



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

PENDİK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

**Rastlantısal veya Tarama Amaçlı İki Yıllık Zaman Aralığında Çekilen
Çoklu Toraks BT İncelemelerinde Saptanan Solid Küçük Belirsiz Pulmoner
Nodüllere Yaklaşımda Klinik ve Radyolojik Bulguların Etkinliği**

Dr.Yücel Genç

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2015

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
PENDİK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

**Rastlantısal veya Tarama Amaçlı İki Yıllık Zaman Aralığında Çekilen
Çoklu Toraks BT İncelemelerinde Saptanan Solid Küçük Belirsiz
Pulmoner Nodüllere Yaklaşımında Klinik ve Radyolojik Bulguların
Etkinliği**

DR.Yücel Genç

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.NURİ ÇAGATAY ÇİMŞİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübeleriyle devamlı yanımda bulunan ve yol gösteren, tez konusu seçiminden basımına kadar bütün aşamalarımda katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr.Nuri Çagatay Çimşit'e, yine eğitim sürecim boyunca bilgi ve birikimleriyle yetişmeye katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Davut Tuney, Prof. Dr.Mustafa Erkin Arıbal, Prof. Dr. Feyyaz Baltacıoğlu, Prof. Dr. Gazenfer Ekinci, Prof. Dr. İhsan Nuri Akpınar ve Yard.Doç.Dr. Rabia Ergelen'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca gece gündüz beraber çalıştığımız, iyi kötü günleri paylaştığımız başta Dr.Yasin Akın olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Her zaman sevgileri ve destekleri ile yanımda olan sevgili aileme, manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim ve kızıma;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Yücel Genç

ÖZET

AMAÇ: Akciğer kanseri taraması veya başka amaçlar için çekilen toraks BT incelemesi sırasında saptanan belirsiz küçük pulmoner nodüllerin radyolojik yönetimi için rehber sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya nisan 2012 - ekim 2014 tarihleri arasında soliter veya 2 - 5 adet arasında küçük solid belirsiz pulmoner nodül ($\leq 8\text{mm}$) tanısı olan, pulmoner BT tetkiki ile kliniğimizde 2 yıl takip edilen 145 hasta dahil edildi. İlk bakıda hastaların yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, ek hastalıkları, malignite öyküleri, nodüllerin lokalizasyonları, boyutları, şekil ve kontur özellikleri, sayıları bilgisayarlı toraks tomografisi ile değerlendirildi. Nodül volumü izlemlerinde; ikiye katlanma zamanı (DT) 2 yıldan kısa olan nodüller malignite riskli olarak kabul edildi. Malignite riskli gruptaki hastalar ve nodüller histopatolojik sonucuna (İİAB, wedge rezeksiyon, bronkoskopi) göre, patolojik tanısı olmayanlar ise PET-BT ve takip BT incelemelerindeki boyut değişikliğine göre klinik olarak malign- benign ayırımı yapıldı. Küçük belirsiz solid pulmoner nodüllere yaklaşımda klinik ve radyolojik bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi. Güncel olarak literatürde kabul edilen yaklaşımlar ve kliniğimizin yaklaşımı karşılaştırıldı.

BULGULAR: Nodüllerin 2 yıllık takipleri sırasında BT incelemelerinde nodül boyutu değişikliği değerlendirildiğinde 288 nodülden 14'ünün (%4,9) boyutunun arttığı ve volmünün en az iki katına çıktığı izlendi. Boyutu artan ve volmü en az iki katına çıkan nodüllerin patoloji, PET-BT ve takip BT incelemelerinde boyut değişikliğine göre klinik-radyolojik-patolojik öngörü 4'ü benign, 10'u malign özellikteydi. Kanser özgeçmişli olan 71 hastanın 7'sinde (%9,9) malign özellikte nodüller izlendi. Kanser özgeçmişli olmayan 74 hastanın 51'i (%68,9) yüksek riskli grupta olup, 1 hastada tek nodül klinik yüksek malign karakterde izlendi.

SONUÇ: Tüm insidental saptanan küçük, solid, pulmoner nodülleri 2 yıl boyunca takip etmek anlamsız olup; kanser risk faktörleri, maliyet, radyasyonun zararları, iş yükü göz önüne alınarak gerekli takip görüntüleme veya müdahale planlanmalıdır.

ABSTRACT

PURPOSE: To provide counseling for the radiological management of the nonspecific small pulmonary nodules detected during the thorax CT performed for lung cancer screening and other purposes.

MATERIALS AND METHODS: This study has been designed retrospectively. In the study there are 145 patients who were followed in our clinic between the dates April 2012 and October 2014 with the help of pulmonary CT. They were diagnosed with solitary or 2-5 small solid nonspecific pulmonary nodules ($\leq 8\text{mm}$). In the first inspection the age, sex, smoking history, comorbid, malignancy history, and the localization, size and dimension, form and contour features and numbers of the nodules have been evaluated with thorax CT. In the monitoring of the nodule volumes, it is accepted that the nodules, of which time to multiply itself twice to its size are less than 2 years, have malignancy risk. The patients and nodules that have the malignancy risk have been assorted as malign and benign clinically according to the histopathological results (Fine-Needle Aspiration Biopsy, Wedge Resection, and Bronchoscopy); and the ones without a pathological diagnose have been assorted as malign and benign clinically according to size changes seen in PET-CT and monitoring CT inspections. The clinical and radiological symptoms have been evaluated statistically in the modality of nonspecific small solid pulmonary nodules. We have decided upon the modalities accepted in the literature and by our clinic.

RESULTS: In the two years monitoring of the nodules, we have evaluated the size changes thereof with CT inspections and determined that 14 nodules out of 288 (4,9%) had bigger size than before and multiplied themselves minimum twice to their size. The pathology, PET-CT and monitoring CT inspections of the said nodules had been evaluated according to their size changes and been determined with the help of the clinical-radiological-pathological foresights and 4 of them were benign and the other 10 of them were malign. Seven patients out of 71 (9,9%) who had cancer history had malign nodules. 51 patients out of 74 (68,9%) who did not have cancer history were in the high risk group and only 1 patient had a high malign featured nodule.

CONCLUSION: Just because the monitoring the incidentally detected small solid pulmonary nodules for 2 years is nonsense, the necessary follow-up monitoring or intervention should be planned by taking the cancer risk factors, cost, the harmful effects of radiation and work load into consideration.

Key Words: Small pulmonary nodule, lung cancer, doubling time, computed tomography

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Embriyoloji ve Histoloji	3
2.2. Solunum Sistemi Anatomisi	4
2.3. Pulmoner Nodüller	8
2.4. Multiple Pulmoner Nodüller	20
2.5. Pulmoner Nodüllerde Ayırıcı Tanı	21
2.6. Akciğer Nodüllerinin Tespiti ve Karakterizasyonu	27
2.7. Küçük Pulmoner Nodüllere Yaklaşım.....	30
3. MATERYAL VE METOD.....	32
3.1. Hasta Grubu.....	32
3.2. Görüntüleme Protokolü.....	33
3.3. İstatiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR.....	66
KAYNAKLAR.....	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARK.	: Arkadaşlar
DT	: Doubling Time
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
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
LR	: Likelihood Ratio (Olabilirlik Oranı)
VATS	: Video-Assisted Thoracoscopic Surgery
pCa	: Malignite Beklentisi
PA	: Arka –Ön
PN	: Pulmoner Nodül
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
BAK	: Bronkoalveolar Kanser
AVM	: Arteriovenöz Malformasyon
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Pulmoner nodül (PN), 3 cm'den küçük çapta, akciğer parankimi tarafından sınırlandırılmış; atelektazi, lenfadenopati veya pnömoni gibi patolojilerin eşlik etmediği, oval ya da yuvarlak yapıda lezyonlardır (1,3,75). Daha büyük boyutlu lezyonlar kitle olarak kabul edilmektedir, 3 cm üzeri yuvarlak opasitelerin büyük kısmı malign karakterdedir (2,75). Birçok çalışmada akciğer grafilerinde PN saptanması ortalama %0.2'ye varan oranlarda bildirilmiştir (3,18). Ancak günümüzde 2000'li yıllardan itibaren bilgisayarlı tomografilerin (BT) yaygın kullanıma girmesi ile birlikte insidental PN saptanma oranları daha da artmıştır. Ayırıcı tanıda hem soliter pulmoner nodüllerin hemde multiple pulmoner nodüllerin birçok nedeni olmakla birlikte , en sık görülenleri granülomlar, akciğer kanseri, metastaz ve hamartomlardır (4,76). Pulmoner nodüllerin tespiti ve klinik ve radyolojik ayırıcı tanısı oldukça önemlidir, çünkü bu nodüller malignite riski taşımaktadır. Akciğer kanseri tespit edildiğinde genellikle ileri evrede olduğundan yaklaşık %85'lere varan oranda bir mortaliteye sahiptir. Akciğer kanserini erken evrede tespit etmek malign yapıdaki küçük nodüllerin erken tanısını önemli kılmış olup kansere özgü mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir (3). Çünkü akciğer kanserinde 5 yıllık genel sağkalım oranı %15 olmasına karşılık evre IA (T1N0M0) tümörlerin erken tanı ve rezeksiyonu ile %80'lere artırılabilinmektedir (5,77). Bu nodüllerin yaklaşık %50-60'lık kısmını ise herhangi bir tedavi gerektirmeyen benign nodüller oluşturmaktadır (6). Hastaları gereksiz cerrahi işlemden korumak, mortalite ve morbitideyi azaltmak, sınırlı kaynakları kötüye kullanmaktan kaçınmak, maligniteli hastayı vakit kaybedilmeden tedaviye yönlendirilmesi açısından bu nodüllerin benign-malign ayırımının yapılması oldukça önemlidir. Malignite olasılığı hastanın klinik bilgilerine (yaş, sigara öyküsü, malignite hikayesi, eşlik eden hastalıklar vb ...) ve nodülün radyolojik görünümüne (boyut, morfoloji ve büyüme hızı) göre belirlenebilir. Hem klinik hemde radyolojik faktörler faktörler birlikte değerlendirilmelidir. Çift yönlü akciğer grafileri ile ilk defa fark edilen pulmoner nodülün iki boyutu, kontur özellikleri, kalsifikasyon varlığı, kavitasyon, satellit lezyonların varlığı nodülün benign - malign ayırımını yapmada ilk basamağı

oluşturmaktadır. Özellikle doksanlı yıllarda spiral BT, 2000’li yıllarda multidedektörlü helikal BT’lerin kullanıma girmesi ile birlikte, semptomsuz hastalarda 1-2 mm’lik akciğer nodüllerinin görülmesi rutin hal almıştır. Günümüzde hızla gelişen teknoloji ile birlikte 1 cm ve üzerindeki nodüllere dinamik BT, PET BT, İİAB gibi yardımcı tetkik ve minimal invazif yöntemlerle yüksek oranda benign -malign ayırımı yapılmaktadır. Literatürde tüm kalsifik olmayan belirsiz pulmoner nodüllere 2 yıl boyunca kararlı olduğu kanıtlanıncaya kadar potansiyel malign lezyon gibi davranmak ve yakın takip etmek standart yaklaşım olmuştur. Radyoloji literatüründe belirsiz küçük nodüllerin mevcut yönetim kuraları 2005 yılında Fleischner ve ekibi tarafından güncel yorum getirilmiş olup 2 yıllık periyotta birden fazla toraks BT ile takip önerilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda 7mm’den küçük nodüllerde malignite sıklığı yaklaşık %1 olarak hesaplanmıştır.

Belirsiz küçük pulmoner nodüllerdeki bu politikanın olumsuz yönleri; BT’nin yüksek yalancı pozitifliği nedeniyle benign nodüllerin cerrahiye gitmesi sonucu morbitide - mortalitenin artması, kısıtlı kaynakların kötüye kullanılması, sağlık bakım masraflarının artması, gereksiz hasta anksiyetesi ve artan toplum radyasyon dozu sayılabilir.

Bu yüzden küçük nodüllere uygulanan radyolojik yaklaşımda özellikle BT tarama endikasyonlarının birden fazla çalışma ile yeniden gözden geçirme ihtiyacı duyulmaktadır.

Çalışmadaki amacım akciğer kanseri taraması veya başka amaçlar için çekilen toraks BT incelemesi sırasında saptanan belirsiz küçük pulmoner nodüllerin radyolojik yönetimi için rehber sağlamaktır.

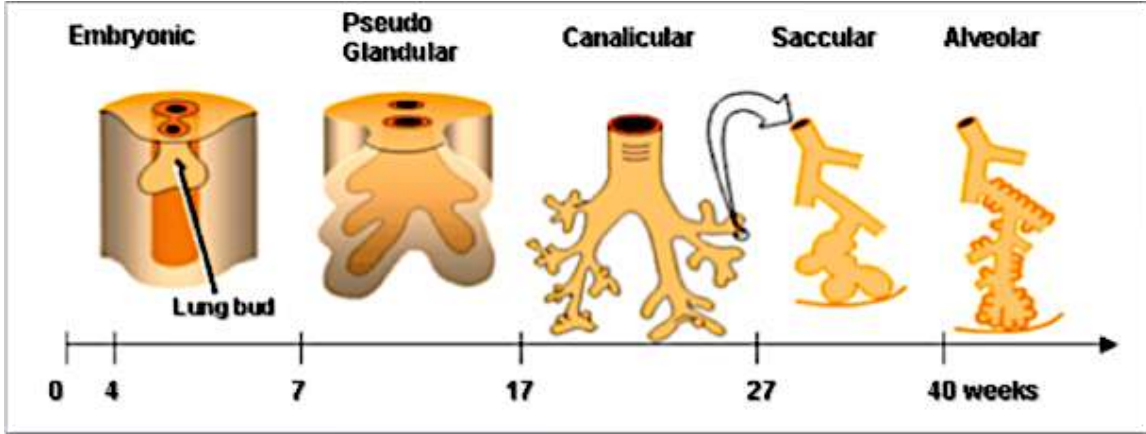
2.GENEL BİLGİLER

2.1.EMBRİYOLOJİ ve HİSTOLOJİ

Embriyo yaklaşık 4 haftalıkken , solunum sisteminin ilk taslağı ön barsağın (foregut) ventral duvarından bir çıkıntı halinde belirir. Larinks , trakea ve bronşları döşeyen epitel, akciğerlerde olduğu gibi tümüyle endodermal kökenlidir. Buna karşılık , trakea ve akciğerlerin kıkırdak ve kas yapıları ön barsağı çevreleyen mezodermden türer (7).

Respiratuar primordium (solunum taslağı) ön barsaktan ayrılırken , trakea olarak adlandırılan bir orta hat ve akciğer tomurcuğu şeklinde ifade edilen iki lateral çıkıntı (out-pocketing) oluşturur (8). Daha sonra , sağ akciğer tomurcuğu , ana bronş adı verilen üç dala , sol akciğer tomurcuğu da iki dala ayrılarak gelişir. Akciğerleri dıştan saran mezoderm visseral plevraya dönüşür . Vücut duvarının iç yüzünü döşeyen mezoderm tabakasından da parietal plevra oluşur. Parietal ve visseral plevralar arasında kalan boşluğa plevral boşluk denir.

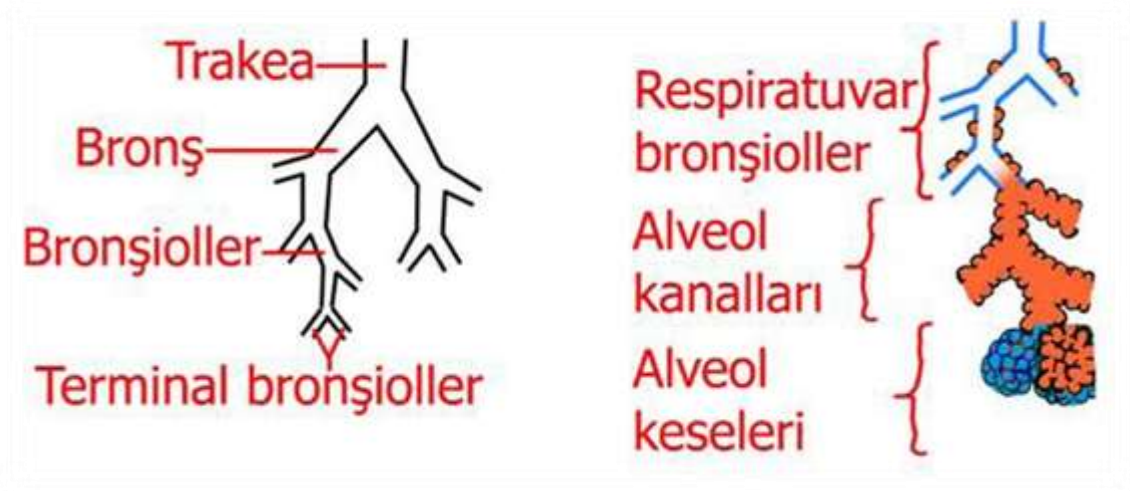
Pulmoner lob gelişimi 33. günde görülebilir, solunum sisteminin intrauterin gelişmesi 36 haftada tamamlanmakta ve ilk 6 haftalık embriyoner dönem, 16 haftaya kadar psödoglandüler ve glandüler dönem, 17. haftadan itibaren kanaliküler dönem, 29. haftadan itibaren sakküler dönem, 36. haftada alveolar dönem olmak üzere beş dönemi kapsamaktadır. Bu arada da 32-35. haftada alveollerde sürfaktan yapımına başlanmakta ve postnatal dönemdeki alveol kollapsı önlenmektedir(9). Solunum sisteminin gelişimi doğum olayından sonra da devam etmektedir (Şekil 1).



Şekil 1 : Akciğerin Gelişim Evreleri

2.2.SOLUNUM SİSTEMİ ANATOMİSİ

Solunum yollarının görevi solunan havayı alveoler yüzeye kadar taşımaktır. Alveollerde, solunan hava ile alveoler kapiller sistemdeki kan arasında gaz değişimi gerçekleşir. Solunum sistemini üç bölümde incelemek uygundur; Taşıyıcı zon, geçiş zonu, respiratuvar zon şematik görünümü (Şekil 2) .



Şekil 2 : Taşıyıcı zon, geçiş zonu, respiratuvar zon şematik görünümü

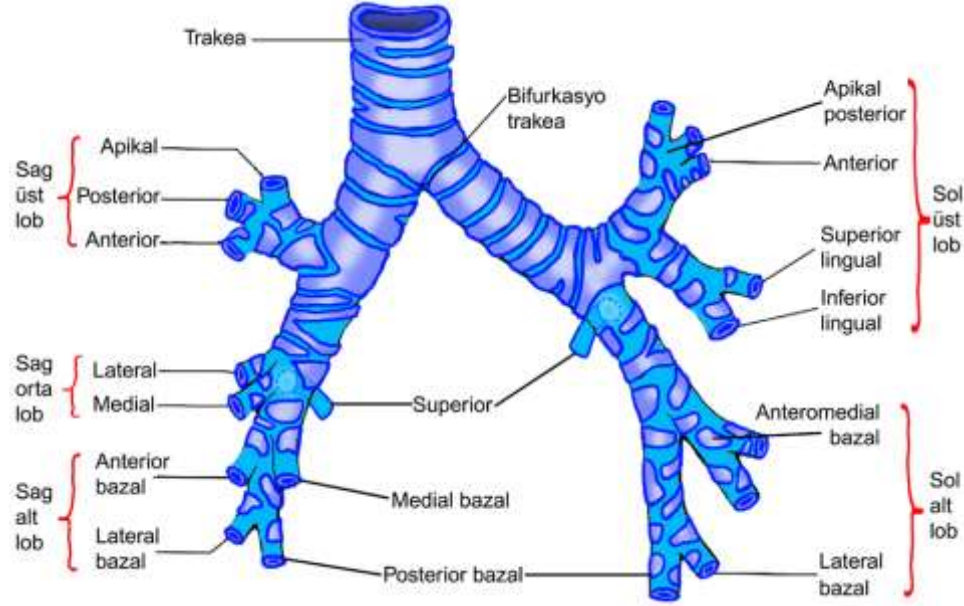
Taşıyıcı zonda trakea , duvarında kartilaj içeren bronşlar ve alveolsüz bronşioller bulunmaktadır. Gaz değişiminde rolü olmayan bu yol, trakeadan itibaren 16 defa dallanma göstermektedir ve terminal bronşiollerde taşıyıcı hava yollarının son elemanıdır.

2.2.1.Trakea: Larenksin devamı olarak 6. servikal vertebra hizasından başlar ve 4. torakal vertebra alt düzeyi arasında uzanır. İkiye ayrıldığı kısım (bifurkasyo trakea-karina) önde angulus sterni (Ludovici açısı) arkada linea interspinalis ile belirlenir. Lamina proprianın dışında 16-20 adet, organı önden ve yanlardan saran (C) şeklinde hyalen kartilajlar bulunur. Bu kıkırdakların açık uçları özefagusa komşu arka yüzde kalın bir düz kas bandı ile birleşir.

2.2.2.Bronşlar: Trakea karinada ikiye ayrılarak sağ ve sol ana bronşları verir. Sağ ana bronş daha dik seyirli olduğundan aspire edilen yabancı cisimlerin çoğu sağa kaçır. Sağ ana bronş çapı ortalama 15.3 mm’dir, karinadan 22 mm sonra üst lob bronşunu verir ve bronkus intermedius adıyla devam eder. Sağ üst lob bronşu ayrımdan 10 mm sonra üç segmenter bronşu verir. Bronkus intermedius üst lob bronşu ayrımından 30-40 mm sonra ikiye ayrılarak orta ve alt lob bronşlarını verir. Aynı seviyeden alt lobun süperior segment bronşu da ayrılır.

Sol ana bronş ortalama 13 mm çapta olup karinadan 50 mm sonra alt ve üst lob bronşlarına ayrılır. Sol üst lob bronşu 10 mm sonra ikiye bazan da üçe ayrılır. Üst kol hemen ikiye ayrılarak apikoposterior ve anterior segment bronşlarını verir. Alt kol ise linguler bronştur ve sağdaki orta lob bronşunun karşılığıdır. Linguler bronş 20-30 mm sonra süperior ve inferior segment bronşlarına ayrılır. Sol alt lobda segmenter dağılım sağ alt lobdaki gibidir, tek fark anterior bazal ve medial bazal segmentlerin tek bronşta birleşmiş olmasıdır (Şekil 3) . Hava yolu duvarları kıkırdak, kas ve uzunlamasına elastik fibrillerden yapılmıştır. Trakea’daki kıkırdak halkalar ana bronşlar ve alt lob bronşlarında da devam eder, diğer lobar bronşlar ve segmenter bronşlarda plak şeklinde ve düzensiz adacıklar halindedir. Kıkırdak parçacıklar giderek küçülür, azalır ve 1 mm çaplı

subsegmenter bronşlarda kaybolurlar.



Şekil 3 : Trakeabronşial ağacın dallara ayrılması

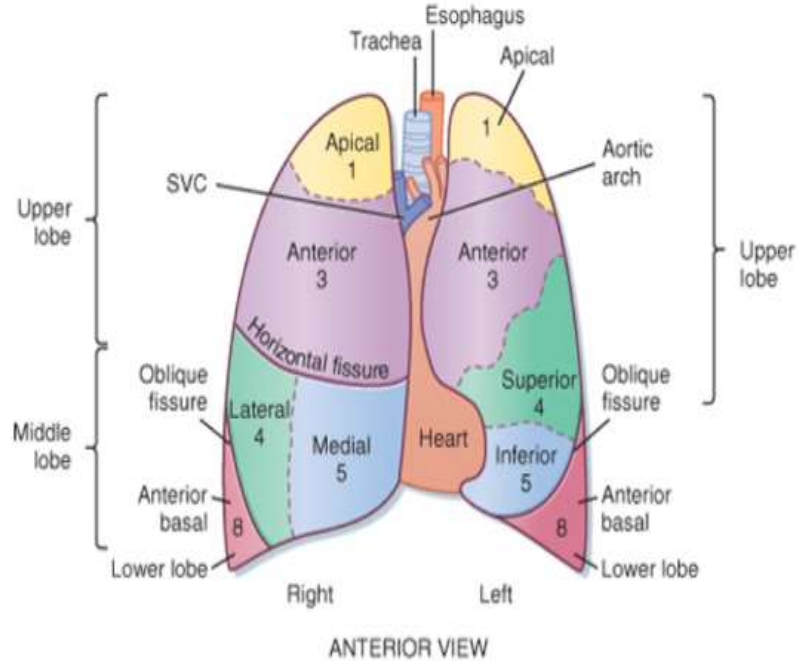
2.2.3.Bronşioller: 12-16. dallanma sırasında bronşioller bulunur. Bronşiollerin çapları 0.5-0.18 mm kadar olup gland ve kartilaj içermezler. Duvarlarında düz kaslar ve zayıf bir bağ dokusu ağı vardır. Parasempatik sinirlerin innerve ettiği düz kaslar inspirasyonda gevşer, ekspirasyonda kasılır.

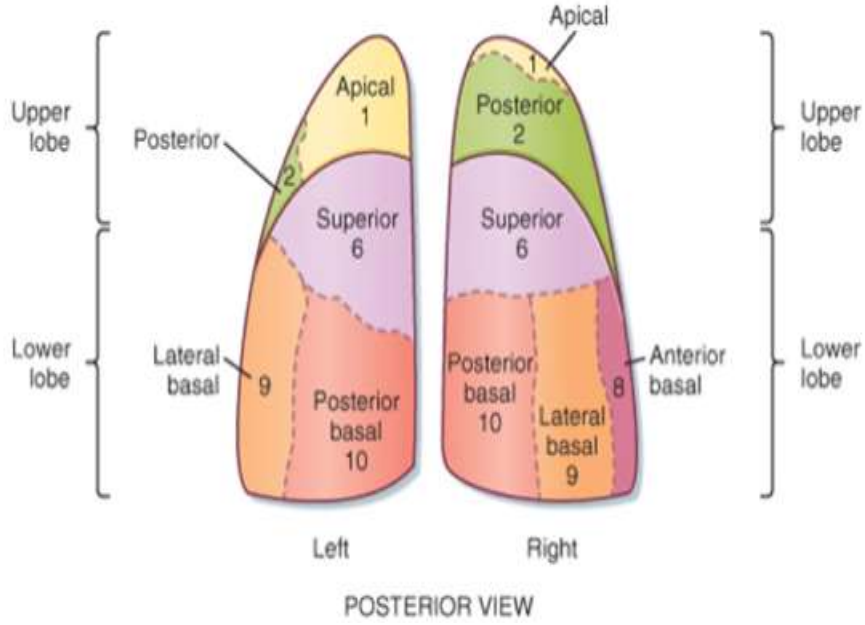
Geçiş zone hem taşıma hem de gaz transferi işlevini üstlenmektedir.

Respiratuar bronşioller, alveoler kanal ve alveoler saklardan (keseler) oluşmaktadır. Her alveoler sak 4-10 alveol içermektedir. Respiratuar zone ise alveollerden ibarettir ve burada solunan hava ile kan arasında gaz transferi yapılmaktadır. Alveoller; respiratuar bronşiol, alveoler kanal ve alveoler sak duvarlarına açılan keseciklerdir. Respiratuar zone, geçiş zone ile birlikte akciğer parankimini oluşturmaktadır.

Sağ akciğer oblik ve transvers fissürler ile üç loba, sol akciğer ise oblik fissürle iki loba ayrılmaktadır. Loblar ise daha sonra segmentlere ayrılmaktadır (Şekil 4) . Her segment bronş ve damar yatağıyla ayrı bir ünite olup, tabanı periferde, tepesi hilusa doğru bakan bir koni görünümündedir. Bu anatomik durum özellikle cerrahi girişimlerde önem kazanmaktadır.

Bir terminal bronşiolün distalindeki akciğer ünitesi asinüs olarak adlandırılmaktadır. Asinüs, geçiş zonu ve respiratuar zon elemanlarını birlikte içermektedir. Radyolog ve anatomistlere göre akciğerin anatomik ve fonksiyonel parankim birimi asinüstür. Radyologlar tarafından parankim birimi olarak kabul edilmesinin sebebi ise tüm akciğerin her yerinde tanınabilir olması, radyolojik olarak görülmesi ve gaz değişiminin olduğu fonksiyonel bir yapı olması sebebiyledir.





Şekil 4 : Akciğerin lob, segment ve fissürlerinin topografik görünümü

2.3.PULMONER NODÜLLER

2.3.1.Tanım ve Genel Yaklaşım

Pulmoner nodül, akciğer parankimi içerisinde çevresi normal akciğer dokusu ile sarılı, 3 cm veya daha küçük, genellikle yuvarlak veya oval görünümlü, beraberinde atelektazi, lenfadenopati veya pnomoninin eşlik etmediği lezyonlardır.(3)Röntgenogram ile PN saptanma sıklığının yaklaşık %0.2 oranında olduğu ve ABD’de yılda 150.000 olguda PN saptandığı bildirilmiştir (10,39). PN’ye neden olabilecek çok sayıda patoloji olsa da lezyonların bir çoğunun granülom, akciğer kanseri, metastaz yada hamartom kaynaklı olduğu tespit edilmiştir.

Akciğer grafisinde pulmoner nodüller yerleşim yerine ve boyutuna göre bazen saptanabilirken, büyük bölümü gözden kaçabilmektedir. Pulmoner nodüllerin belirlenmesinde ve benign-malign ayırımında BT görüntüleme en duyarlı yöntemlerden

biridir. Pulmoner nodüllerde amaç benign -malign atırımını yüksek sensivite ve spesifiteyle ayırt edebilmek, malign lezyonları erken evrede cerrahiye yönlendirmek benign lezyonlarda gereksiz cerrahi, radyasyondan korumak, iş gücü ve mali kaybı engellemektir. Bu amaçla 8 mm’den küçük nodüllerin takibi ve kontrolü için Fleischner Sınıflandırması yapılmıştır(11).Fleischner Derneğinin sınıflandırması tablo 1’de verilmiştir .

Tablo 1.Fleischner Derneğinin İnsidental Saptanan Soliter Pulmoner Nodüle Yaklaşımı

Nodül Boyutu	Düşük Riskli Hasta	Yüksek Riskli Hasta
≤ 4mm	Takibe gerek yok.	12. ayda takip inceleme
> 4-6 mm	12. ayda takip inceleme	6-12. ayda ve 18-24.ayda takip BT inceleme
> 6-8 mm	6-12. ayda ve 18-24.ayda takip BT inceleme	3-6. ayda , 9-12. ayda ve 24. ayda takip BT inceleme

2.3.2.Etyoloji

Pulmoner nodüllerde etyoloji çok geniş olup benign ve malign sebebler olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır.Çoğu seride benign lezyonların sıklığının daha yüksek olduğu rapor edilmektedir (12,13).

Benign hastalıkların en sık nedeni enfeksiyöz granülomlar olup %80’ini oluşturmaktadır, hamartomlar %10, geri kalan %10’u da nonenfeksiyöz granülom ve benign tümörler gibi nadir nedenlerdir.Geçmişte rezeksiyon yapılan SPN’lerin % 15-40’ı malign iken bu oran yeni çalışmalarda % 22-46 olarak bildirilmektedir(14).

Malign pulmoner nodüllerin büyük çoğunluğu bronkojenik karsinomdur. Histolojik olarak, adenokanser ve skuamöz hücreli kanser çoğunluğu oluşturur.Akciğer dışı tümör metastazları da malign pulmoner nodüllerin %10-30’unu oluşturur (15).Pulmoner nodüllerin sebepleri Tablo 2’de verilmiştir (16).

Tablo 2. Soliter ve Multiple Pulmoner Nodüllerde Ayırıcı Tanı

Malign Kitleler

Karsinoma

Lenfoma

Sarkom

Karsinoid tümör

Metastaz

Benign Kitleler

Hamartom

Endometrioma

Lenfoproliferatif Hastalıklar

Mezenkimal Tümörler(kondroma, lipom, fibrom)

Epiteloid Tümörler

Vasküler Tümörler

Konjenital lezyonlar

Arteriovenöz fistül

Bronkojenik kist

Konjenital kistik adenomatoid malformasyon

Sekestrasyon

Enfeksiyonlar

Granülomlar(Tüberküloz, histoplazmoz, koksidiyomikoz, aspergilloz)

Akciğer absesi

Septik emboli

Nonenfeksiyöz

Sarkoidozis

Romatoid artrit

Wegener Granülomatozis

Lipoid Pnömoni

Amiloidozis

Neoplastik

Metastazlar

Malign lenfoma/lenfoproliferatif hastalık

İnflamatuvar

Granülomlar

Fungal ve fırsatçı enfeksiyonlar

Septik emboli

Romatoid nodüller

Wegener granülamatozis

Sarkoidoz

Langerhans hücreli histiyositozis

Doğumsal

Arteriovenöz malformasyon

Diğer

Hematomlar

Pulmoner enfarktlar

Mesleki(Pnömokonyozis, Silikozis)

2.3.3.Klinik Değerlendirme:

Hastaya ait kanser risk faktörlerinin saptaması hedeflenir . Pulmoner nodüller, genellikle asemptomatik olup, akciğer grafilerinde veya BT incelemelerinde insidental saptandığı bilinmektedir (17). Akciğer kanserli hastada postoperatif takip incelemelerinde saptanan pulmoner nodüllerin, ikinci bir primer kanser olma olasılığı ne kadar yüksek ise, başka bir organ tümörlü hastadaki akciğer nodülünün, metastaz olasılığı da okadar yüksektir. Aynı şekilde, tüberküloz geçirmiş bir hastadaki PN' nin tüberküloz olma olasılığı da o kadar yüksektir.

Hastanın yaşı, sigara alışkanlığı ve başka organ kanseri varlığı, hastaya ait en önemli üç risk faktörüdür (18,19). Otuz yaşın altında, akciğer kanseri riski düşük iken, 10 yıl paket ve üzeri sigara içen, ileri yaştaki bir erkekte bu olasılık oldukça yüksektir (12). Lillington , 48 yaşından sonra görülen PN' nin malignite riskinin belirgin arttığını bildirmiştir (20). Ayrıca mesleki maruziyet (ör: Kömür işçisi pnömokonyozu, asbestozis), akciğer fibrozisi, KOAH'ın eşlik etmesi, amfizem ve ailede akciğer kanseri öyküsü olması kanser olasılığını arttıran önemli sebeplerdir. Tüberküloz ve mantarla ilgili pozitif testler veya romatoid artrit gibi hastalıklar benign pulmoner nodül şansını arttırmaktadır.

Akciğer dışı kanser öyküsü bulunan hastalarda pulmoner nodül metastaza , primer akciğer kanserine veya benign bir lezyona bağlı olabilir. Nodüllerin multiple ve periferik lokalizasyonlu olması metastaz açısından anlamlıdır. Özgeçmişinde melanom, sarkom veya testiküler karsinom olan hastalarda izlenen pulmoner nodüllerin metastatik olma ihtimali bronkojenik karsinom olma ihtimalinden iki kat daha fazladır. Baş ve boyun tümörü, mesane, meme, serviks, safra yolları, özefagus, over, prostat veya mide kanseri öyküsü olan olgularda görülen PN'lerin, bronkojenik karsinom olma ihtimalinin metastaz olma ihtimalinden üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Diğer tümör tiplerinde görülen pulmoner nodüllerin metastaz ve akciğer kanseri olasılığı eşittir (21 , 22).

Nodül için kanser olasılığının (pCa) hesaplanması , bu bulgular için hesaplanan malignite açısından olasılık oranlarına [likelihood ratio (LR)] dayanılarak yapılır. İngiliz matematikçi “Bayes” tarafından geliştirilen bir yöntem ile bu hesaplamalar yapılmaktadır (Bayes Analizi).

LR'nin 1.0 olması kanser için %50 olasılığı, 1.0'dan küçük ise benign, büyük ise malign PN'yi gösterir. Hastaların pCa değeri bulunabiliyorsa, genel yaklaşım, 0.05'ten küçük pCa değeri olan hastada takib, 0.60 ve üzeri değerlerde rezeksiyon, 0.05 ile 0.60 arasındaki değerlerde ise biyopsi vb. girişimsel ileri incelemeleri öngörür. Bu yaklaşımın en iyi maliyet-etkinlik değerine sahip olduğu kabul edilmektedir. Pulmoner nodülü olan bir hastada pCa değeri izlenecek tanısız yaklaşımın seçiminde rol oynayan en önemli parametredir (12, 23). Olasılık hesaplanması ile malignite tahminin doğruluk oranı %53-96 arasında değişmektedir. Ancak klasik Bayes analizi dinamik helikal CT ve PET gibi daha gelişmiş metodları kapsamamaktadır (19).

LR ve pCa değerlerinin hesaplanmasına ait formüller tablo 3'de, çeşitli klinik ve radyolojik bulgular için saptanmış LR değerlerini tablo 4'de göstermektedir(19).

Tablo 3. LR ve pCa değerlerinin hesaplanmasına ait formüller

LR (olabilirlik oranı) = a bulgusu saptanan malign SPN sayısı / benign SPN sayısı

LRprev (toplumun malignite prevalansı) = malignite prevalansı / 1 – malignite prevalansı

OddsCa (kanser olasılığı) = LRprev x LRa x LRb x LRe x ...

pCa (kanser beklentisi) = OddsCa / 1 + OddsCa

BULGU	LR DEĞERİ
≥ 16 mm kavite duvar kalınlığı	37.97
Tip 3-4 kenar	5.54
Hemoptizi	5.08
Kanser öyküsü	4.95
> 70 yaş	4.16
Tip 2 kenar	1.27
Üst-orta lob lokalizasyonu	1.22
1.1-2 cm çap	0.74
0-1 cm çap	0.52

Tablo 4: Çeşitli klinik ve radyolojik bulgular için saptanmış LR değerlerini göstermektedir.

2.3.4.Radyolojik değerlendirme

Pulmoner nodüllerin morfolojik özellikleri, dansiteleri, atenüasyonları ve büyüme hızını saptamak için direkt röntgenogram ve BT kullanılmaktadır. (16). Pulmoner nodüller genellikle insidental olarak bulunan patolojilerdir. Pulmoner nodüller akciğer filmlerinde %0,09- 0,2 oranında saptanmaktadır(15).

Pulmoner nodüller primer akciğer kanseri olma ihtimalinden dolayı çok önemlidirler. Pulmoner nodüllere neden olan çok sayıda sebep olmakla birlikte ilk önce lezyonun benign ya da malign ayırımı yapılması gerekir (24). Pulmoner nodüllerin çoğu benigndir , ancak %30-50 oranında malignite riski taşımaktadır.Bir nodülün kanser yönünden kesin tanısı histopatolojik olarak konur.Bununla birlikte boyutu, kenar özelliği, iç yapısı (kalsifikasyon, yağ içeriği, kavitasyon), yoğunluğu, satellit nodülü, büyüme hızı ve kontrast tutulumu gibi radyolojik özellikleri malign ve benign nodül ayırımında yol

gösterici olabilmektedir (15,16).

2.3.4.1.Nodül boyutu: Nodül çapı arttıkça malignite riski artar. Benign nodüllerin %80'i 2 cm'den küçüktür (25). Malign nodüllerin %15'i 1 cm'den, %42'si ise 2 cm'den daha küçük çaptadır (25). Kalsifikasyon içermeyen 1 cm'den küçük çaplı nodüllerin değerlendirildiği üç ayrı çalışmada benign PN oranı %64, %71 ve %92 olarak rapor edilmiştir (26) .

Nodül çapında 1 cm'lik artış ile malignite riskinde %13 oranında yükselme olduğu bildirilmiştir (19). Üç santimden büyük kitlelerde malignite oranı %93'ün üzerine çıkmaktadır . Midthun ve ark. yaptığı çalışmada boyut ile malignite riskini değerlendirmiş ve ≤ 3 mm için %0.2 , 4-7 mm için %0.9 , 8-20 mm için %18, >20 mm için %50↑ bulmuştur. Takip BT' leri ile nodüllerin boyut değişimini izlemek, karakterini belirlemede pratik ve önemli bir metoddur. Mayo Klinik tarafından yapılan bir çalışmaya dayanılarak 4 mm ya da daha küçük lezyonların ise % 1'inden daha azının malign olabileceği saptanmıştır (27, 28). Farklı sebeplerle hastalara multidedektör BT çekilme oranları arttıkça giderek daha küçük boyutta nodüllerin tespiti mümkün olmaktadır (19). Bu şekilde bazılarının çapları 1 cm. ve hatta 1 cm'den de küçük olabilen malign lezyonların erken evrelerde saptanması mümkün olabilir.

2.3.4.2.Nodülün Büyüme Hızı ve Stabilitesi: Soliter pulmoner nodüllerin boyutlarındaki değişiklik oranları nodülün etiyolojisini saptamada en önemli parametrelerden biridir. Pulmoner nodüller çoğunlukla sferik yapıda olduklarından volümleri $\frac{4}{3}\pi r^3$ formülü ile hesaplanır. Nodül çapında %25' lik bir artış , PN volümünün iki katına çıkması anlamına gelir. Nodülün çapının iki katına çıkması için geçen süreye doubling (ikilenme) zamanı adı verilmektedir (29). Bir nodülün boyutu iki yıl içindeki takiplerde aynı kalıyorsa benign olarak kabul edilebilir (30,31).

Çok nadir olarak bazı malign nodüllerin de bu tarzda davranabildiği rapor edilmiştir. Malign lezyonların çoğunda doubling zamanı 35-450 gün arasındadır. Daha kısa doubling zamanları infeksiyöz değişikliklerin, daha uzun zamanlar ise benign tümörlerin

göstergesidir (32). Bazı yazarlar benign ve malign lezyonların ayırımında “Doubling time” için 20-400 günü kriter olarak almaktadırlar (33,34). Mayer’in raporuna göre, 80 günden az doubling time sahip olan malign nodüllerde prognozun kötü, 150 günden fazla doubling time’a sahip malign nodüllerin ise daha iyi bir prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (35). Genel olarak 1 ayla 2 yıl içinde hacmi iki katına çıkan nodüller maligndir (yada hacmi 1 aydan önce veya 2 yıldan geç zamanda iki katına çıkan nodüller benignidir). İstisnai durumlar da vardır, bronkoalveoler karsinomların boyutunda değişiklik olması için geçen süre 2 yılı geçebilmektedir. Pek çok kural dışı durum olmasına ve iki grup arasında çakışmalar bulunmasına rağmen bu pratik kural nodüllerin değerlendirilmesinde, çok yararlı olmakta ve sıklıkla kullanılmaktadır (36).

2.3.4.3.Nodül Lokalizasyonu: Akciğer kanserlerinin %70’inin üst loblarda lokalize olduğu ve sağ akciğerde sola oranla 1.5 kat daha fazla bulunduğu saptanmıştır (37). Soliter PN (SPN) şeklinde görülen akciğer kanserlerin % 60’ı periferik yerleşimlidir. Malign pulmoner nodüllerin yaklaşık %10’u akciğerin medial üçte birinde yer almaktadır. Metastazlar subplevral veya akciğer dışı üçte birinde daha sıklıkla izlenir. Metastatik lezyonlar primer akciğer tümörlerin aksine yaklaşık üçte ikisi alt loblarda yer almaktadır (16).

2.3.4.4.Nodül Kenar Özellikleri:

SPN’ler dört farklı kenar özelliğine sahiptirler (Şekil (20)):

Tip 1: Düzgün kenarlı, lobülasyon ve spikülasyon göstermeyen nodül tipidir. Bu tip nodüller sıklıkla benign nedenli olmakla birlikte, malign PN’lerin %21.2’si bu tip kenar özelliğine sahiptir (38).

Tip 2: Nodül kenarının lobülasyon gösterdiği tiptir. Nodül sınırlarının lobülasyon göstermesi maligniteyi düşündürür; ancak, benign nodüllerin %25’inde de lobülasyon görülebilir (39) .

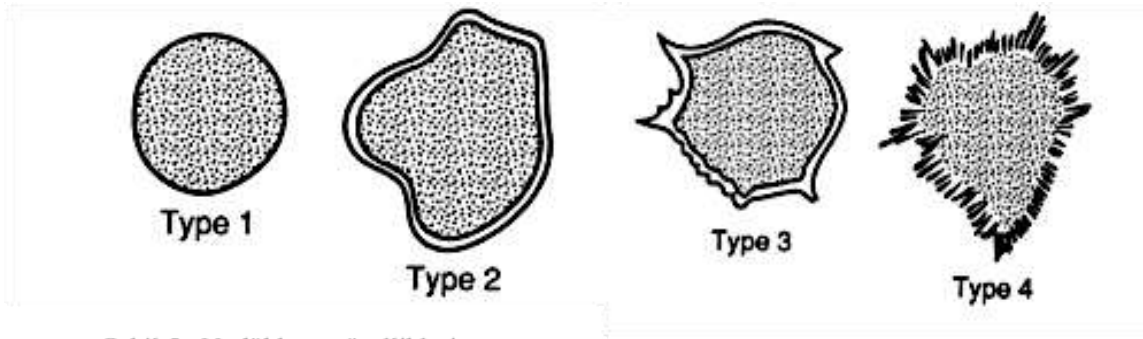
Tip 3: Nodül kenarı irregüler olup az sayıda spiküler uzantılara sahip olabilir. Bu tip kenar yapısına sahip PN’lerin %83’ü maligndir (20) .

Tip 4: Nodül kenarı çok sayıda spiküler uzantı içerir (20,38) Bu tip nodüllerin yaklaşık %93’ü maligndir (20) .

Ayrıca poligonal kenar özelliği gösteren nodüller sıklıkla izlenmekte olup,

etiyolojileri genellikle benigndir . Bu patern fibrozis, fokal atelektazi ve alveolar ilfiltrasyonda izlenebilir .

Genel olarak malign nodüller düzensiz sınırlı, lobule veya spiküle konturludur. İrregüler veya spiküle konturlu nodüllerin %90'a yakını malign nodüllerdir. Düzgün ve keskin kenarlı nodüller benign tümörler ve granülomların daha karakteristik özelliğidir. Ancak bu nodüllerin de %21'i malign olabilmektedir. Nodül parankime ve plevraya ince ve kalın uzanımlar gösterebilir. Bu uzantılar düzensiz fibrozis, lenfanjitik yayılım ve tümör infiltrasyonuna bağlı olabilir. Bu özellik benign nodüllerde %55, malign nodüllerde %87 oranında görülür. 'Rigler notch' belirtisi, vasküler yapının nodüle giriş yerinde izlenen indentasyondur ve maligniteyi düşündürür.



Şekil 5 : Nodül kenar özellikleri

2.3.4.5.Hava Bronkogramı ve psödokavitasyon: Hava bronkogramı nadir görülen bir bulgudur.Hava bronkogramı sıklıkla SPN şeklindeki kanserlerde görülmektedir (40). Bu bulgu en sık adenokarsinom ve bronkoalveolar karsinomda görülmektedir. Hava bronkogramı benign nodüllerde de, özellikle iltihabi olanlarda, fokal pnömoni, enfarkt, round atelektazi, silikozis ve sarkoidozda görülen konglomere kitlelerde de görülebilmektedir (27). Yaklaşık olarak malign tümörlerin %30'unda, benign lezyonların ise %6'sında hava bronkogramı izlenmektedir (34).

BT'de nodül içerisinde “baloncuk” şeklinde küçük hipodens alanlar görülebilir. Bunlar nodül içerisindeki küçük hava dolu kistlere bağlıdır. Psödokavitasyon olarak

isimlendirilirler ve sıklıkla bronşıyoalveolar karsinomlarda görülürler.

2.3.4.6.Kavitasyon: Kavitasyon solid lezyon içerisindeki gaz ile dolu alan olarak tanımlanır. Hem benign hem de malign pulmoner nodüller içerisinde kavitasyon görülebilir (12). Spesifik bir tanı koymak zor olduğundan amaç nodülün benign-malign ayırımını yapmaktır. Kavite duvar kalınlığı bu ayırmada en önemli parametredir ve benign nodüllerde genellikle 4 mm veya daha incedir. Ayrıca genellikle düzenlidir, ancak enfekte kistler bu kuralın dışındadır. Kisti çevreleyen akciğer dokusunun inflamasyonu nedeniyle kavite duvarı 4 mm'den daha kalın ve düzensiz olabilir. Duvar kalınlığı 5 mm'den daha az olan kaviter nodüllerin %95'i benign'dir. Malign nodüllerde kavitenin duvarı ise genellikle 15 mm'den kalın ve düzensizdir. Duvar kalınlığı 5-15 mm arasında olan kavitasyonda benign -malign nodül oranı eşit görülmektedir. Yapılan çalışmalarda 16 mm ve üzeri duvar kalınlığı bulunan nodüllerin %80'den fazlasının malign olduğu bildirilmiştir (12).

Kaviter nodül olarak ortaya çıkan benign lezyonlar arasında granuloma, fungal pnömoni veya romatoid artrit gibi kollajen vasküler hastalıklara bağlı ortaya çıkan nodüller sayılabilir. Malign SPN'ler içerisinde en sık yassı hücreli karsinomlarda kavitasyon görülür. Kavitasyon görülen malign nodüllerin %80'i yassı hücreli karsinomdur.

Bazen kavite içerisinde solid kısım olabilir. Bu durum "menisküs belirtisi" olarak bilinir ve fungal lezyonlar, komplike kist hidatik, infarkt, tüberküloz, nekrotizan pnömoni ve nekrotizan neoplazmlarda görülebilir. Bazen de bir hava kistin yakın komşuluğunda yerleşmiş tümörler BT'de kistin içerisindeymiş gibi bir görünüm oluşmasına yol açabilirler. Bu şekilde ortaya çıkan karsinomların yarısını adenokarsinomlar oluşturmaktadır.

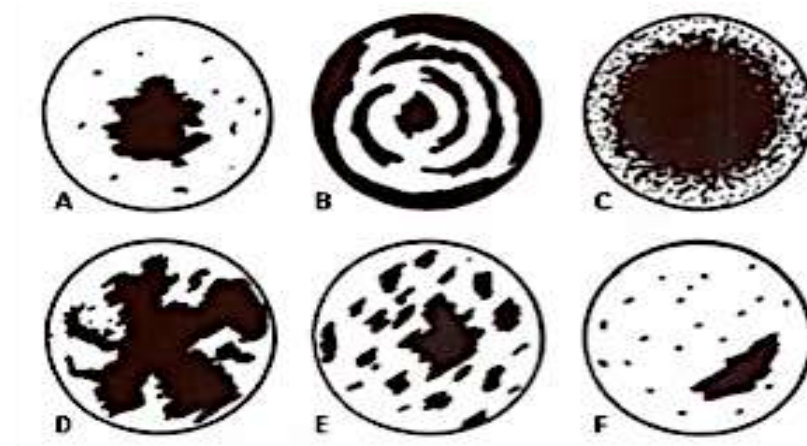
2.3.4.7.Satellit Nodül: Nodülün çevresinde bulunan küçük nodüller olup benign olasılığı gösterir . Çalışmalarda satellit nodül için pozitif prediktif değer %90 olarak bildirilmiştir (41). Çapı 4 mm'den küçük sekonder nodüllerin malignite riskinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (42). Satellit nodüller genellikle granülomatöz olgularda ve başta tüberküloz gibi spesifik enfeksiyonlarda daha sık görülmektedirler (41). Karsinomların sadece küçük bir yüzdesi satellit nodüllerle ilişkilidir (16).

2.3.4.8.Buzlu Cam Görünümü: Bazı nodüllerde buzlu cam görünümü izlenmektedir. Buzlu cam görünümü ve solid komponent içeren nodüllerle karşılaşıldığında farklı bir yaklaşım gereklidir. Bu nodüllerin tamamı buzlu cam görünümünde de olabilir. Yapılan çalışmalarda semisolid nodüllerde malignite oranları %63'e kadar çıkarken tamamen buzlu cam görünümünde olan nodüllerde ise %18 civarında olduğu saptanmıştır (43). Bu tip lezyonlar atipik adenomatöz hiperplaziden (premalig) bronkoalveoler karsinom ve invaziv adenokarsinom arasında değişebilen geniş bir patolojik çeşitliliğe sebep olur (44). Bu da hastaların tanısında solid nodüllerden farklı bir yaklaşım gerektirir.

2.3.4.9.Kalsifikasyon: Kalsifikasyonlar benign nodüllerde daha sık izlenmekle birlikte malign nodüllerde izlenebilmektedir. Kalsifikasyonlar benign ve malign tip olarak 2 grupta incelenmektedir. Benign kalsifikasyon paternleri diffüz solid, laminar, santral ve "popcorn" olmak üzere dört grupta sınıflandırılır. İlk üç tip, tüberküloz ve histoplazmoz gibi granülomatöz hastalıklarda görülürken, "popcorn" tipi kalsifikasyon hamartomlar için tipiktir (12,32). Benign nodüllerin %38-63'ü kalsifikasyon içermez (29).

Malign kalsifikasyon paternleri noktasal ve eksantrik şeklinde tanımlanmıştır. Malign nodüllerin %10'u kalsifikasyon içermektedir (45,46). Ancak kanserlerde benign kalsifikasyon paterni de saptanabilmektedir. Karsinoid tümör ve müsinöz adenokarsinomun

dens santral kalsifikasyon, osteojenik sarkom veya kondrosarkom metastazının ise genelde homojen yoğun kalsifikasyon gösterdiği gözlenir. BT kalsifikasyon paternini belirlemede daha kesin bilgi vermektedir. BT atenüasyonunun 100 HU' den yüksek olması izlenen dansitenin kalsifiye olduğunu göstermektedir (16).



Sekil 6 : Santral (A), laminar (B), diffüz (C), popcorn (D) benign kalsifikasyon. Noktasal (E), ekzantrik (F) malign kalsifikasyon.

2.3.4.10.Yağ: Yağ dokusunun varlığı pulmoner hamartomaların en önemli özelliğidir. Düşük BT atenüasyonuna (-40 ile -120 HU) sahip olmaları yağ varlığını düşünmemizi sağlar. İntranodüler yağ, hamartomların yaklaşık %50'den fazlasında görülmektedir (12). Ancak liposarkom ya da renal hücreli kanser metastazlarında da yağ içeriği izlenmektedir (44,47) .

2.3.4.11.Nodül kontrastlanma paterni: Dinamik kontrastlı BT benign ve malign lezyonlarda perfüzyon farklılıkları nedeniyle etiyolojileri ayırma metodu olarak kullanıldığı bilinmektedir. Malign tümörlerin vaskülaritelerinin benign lezyonlardan fazla olması ve kontrast tutulumunun vaskülarizasyon miktarıyla direkt ilişkili olması nodüllerde kontrastlanma miktarı ile malignite arasındaki ilişkiyi ortaya koyma gerekliliği doğurmuştur. Çoğu çalışmada dinamik kontrastlı BT' de 15 HU'nun cut-off değeri

(Kontrast öncesi ve sonrası arasında 15 HU'dan daha az oranda atenüasyon değişimi) olarak kabul edilebileceğini ve 15 HU ve daha az nodül dansite değişiminin benign lezyonlar için yüksek tanısal değer taşıdığı belirtmiştir. Cut-off değeri 15 HU olarak kabul edildiğinde çalışmanın duyarlılığı %98, fakat özgüllüğü %50-60 olarak bulunmuştur. Yapılan birçok çalışmada malign lezyonlarda genellikle 20 HU'nun üstünde dansite artışı görülmüştür (48) Jeong ve ark. dinamik kontrastlı BT uygulanmış nodüllerde malignite kriteri olarak wash-in (kontrast öncesi ile sonrası arasındaki fark) 25 HU ve üstünü almışlar.İkinci bir kriter olarak ise intravenöz kontrast sonrası 15 dakika alınan geç imajlarda wash-out (nodülü kontrast tuttuktan sonra geç çekim arasındaki HU olarak fark) 5-31 HU arası kabul edildiğinde %94 duyarlılık, %90 özgüllük ve %90 doğruluk oranları saptanmıştır(11).

Dinamik kontrastlı BT incelemesinin dezantajları 8 mm'den küçük lezyonlar, santralinde nekroz bulunan nodüller veya müsin üreten bronkoalveoler karsinomlarda düşük kontrast tutulumu nedeniyle yalancı negatiflik oranını artırması, kan akımını arttıran granülom, inflamatuvar lezyonlar ya da organize pnömoni gibi aktif inflamatuvar hastalıklarda yoğun kontrast tutma eğilimi nedeniyle yalancı pozitiflik oranının artmasıdır. Kontrastlanma paterni, tipik malignensi bulguları göstermeyen (spikülasyon, nodülerite, kavitasyon, büyüme) lezyonlarda tanıya daha yardımcı olmaktadır. Kontrast madde sonrası nodül davranışı malignite için duyarlı bir yöntem olmakla beraber maligniteye özgül değildir (3,16,49).

2.4.MULTİPLE PULMONER NODÜLLER:

Multipl pulmoner nodüller (MPN)'in ayırıcı tanısı SPN'in ayırıcı tanısından farklı olmakla beraber kesişen noktaları da vardır. Etiyolojisi genellikle hasta hikayesi ve fizik muayene ile tespit edilebilmektedir. MPN benign veya malign olabilmektedir. MPN'lerin %95'ten fazlasında etyolojide metastaz, tüberküloz yada mantarın yaptığı

granülomlar sebep olmaktadır. Primer tümörün hemotojen yolu ile yayılan metastatik nodüller genellikle orta ve alt lobların periferinde, düzgün sınırlı, çok sayıda 1 cm'den büyük nodüller şeklinde tesbit edilir. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte bazen hemoptizi ile başvurabilirler. Benign nodüller genellikle 5 mm'den küçük, visseral plevra veya interlobar fissüre komşu tesadüfi olarak saptanırlar (25). Multiple pulmoner nodül sebepleri Tablo 2 de verilmiştir (50).

2.5.PULMONER NODÜLLERDE AYIRICI TANI:

Soliter pulmoner nodül ve multiple pulmoner nodüle yaklaşım ve ayırıcı tanısı farklı olmakla birlikte birçok ortak etyolojik faktör her iki grupta izlenebilir.

2.5.1.Multiple Pulmoner Nodül Ayırıcı Tanısı:

2.5.1.1.Malign Tümörler:

2.5.1.1.1.Metastaz:Metastatik kanserlerin en sık görülen histolojik tipleri kolon, meme veya böbreğin adenokanserleri, baş boyun tümörleri, sarkomlar ve melanomdur. Stele ve ark.nın yaptığı rezeksiyon uygulanan SPN'li 887 vakalık çalışmada malignite çıkan lezyonların % 8'i ve tüm SPN'lerin % 4'ü metastatik tümör olarak tespit edilmiştir(17).

Solid organ tümör metastazları çok çeşitli boyut ve lokalizasyonda olabilmekle birlikte genellikle akciğer bazallerinde yerleşmeye daha fazla yatkınlık göstermektedirler. Metastatik nodül veya kitleler genellikle yuvarlak, keskin sınırlı olup tip 1 şekil özelliği gösterirler. Kanama eğilimleri yüksek olup, hemorajiye sekonder nodül çevresinde buzlu cam tarzında halo görünümünü oluşmasına yol açabilmektedir. Kavitasyon nadir olarak görülmekte olup malign nodüllerin %5'inden daha azında izlenmiştir.(25).

Malign multiple akciğer nodülleri, metastaz dışında akciğer kanseri olan

hastalarda eş zamanlı başka primer tümör olduğunda, primer tümörün lokal yayılımı veya hematojen metastazına bağlı satellit nodüller varlığında veya eski sınıflamaya göre diffüz bronkoalveolar karsinomu olan hastalarda izlenebilir (16).

2.5.2.Soliter Pulmoner Nodül Ayırıcı Tanısı:

2.5.2.1.Malign tümörler:

2.5.2.1.1.Karsinom: Soliter pulmoner nodül olarak görülen en sık malign tümörler primer bronş kanserleridir. Bronş kanserlerinin 1/3'ü başlangıçta soliter pulmoner nodül şeklindedir. Nodül veya kitle olarak kendini gösteren en sık tip adenokarsinom (%40), skuamoz hücreli karsinom (%20), büyük hücreli karsinom (%15) ve eski sınıflamaya göre bronkoalveolar karsinom (%10)'dur. Günümüzde bronkioloalveolar kanser (BAK) terimi artık kullanılmamakta olup adenokarsinom sınıflamasından çıkarılmıştır (51). Bunun nedeni akciğer tümörlerinin moleküler özelliklerinin tanımlanması, adenokarsinomada kullanılabilecek ajanların geliştirilmesi ve bazı kemoteropatikler için histolojik tipin seçim ya da dışlama kriteri olmasıdır. Soliter pulmoner nodül olarak görülen daha nadir primer akciğer tümörleri genellikle periferik yerleşen bronş karsinoid tümörleri (% 1-5); lenfomalar; hemanjioendotelyoma ve sarkomlardır (52,53).

2.5.2.1.2.Metastatik Lezyonlar: Metastatik nodüllerin %5-10'unu SPN'ler oluştururlar(16). Metastazlar sıklıkla hematojen yayılıma sekonder akciğer nodülleri şeklinde bulgu verirler. Metastatik nodüller değişken boyutlarda izlenebilir (54). En sık soliter metastaz yapan maligniteler ise melanom, kemik tümörleri ve testis karsinomlarıdır (22).

2.5.2.1.3.Karsinoid Tümör: Karsinoid tümörlerin çoğunluğu santral yerleşim göstermektedir. Yaklaşık %16-40'ı ise periferik nodül veya kitle olarak kendini gösterir. Genellikle iyi sınırlı, yuvarlak veya oval ve kısmen lobüle konturludurlar. Kalsifikasyon ve kaviteasyon nadir görülür. Kontrast sonrası yoğun kontrastlanma görülebilir.

2.5.2.1.4.Lenfoproliferatif Hastalıklar: Lenfomalar gibi tek veya multipl nodüller, kitleler veya fokal kitle benzeri konsolidasyon şeklinde görülebilir. Lenfoma ilişkili lenf nodları farklı boyutlarda izlenebilirken, bu lezyonlarda santral nekroz veya kavitasyon saptanabilir. Fokal lenfoid hiperplazi, soliter nodül veya fokal konsolidasyon alanı şeklinde görülür. Lenfadenopati görülmez . Lenfomatoid granülomatoziste bilateral, 0,5-8 cm boyutlarında akciğer bazallerine yerleşme eğilimi gösteren nonspesifik nodüler lezyonlar izlenir. Posttransplant lenfoproliferatif hastalıkların % 85'e varan büyük bölümünde 0,3-5 cm boyutlarında izlenebilen düzgün veya düzensiz sınırlı, tek veya multipl nodüller görülmektedir. Bu olgularda yama veya fokal yapıda konsolidasyonlar eşlik edebilir. Hiler veya mediastinal lenfadenopati sık görülen bulgulardandır.

2.5.2.2.Benign Tümörler

2.5.2.2.1.Hamartom: En sık görülen mezenkimal akciğer tümörüdür. Benign akciğer tümörlerinin %75'ini oluşturur. Hamartomların %85'ten fazlası radyolojik olarak SPN şeklinde görülür. Periferik hamartomlar genellikle 1-4 cm çapında, düzgün sınırlı, keskin kenarlı ve sıklıkla lobüledir. Kalsifikasyon hamartomların %30'unda görülmektedir . Patlamış mısır formunda kalsifikasyonlar izlenebilir . Diffüz veya fokal yağ görülmesi veya yağ ve kalsifikasyon kombinasyonu tanı koydurucudur .

2.5.2.2.2.Sklerozan Hemanjiom: Vasküler kaynaklı olduğu düşünülerek bu isim verilmiştir. Ancak daha sonra primitif solunum epitelinden köken alan çok düşük dereceli bir malignite olduğu görüşü kabul edilmiştir. Daha çok alt loblarda yerleşen düzgün sınırlı nodül şeklinde saptanır. Çoğunlukla periferik yerleşimlidir. BT'de düzgün sınırlı, homojen veya heterojen kontrast tutulumu gösteren kitle lezyonu olarak görülürler . Makroskopik olarak iyi sınırlı, kapsülsüz tümörlerdir.

2.5.2.2.3.Endometriyoma: Pulmoner endometriyoma genellikle çapı birkaç santimetreye varan soliter, düzgün sınırlı, yuvarlak nodüller şeklinde görülür. Kavitasyon görülebilir ve sıklıkla ince duvarlıdır .

2.5.2.2.4.Diğer mezenkimal tümörler

İntrapulmoner lipoma, pulmoner leiomyoma, nöral tümörler, fibroma, teratoma, postinflamatuar psödotümör...

2.5.3.SPN ve MPN Ortak Etyolojik Ayırıcı Tanı

2.5.3.1.İnfeksiyonlar:

2.5.3.1.1.Apseler: Bakteriyemik hastalarda multipl akciğer apseleri gelişebilmekte olup, erken aşamada akciğer nodülleri şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Tekrarlayıcı aspirasyonlar multiple apselere neden olabilmektedir. Apseler yuvarlak, kalın çeperli ve 5 mm çapından başlayıp belirgin boyutlara ulaşabilen düzgün sınırlı lezyonlardır. Yer çekimi etkisi nedeniyle genelde akciğer bazallerinde, üst lobların posterior kesimleri ve alt lobların süperior segmentlerinde daha fazla yerleşme eğilimindedirler (25).

2.5.3.1.2.Septik Emboli: 0,5-3 cm çapında, yuvarlak, düzgün sınırlı, alt lobların periferine yerleşmeye eğilimli lezyonlardır. Kavitasyon septik emboliye bağlı nodüllerde oldukça sık görülen bir bulgu olup genellikle ince duvarlı küçük kaviteler şeklindedirler (25, 55).

2.5.3.1.3.Fungal Lezyonlar: Akciğerin mantar enfeksiyonlarında izlenen nodüller genelde birden fazla, 0,5-3 cm boyutlarında ve akciğerlerde herhangi bir bölgeye yerleşme eğilimi göstermeyen lezyonlardır (25).

2.5.3.1.4.Mikobakteriyel Enfeksiyonlar: Tüberküloz ve atipik mikobakteriyel enfeksiyonlarda genelde üst lob ağırlıklı izlenen multipl nodüller şeklinde akciğer tutulumu izlenebilir. Büyük nodüllerde kavitasyon izlenebilir (56).

2.5.3.1.5.Paraziter Lezyonlar: Genellikle akciğerlerin orta ve alt zonlarına yerleşmeye eğilim gösteren nodüller veya kitleler şeklinde izlenebilirler. Kaviter lezyonlar olabileceği gibi nonkaviter nodüller şeklinde de gözlenebilirler (25).

2.5.3.1.6.Fokal (Round) Pnömoni: Hava bronkogramı, satellit nodüler ve plevral kalınlaşmanın izlendiği heterojen yumuşak doku dansitesinde kitleler şeklinde izlenir (57).

2.5.3.2.Non-enfeksiyöz İnflamatuvar Hastalıklar:

2.5.3.2.1.Wegener Granülomatozis: Bu grupta en sık görülen hastalık olup 0,5-10 cm boyutları arasında multipl yuvarlak lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Bu grupta yer alan ve akciğerde nodül oluşumuna yol açabilen diğer önemli inflamatuvar patolojiler arasında romatoid artrit, lenfomatoid granülomatozis, amiloidoz ve sarkoidoz yer almaktadır (25).

2.5.3.2.2.Romatoid Nodüller ve Kaplan Sendromu: Romatoid artrit akciğer tutulumunda 5 milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen boyutlarda soliter veya multipl düzgün kontur yapısı gösteren ve periferik yerleşimli akciğer nodülleri izlenebilmektedir (58,59). Bu nodüllerde kavitasyon ve kalsifikasyon görülebilmektedir (58). Kaplan sendromunda ise küçük, üst loblara yerleşme eğilimi gösteren akciğer nodülleri izlenmektedir (60).

2.5.3.2.3.Konglomerasyon Gösteren Kitleler: Büyük konglomere kitleler sarkoidoz, silikozis, kömür işçisi pnömokonyozu veya talkozis’de görülebilmektedir. Görünüm paternleri benzer olup, küçük interstisyel nodüllerin konglomerasyonu ve değişik derecelerde fibrozisin kombinasyonundan meydana gelir. Bu kitleler genelde üst loblarda yerleşim gösterirler. Lezyonların büyük bölümü düzensiz konturlu, genelde bilateral ve simetriklerdir. Konglomere kitleler ile birlikte kalsifikasyon yaygındır. Santral nekroz veya kavitasyon izlenir ise bu tüberküloz veya bakteriyel süperenfeksiyonunun göstergesi olabilir. Kaviterler genellikle kalın duvarlıdır (16).

2.5.3.2.4.Sarkoidozis: Pulmoner sarkoidoz çeşitli radyolojik paternlerle kendini göstermektedir. Bilateral hiler lenf nodu büyümesi en sık görülen bulgudur. En sık görülen parenkimal bulgular ise mikronodüller, fibrotik değişiklikler ve bilateral hiler opasitelerdir (61).

2.5.3.3.Vasküler Nedenler

2.5.3.3.1.Pulmoner AVM'ler: Pulmoner arter ve venler arasındaki anormal bağlantılar sonucu oluşan soliter ve multipl nodüller şeklinde izlenebilen patolojilerdir. Nodüller genellikle yuvarlak veya oval, düzgün sınırlı, 1-5 cm boyutları arasında izlenirler (25).

2.5.3.4.Diğerleri

2.5.3.4.1.Pnömokonyozlar: Kömür işçisi pnömokonyozu ve silikoziste akciğerlerde multipl nodüller izlenir. Genelde üst lob ağırlıklı izlenen nodüller pnömokonyozda değişik boyutlarda gözlenebilirken, silikoziste multipl ve genelde 5 mm'den küçük nodüller şeklinde ortaya çıkar. Kalsifikasyon ve kavitasyon ender görülen bir bulgudur (25). Berilyumla ilişkili akciğer hastalıklarında da multiple solid nodüller görülebilmekte ve bu görünümüyle sarkoidoza benzeyebilmektedir (62).

2.5.3.4.2.Granülom: Granülomlar genellikle tüberküloz, nontüberküloz mikobakterial enfeksiyon veya koksidiyomikozis ya da histoplazmozis kaynaklı fungal enfeksiyonlar sonucu görülür. Genellikle düzgün sınırlı ve yuvarlaktırlar. Granülomlar irregüler kavitasyonlarla ilişkili olabilir. Kalsifikasyonlar sık ve çeşitli görünüşlerde olabilirler. Granülomlar genellikle 2 cm'den küçük ve sıklıkla tek veya birkaç adettir (16).

2.5.3.4.2.İntrapulmoner Lenf Nodu: Genellikle düzgün ve iyi sınırlı, periferik, küçük, yuvarlak nodül olarak görülürler. Sıklıkla akciğer bazallerine yerleşirler. Genellikle 1 cm'den küçük boyutlu ve sıklıkla soliterdirler (16).

2.5.3.4.3.Round Atelektazi: Genellikle plevral effüzyon veya plevral kalınlaşmanın eşlik ettiği, plevra ile ilişkili, bazen nodül formunda izlenebilen fokal yuvarlak akciğer kollapsı

şeklindeki oluşumlardır. Yuvarlak veya oval formda izlenen lezyonlar olup, periferik yerleşimlidirler (16). Genelde alt loblarda ve posteriorda gözlenirler (64).

2.5.3.4.4.Amiloidozis: Nodüler amiloidozis kendini keskin sınırlı ve lobüle konturlu soliter veya multipl nodül veya kitle olarak gösterir. Bilateral akciğer nodülleri çok tipiktir ve genellikle periferik veya subplevral olmaya eğilimlidir (65). Nodül boyutu 0.4-15 cm arasındadır (66). Olguların yaklaşık %20-50' sinde kalsifikasyon görülmektedir. Nodüllerin %5' inde kavite görülebilmektedir (67). Nodüller yavaş büyür, kavite ve kalsifikasyon görülebilir veya spontan olarak gerileyebilir (65).

2.6.AKCIĞER NODÜLLERİNİN TESPİTİ VE KARAKTERİZASYONU

Pulmoner nodüller tanısal bir ikilem oluşturur. Nodüller sıklıkla insidental olarak tespit edilir. Direkt röntgenogramda nodülden şüphe edilip yapılan BT incelemesinde daha fazla nodül belirlenebilmektedir. BT'de tespit edilen nodüllere rezeksiyon yapıldığında oluşan ölüm oranının, akciğer kanseri ölüm oranından yüksek olduğu izlenmiştir. Bu açıdan, nodüllerin yüksek duyarlılıkla tespit ve karakterizasyonu çok önemli bir alandır. Bir nodül tespit edildikten sonra ek değerlendirmeler takip protokollerine göre önerilmelidir (İzle ve bekle, diğer modaliteler ile görüntüleme, biyopsi veya cerrahi). Nodüllerin takibi ve özellikle küçük nodüllerin ayırt edilmesi bu tekniklerle daha hızlı olmaktadır. Günümüzde genel olarak, akciğer nodüllerin tespitinde akciğer grafisi, BT, MR, PET-BT ve SPECT gibi yöntemler kullanılmaktadır.

2.6.1.Direkt Göğüs Radyografisi (PA): Son yıllardaki teknik gelişmelere karşın, düz göğüs radyografisi, göğüs hastalıklarının tanı ve tedavisinde hastalığın gelişimini ve tedavinin etkinliğini izlemekte, bu gün bile en önemli güncel görüntüleme yöntemidir (32). Ufak nodüllerin göğüs radyografisinde görülmesi ve değerlendirilmesinde çeşitli nedenler yüzünden bazı zorluklar ortaya çıkar. Göğüs radyografisinden maksimum bilgiyi alabilmenin ve nodüllerin gözden kaçması olasılığını minimuma indirmenin iki önemli ve zorunlu gereksesi vardır:

-iyi teknik

-eski filmlerle karşılaştırma.

2.6.2.Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, pulmoner nodüllerin akciğer grafisinden daha yüksek duyarlılıkla belirlenmesini sağlamaktadır. BT, pulmoner nodüllerin tanısında akciğer grafisine göre yaklaşık 20 kat daha duyarlıdır (30). Tomografi nodül kenar özellikleri, dansitesi ve lokalizasyonu bakımından düz grafilere göre daha fazla bilgi edinmemize yardımcı olur. Ayrıca lenfadenopatiyi, satellit nodülü ve göğüs duvarı invazyonunu net bir şekilde gösterir. Tomografi pulmoner nodüller ile ilgili bazı şüpheli durumları aydınlatmada bize yardımcıdır. Tomografi ile 3-4 mm'lik lezyonlar rahatlıkla saptanabilir. Akciğer apeksi, perihiler alan ve kostofrenik alandaki nodüller kolaylıkla tespit edilebilir. BT aynı zamanda birden fazla sayıda nodülleri tespit edebilir, malignitelerin evrenmesinde ve BT eşliğinde iğne biyopsisinde kullanılmaktadır. Ayrıca dinamik tomografi ile 5 dakika boyunca aralıklı alınan görüntülerde, lezyondaki HU değışikliğı bize lezyonun benign mi, malign mi olduğı hakkında bilgi verir.

2.6.3.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Soliter pulmoner nodüllerde MR'ın klinik rolü kısıtlı olsa da torasik hastalıklarda giderek deneyim kazanılmaktadır. MR küçük hücreli dışı akciğer kanserinin doğru evrelemesinde potansiyel bir role sahiptir. Özellikle superior sulcusa uzanan tümörlerin evrelemesinde, mediastinel invazyonun belirlenmesinde ve hiler ve mediastinel lenf nodu metastazının saptanmasında rol oynar (68). Dinamik MR'dan ise tümör vaskülaritesinin ve vasküler endotelial büyüme faktörünün ekspresyonunu saptayarak periferik akciğer tümörlerinde yaşam beklentisini tahmin etmede yararlanılabilir. Bu avantajlar dinamik MR'ı umut verici bir metod ve anti-anjiojenik tedavilere yanıtı belirlemede potansiyel bir biyolojik marker yapabilir .

2.6.4.PET Görüntüleme:

PET neoplastik hücrelerde metabolik aktivitede artma ile orantılı, normalden fazla miktarda glukoz kullanımını, temeline dayalı bir tetkiktir. PET'in normal hücreler için standardize edilmiş uptake değeri (SUV max) 2.5'in altındadır, üzerindeki değerler ise patolojik kabul edilir (69). Ancak pulmoner nodül etyolojisi araştırılan bir hastada PET'te tespit edilen patolojik tutulum bazen benign lezyonlardan da kaynaklanabilir. Yalancı pozitiflik denen bu durum, infeksiyöz durumlar, granülamatoz hastalıklar, romatoid nodüller ve inflamatuvar lezyonlarda görülebilir. Benzer şekilde bazı malignitelerde ise SUVmax değeri 2.5'in altındadır. Örneğin, 7-8 mm ve daha küçük çapı olan nodüller, karsinoid tümör ve bronkoalveolar karsinom gibi düşük metabolik aktiviteye sahip tümörler ve yüksek glukoz serum değerleri, lezyonlarda düşük SUVmax tutulumuna neden olabilirler. Yapılan çalışmalarda PET, SPN'de ortalama %93 sensitiv ve %85 spesifik olarak kabul edilir (70). Son zamanlarda yapılmış bir meta analizde malignite tespit edilmiş fokal pulmoner lezyonlarda %96 sensitif ve % 73.5 spesifik olarak tespit edilmiştir (70). PET, yüksek malignite şüphesi olan lezyonlar ile çok düşük malignite ihtimali olan lezyonlardan ziyade benign veya malign sınıflaması yapamadığımız belirsiz nodüllerde önerilmektedir. BT de malignite yönünden düşük riskli bir lezyon, PET-BT de yüksek SUV değerine sahip ise ileri araştırma yapılmalıdır. Ancak BT de yüksek olasılıkla malign olan bir lezyonun SUV max değerinin düşük olması maligniteyi ekarte ettirmez. Negatif PET takip kararı verilen bu tür lezyonlarda takip programını değiştirmemelidir. Sekiz mm'den küçük lezyonlarda ve yüksek malignite ihtimali olan hastalarda ise PET önerilmemektedir.

2.6.5.Pulmoner Nodüllerde Girişimsel İşlemler:

Pulmoner nodüllerde biyopsi metodları; fiberoptik bronkoskopi, transtorasik iğne biyopsisi ve video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS)' dir.

2.6.5.1.Fiberoptik Bronkoskopi (FOB):

Bronkoskopi, pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde sınırlı bir katkıya sahiptir. Baaklini ve ark. (71) yapmış olduğu 177 olguluk SPN serisinde, tüm olgulara bronkoskopi, fırçalama, irrigasyon ve transbronşiyal biyopsi yapılmış, malign olgularda % 64, benign olgularda ise % 35 sensitivite saptanmıştır. Ayrıca lezyonun lokalizasyonunun hiler yada periferik oluşu, sonucu anlamlı şekilde etkilememektedir. Bu çalışmadan elde edilen bir başka sonuç ise; pulmoner nodüller eğer 2 cm'den küçük ise bronkoskopinin başarısının daha da azaldığıdır.

2.6.5.2.Transtorasik İğne Biyopsisi:

Bronkoskopiden daha az invaziv yöntem olarak kabul edilmektedir. Periferik nodüllerde tercih edilmektedir. Malign nodüllerde tanı değeri % 64-100 arasında, benign nodüllerde % 12-68 arasında bildirilmiştir (72). Malignite şüphesi olan nodüller için en iyi tanısal girişim olduğu düşünülmektedir (12). Çapı 2 cm'den küçük SPN'de bronkoskopiden daha yüksek tanı değerine sahip olduğu gösterilmiştir (73). Tek akciğeri olanlarda işlem kontrendikedir. En sık komplikasyonu olan pnömotoraks, % 25-30 oranında görülebilir.

2.6.5.3.VATS:

Kuşkulu ve ulaşımı zor pulmoner nodülleri ve mediastinal nodül- kitleleri değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu yöntemde, endoskopik stepler veya lazer kullanılarak wedge rezeksiyon veya daha az sıklıkla da lobar rezeksiyon yapılabilir.

2.7.KÜÇÜK PULMONER NODÜLLERE YAKLAŞIM

Multidedektörlü BT'nin 1990'lı yılların sonlarına doğru kullanımın yaygınlaşmasıyla birlikte 1-2mm gibi küçük nodüllerin saptanması rutin hale gelmiştir. Bununla birlikte bu son derece küçük nodüller ile akciğer grafisinde saptanan nodüllerin klinik önemi farklıdır ve küçük nodüller büyük oranda iyi huyludur. Malign lezyonlarda mümkün olan en yüksek kür oranı elde etmek için akciğer kanseri tarama programı agresif

yaklaşım eğilimindedir. Bu nedenle başka nedenle çekilen BT sırasında tesadüfen tespit edilen nodüller mutlaka kanser tarama programına dahil edilmektedir. Mevcut bilgiler 5mm'den küçük nodüllerin %1'inden azı malign davranış göstermektedir (74).

Ost ve arkadaşları kanser olasılığı düşük belirsiz nodüllerin boyutuna bakmaksızın 3, 6, 12, 18, 24 aylarda BT takibi önermiştir. Amerikan koleji ve göğüs hastalıkları belirsiz soliter nodüllerin yönetimi için belirtilen herhangi bir alt boyut sınırı olmaksızın 3, 6, 12 ve 24. aylarda BT önermektedir(72). Günümüzde en çok kabul gören fleischner derneğinin küçük nodüllere yaklaşımı **tablo 1**'de belirtilmiştir.

Tüm belirsiz küçük nodüller için seri izlem çalışmalarını tavsiye edenlerin gerekçesi erken tanının tedavi için bir fırsat doğurmasıdır. Bu politikanın olumsuz yönleri cerrahiye giden benign nodüllerin morbitide ve mortalitesi, kısıtlı kaynakların kötüye kullanılması, sağlık bakım masraflarının artması, gereksiz hasta anksiyetesi, radyologların güveninirlik kaybı, artan toplum radyasyon yüküne karşı küçük faydalar elde edilmesi sayılabilir. Bilinen veya malign hastalıktan şüphelinilen hastalar akciğer metastazına neden olabilir. Bu hastalar ilgili ilgili protokole ve klinik duruma göre takip yapılmalıdır. Primer tümörün tipi, evresi ve akciğer metastazının erken tanısı hasta bakımını etkileyen faktörler arasında yer alır. Bu durumda sık BT ile sık takip endike olabilir.

Primer akciğer kanser riski 35 yaş altında nadirdir (%1) ve radyasyona maruziyet yaşlı popülasyona oranla daha fazladır. Bu nedenle bilinen primer kanseri olmadıkça genç hastalarda saptanan nodüllere çok sayıda takip BT' den kaçınılmalıdır.

3.MATERYAL METOD

3.1.Hasta Grubu: Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya nisan 2012-ekim 2014 tarihleri arasında soliter veya 2-5 arasında küçük solid belirsiz pulmoner nodül ($\leq 8\text{mm}$) tanısı olan, pulmoner BT tetkiki ile kliniğimizde 2 yıl takip edilen 145 hasta dahil edildi.

Yaklaşık 5000 hastanın toraks BT'leri tarandı. İlk bakıda yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, ek hastalıkları, malignite öyküleri, lokalizasyonları, boyutları, şekil ve kontur özellikleri, sayıları, bilgisayarlı toraks tomografisi sonuçları incelendi. Aşağıda belirtilen hastalar ve nodüller çalışma dışı bırakıldı.

- Benign kalsifikasyon içeren nodüller,
- > 8mm'den büyük nodülü olan hastalar,
- 5'ten fazla solid nodülü olan hastalar,
- Anlamlı boyut değişikliği göstermeyen takip süresi 18 aydan kısa olan hastalar,
- Semisolid ve buzlu cam dansitesindeki nodüller
- Nodül tanısı bilinen hastalar

Soliter pulmoner nodülü olan ve 2-5 sayıda nodülü olan hastalar ayrı ayrı kaydedildi. Sonuç olarak 64 soliter pulmoner nodülü olan ve 81 adet 2-5 nodülü olan toplam 287 nodül çalışmaya alındı. Hastalar yaşı >49 olanlar, 10 yıl paket ve üzeri sigara kullananlar, malignite öyküsü bulunanlar yüksek riskli, diğerleri düşük riskli olarak 2 gruba ayrıldı.

Nodüller şekil özelliğine göre 5 gruba ayrıldı. Tip 1 yuvarlak keskin sınırlı, tip 2 lobule konturlu, tip 3 yer yer düzensiz kenarlı, tip 4 spiküke konturlu, tip 5 poligonal olarak sınıflandırıldı.

Nodüller yerleşim lokalizasyonuna göre RUL, RML, RIL, LUL, LIL olarak 5 grupta sınıflandırıldı. Plevra ve fissur ilişkisi bulunanlar ayrıca belirtildi.

Malignite özgeçmişine göre kanser öyküsü olmayan, kanser öyküsü olan ancak üzerinden 5 yıl geçen, son 5 yıl içerisinde kanser öyküsü olan olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Ek hastalık öyküleri belirtildi. Ancak hastalıkların aktif döneminde olup olmadığı geriye dönük tespit edilemediğinden nodüllerde malignite riski değerlendirilmesinden vazgeçildi.

Nodül boyutu en uzun eksenle tek ölçümle değerlendirildi. Boyutları $\leq 4\text{mm}$, $>4-6\text{mm}$, $>6-8\text{mm}$ olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Takip BT incelemesinde boyut değişiklikleri rezorbe olan, regresyon gösteren, stabil olan, boyut artışı gösteren fakat 2 yıl içerisinde volmü 2 katına çıkmayan, boyut artışı 2 yıldan kısa sürede en az 2 katına çıkan olmak üzere 5 kategoride değerlendirildi. Takiplerde ek nodül gelişen hastalar ayrıca belirtildi.

Volmü ikiye katlanma zamanı(DT) 2 yıldan kısa olan nodüller malignite riskli, diğer 4 grup benign olarak kabul edildi.

Malignite riskli gruptaki hastalar ve nodüller histopatolojik sonucuna (İİAB, wedge rezeksiyon, bronkoskopi) göre, patolojik tanısı olmayanlar ise PET-BT ve takip BT incelemelerindeki boyut değişikliğine göre klinik olarak malign- benign ayrımı yapıldı.

PET-BT' de SUVmax değeri >2.5 olanlar yüksek malign riskli, <2.5 olanlar benign kabul edildi. Takip BT'lerinde boyutunda progresyon gösteren nodüller yüksek malign riskli, regresyon gösterenler benign nodül kabul edildi.

Küçük belirsiz solid pulmoner nodüllere yaklaşımda klinik ve radyolojik bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi. Güncel olarak literatürde kabul edilen yaklaşımlar ve kliniğimizin yaklaşımı karşılaştırıldı.

3.2.Görüntüleme Protokolü

Siemens Somatom Definition Flash 256 dedektörlü BT cihazı (otomatik kV,

otomatik mAs çekim parametreleri; her nodül için 0,5 sn/rotasyon, 32x1.2 kolimasyon, 1,20 mm/her rotasyon için masa hızı; 5 mm kesit aralığı ve 1.5 mm rekonstrüksiyon intervali) veya Siemens Somatom Emotion 16 dedektörlü BT cihazı (otomatik kV, otomatik mAs çekim parametreleri; 0,6 sn/rotasyon ve 16x0.6 mm kolimasyon, 1,15 mm/her rotasyon için masa hızı; 5 mm kesit aralığı ve 0,75 mm rekonstrüksiyon intervali) kullanılarak incelemeler gerçekleştirilmiştir.

3.3.İstatiksel Analiz

İstatistiki 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

Araştırmada toplam 145 hasta 287 nodül vardı.Hastaların 62'si (% 42,8) ≤ 49 , 83'ü (% 57,2) ≥ 50 yaş grubundaydı.Örneklemin 65'i (% 44,8) kadın, 80'i (% 55,2) erkek cinsiyetindeydi. Yaş ortalaması $49,0 \pm 17,4$ (2-82) , yaş ortancası 53 (IQR 40-61) hesaplandı(Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların sosyo-demografik özellikleri

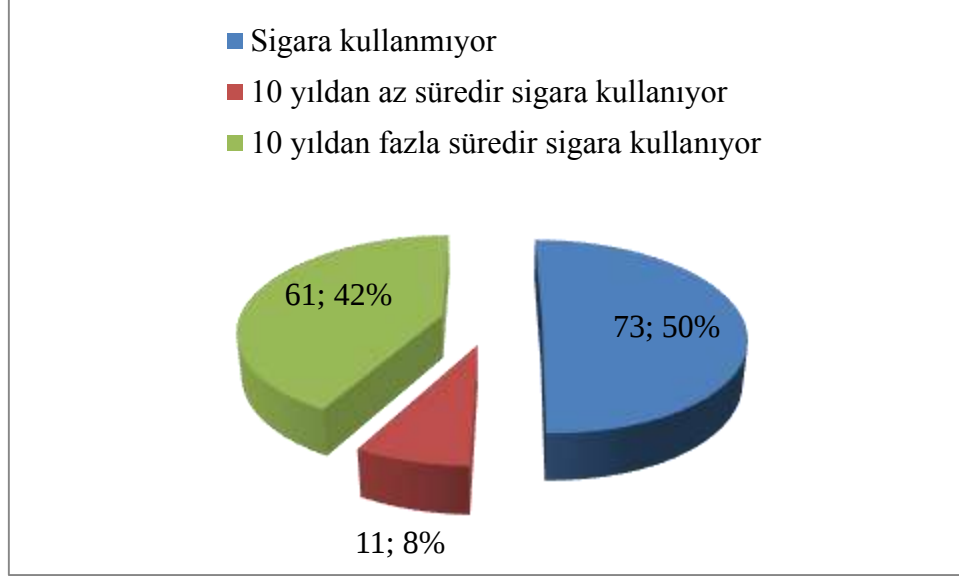
		n	%
Yaş grubu	≤ 49	62	42,8
	≥ 50	83	57,2
Cinsiyet	Kadın	65	44,8
	Erkek	80	55,2

Sigara kullanım özellikleri incelendiğinde hastaların 73'ünün (% 50,3) sigara kullanmadığını, 11'inin (% 7,6) 10 yıl paketten daha az miktarda sigara kullandığını, 61'inin (% 42,1) 10 yıl paketten daha fazla miktarda sigara kullandığını tespit edildi. Sigara kullandığını söyleyen hastalarda sigara miktarı ortalama $27,3 \pm 15,3$ (1-80) paket yıl olarak hesaplandı (Tablo 6 ve 7).

Tablo 6. Hastaların sigara kullanımı

	n	%
sigara kullanmıyor	73	50,3
10 yıldan az süredir sigara kullanıyor	11	7,6
10 yıldan fazla süredir sigara kullanıyor	61	42,1

Tablo 7. Hastaların Sigara Kullanımı



Nodüllerin akciğer loblarına göre lokalizasyonu değerlendirildiğinde 68'i (% 23,7) RUL, 46'sı (% 16,0) RML, 71'i (% 24,7) RIL, 43'ü (% 15,0) LUL, 59'u (% 20,6) LIL olarak izlendi(Tablo 8).

Tablo 8. Nodüllerin lokalizasyonu

	Frekans	Yüzde (%)
RUL	68	23,7
RML	46	16,0
RIL	71	24,7
LUL	43	15,0
LIL	59	20,6

Nodüllerin şekil özelliklerine göre dağılımında 225'i (% 78,7) Tip1, 18'i (% 6,3) Tip2, 5'i (% 1,7) Tip3, 5'i (% 1,7) Tip4, 33'ü (% 11,5) Tip5 olarak değerlendirildi(Tablo 9).

Tablo 9. Nodüllerin şekil özelliği

	Frekans	Yüzde (%)
Tip1	225	78,7
Tip2	18	6,3
Tip3	5	1,7
Tip4	5	1,7
Tip5	33	11,5

Kanser öyküsüne göre nodül dağılımında 164'ünün (% 57,1) kanser öyküsü yoktu, 101'inde(% 35,2) 5 yıldan kısa süre önce kanser öyküsü vardı, 22'sinde (% 7,7) kanser öyküsü olup üzerinden 5 yıldan uzun süre geçmişti(Tablo 10).

Tablo 10. Nodüllerin kanser öyküsü

	Frekans	Yüzde (%)
Kanser öyküsü bulunmayan hasta grubu	164	57,1
Kanser öyküsü olup 5 yıldan kısa süre önce	101	35,2
Kanser öyküsü olup 5 yıldan uzun süre önce	22	7,7

Nodüllerin yaş, sigara kullanımı ve malignite özgeçmişine göre risk sınıflamasında nodüllerin 50'si (% 17,4) düşük riskli, 237'si (% 82,6) yüksek riskli olarak gruplandırıldı(Tablo 11).

Tablo 11. Nodüllerin klinik riski

	Frekans	Yüzde (%)
Düşük riskli	50	17,4
Yüksek riskli	237	82,6

Nodüller ilk bakıdaki boyutuna göre sınıflandığında 143'ü (% 49,8) ≤ 4 mm, 97'si (% 33,8) $> 4 - 6$ mm, 47'si (% 16,4) $> 6 - 8$ mm olduğu izlendi. Nodül boyutlarının ortalaması $4,37 \pm 1,55$ (2-8)mm olarak hesaplandı(tablo 12).

Tablo 12. Nodül boyutu dağılımı

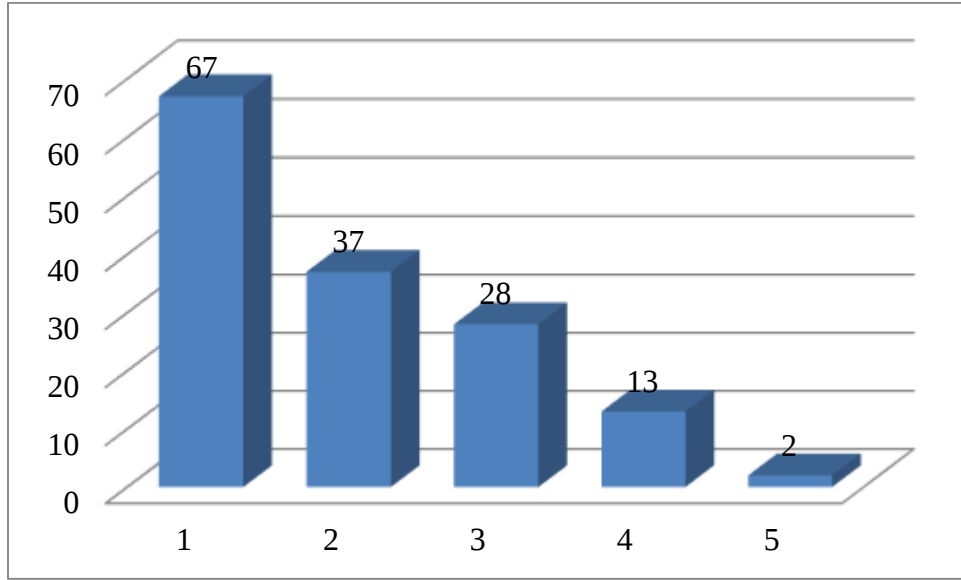
	Frekans	Yüzde (%)
≤ 4 mm	143	49,8
4-6	97	33,8
> 6	47	16,4

Hastaların nodül sayıları irdelendiğinde 67'sinde (% 45,6) 1, 37'sinde (% 25,2) 2, 28'inde (% 19,0) 3, 13'ünde (% 8,8) 4, 2'sinde (% 1,4) 5 nodül vardı. Nodül sayısı 5 olan 2 hastanın özgeçmişinde ek hastalık olarak sarkoidoz ve tüberküloz vardı, malignite özgeçmişleri yoktu(tablo 13 ve 14)

Tablo 13. Hastaların nodül sayısı

Nodül sayısı	n	%
1	67	45,6
2	37	25,2
3	28	19,0
4	13	8,8
5	2	1,4

Tablo 14. Hastaların nodül sayısı

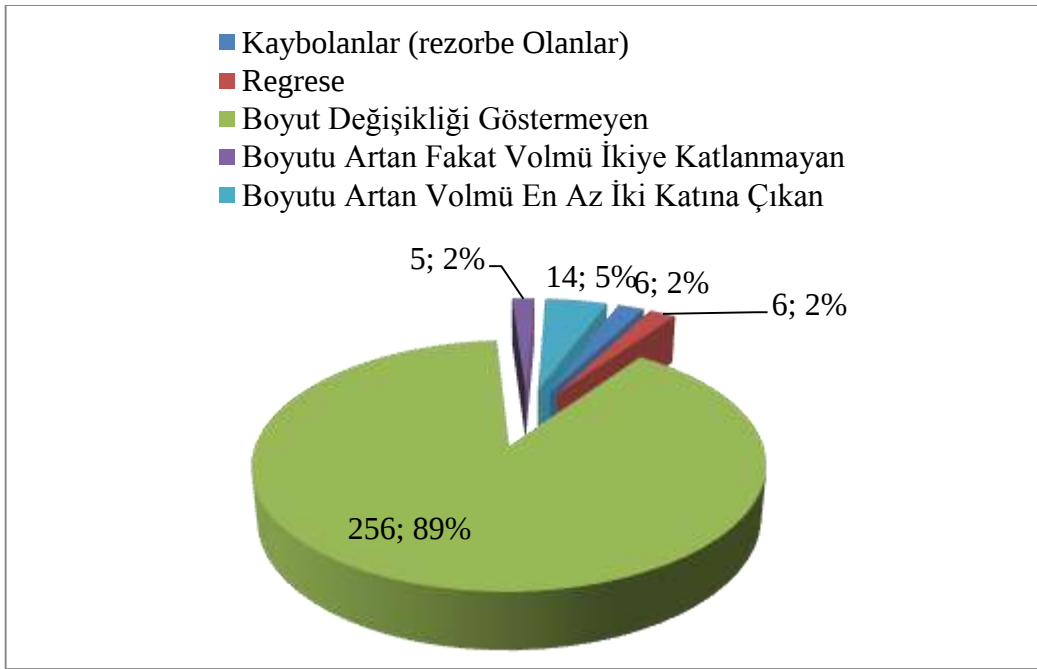


Nodüllerin 2 yıllık takipleri sırasında BT incelemelerinde nodül boyutu değişikliği değerlendirildiğinde 6'sının (%2,1) rezorbe olduğu, 6'sının (%2,1) regrese olduğu, 256'sının (%89,2) boyut değişikliği göstermediği, 5'inin (%1,7) boyutunun arttığı fakat volmünün ikiye katlanmadığı, 14'ünün (%4,9) boyutunun arttığı ve volmünün en az iki katına çıktığı izlendi. Boyutu artan ve volmü en az iki katına çıkan nodüllerin patoloji, pet-BT ve takip BT incelemelerinde boyut değişikliğine göre klinik-radyolojik-patolojik öngörü 4'ü benign, 10'u malign özellikteydi(tablo 15 ve 16).

Tablo 15. Nodül boyutu değışikliğı

		n	%
Nodül Boyutu Değışikliğı	Kaybolanlar (rezorbe Olanlar)	6	2,1
	Regrese	6	2,1
	Boyut Değışikliğı Göstermeyen	256	89,2
	Boyutu Artan Fakat Volmü İkiye Katlanmayan	5	1,7
	Boyutu Artan Volmü En Az İki Katına Çıkan	14	4,9
	Toplam	287	100,0

Tablo 16. Nodül boyutu değışikliğı

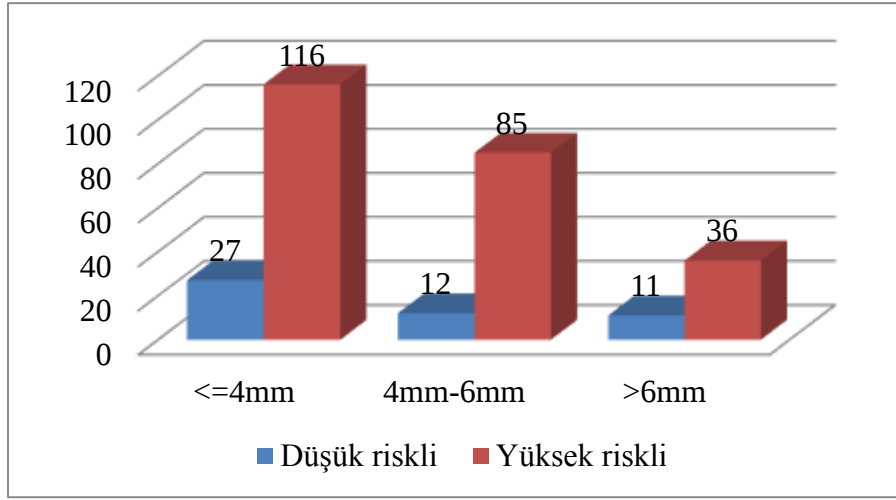


Nodül boyutu risk dağılımına göre $\leq 4\text{mm}$ olan 27 nodül (%18,9) düşük riskli, 116 nodül (%81,1) yüksek riskli, boyutu 4-6mm olan 12 nodül (%12,4) düşük riskli, 85 nodül (%87,6) yüksek riskli, nodül boyutu $>6\text{mm}$ olan 11 nodül(%23,4) düşük riskli, 36 nodül (%76,6) yüksek riskli olduğu görülmektedir (Tablo 17 ve 18) .

Tablo 17. Nodül boyutuna göre risk dağılımı

Klinik riski		<=4mm		4-6		>6	
		n	%	n	%	n	%
	Düşük riskli	27	% 18,9	12	% 12,4	11	% 23,4
	Yüksek riskli	116	% 81,1	85	% 87,6	36	% 76,6

Tablo 18. Nodül Boyutuna Göre Risk Dağılımı



İki yıllık takipte boyutu artan ve volümü en az iki katına çıkan 14 nodül vardı. Nodüllerin 6'sı (%42,9) <49 yaş altı, 8'i (%57,1) >50 yaş üstü grubundaydı. Cinsiyet dağılımında nodüllerin 4'ü (%28,6) kadın, 10'u (%71,4) erkekti. Sigara öyküsüne göre nodüllerin 4'ünde (%26,7) hasta sigara kullanmıyor, 10'unda (%71,4) 10 yıldan fazla süredir sigara kullanıyordu.

Akciğer segmentlerine göre dağılımında nodüllerin 3'ü (%21,4) RUL, 2'si (%14,3) RML, 3'ü (%21,4) RIL, 3'ü (%21,4) LUL, 3'ü (%21,4) LIL'da izlendi. Nodüllerin şekil özelliği değişkenine göre 5'i (%35,7) Tip1, 4'ü (%28,5) Tip2, 2'si (%14,3) Tip3, 1'i (%7,1) Tip4, 2'si (%14,3) Tip5 grubundaydı. Kanser özgeçmişi değerlendirildiğinde nodüllerin 3'ü (%21,4) kanser öyküsü bulunmayan hasta grubundaydı, 10'u (%71,4) kanser öyküsü olup 5 yıldan kısa süre önce, 1'i (%7,1) kanser öyküsü olup 5 yıldan uzun süre önce olan gruptaydı. İlk bakılarına

göre nodüllerin 4'ü (%28,6) $\leq$ 4mm, 4'ü (%28,6) 4-6mm, 6'sı (%42,9) $>$ 6 mm boyutundaydı(Tablo 19 ve 20).

Tablo 19. Nodül boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olgularda risk dağılımı

Tablolar	Gruplar	Frekans(n)	Yüzde (%)
Yaş Grubu	<49	6	42,9
	>50	8	57,1
	Toplam	14	100,0
Cinsiyet	Kadın	4	28,6
	Erkek	10	71,4
	Toplam	14	100,0
Sigara Kullanımı	Sigara Kullanmıyor	4	28,6
	Sigara Kullanıyor	10	71,4
	Toplam	14	100,0
Lokalizasyon	RUL	3	21,4
	RML	2	14,3
	RIL	3	21,4
	LUL	3	21,4
	LIL	3	21,4
	Toplam	14	100,0
Şekil Özelliği	Tip1	5	35,7
	Tip2	4	28,5
	Tip3	2	14,3
	Tip4	1	7,1
	Tip5	2	14,3
	Toplam	14	100,0
Kanser Öyküsü	Kanser Öyküsü Bulunmayan Hasta Grubu	3	21,4
	Kanser Öyküsü Olup 5 Yıldan Kısa Süre Önce	10	71,4
	Kanser Öyküsü Olup 5 Yıldan Uzun Süre Önce	1	7,1
	Toplam	14	100,0
Fleishner Skalası	Yüksek Riskli Grup $>$ 4-6mm	6	42,9
	Yüksek Riskli Grup $>$ 6-8mm	8	57,1
	Toplam	14	100,0
Nodül Boyutu	$\leq$ 4mm	4	28,6
	4-6	4	28,6
	$>$ 6	6	42,9
	Toplam	14	100,0

Tablo 20. Boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olgularda malign-benign dağılımı

		benign		malign		p
		n	%	n	%	
Yaş_grubu	<49	1	% 25,0	5	% 50,0	0,393
	>50	3	% 75,0	5	% 50,0	
Cinsiyet	kadın	2	% 50,0	2	% 20,0	0,262
	erkek	2	% 50,0	8	% 80,0	
Sigara kullanımı	sigara kullanmıyor	0	% 0,0	4	% 40,0	0,134
	sigara kullanıyor	4	% 100,0	6	% 60,0	
Lokalizasyon	RUL	0	% 0,0	3	% 30,0	0,380
	RML	0	% 0,0	2	% 20,0	
	RIL	2	% 50,0	1	% 10,0	
	LUL	1	% 25,0	2	% 20,0	
	LIL	1	% 25,0	2	% 20,0	
Şekil_özellği	Tip1	0	% 0,0	5	% 50,0	0,096
	Tip2	1	% 25,0	3	% 30,0	
	Tip3	1	% 25,0	1	% 10,0	
	Tip4	0	% 0,0	1	% 10,0	
	Tip5	2	% 50,0	0	% 0,0	
Nodül boyutu	<=4mm	2	% 50,0	2	% 20,0	0,511
	4-6	1	% 25,0	3	% 30,0	
	>6	1	% 25,0	5	% 50,0	

İki yıllık takip sonucu 11 hastanın toplam 14 nodülünde boyut artışı, volmünün en az 2 katına çıkmıştır. Bu hastalardan 3'ünün toplam 5 nodülüne wedge rezeksiyon yapılmış olup histopatolojik tanısı metastaz olarak rapor edilmiştir. Bir hastanın tek nodülüne wedge rezeksiyon yapılmış olup primer adenokanser olarak rapor edilmiştir. İki hastanın birer nodülü sırayla 5mm'den 30mm'ye ve 7mm'den 12mm'ye çap artışı göstermiş olup, malignite özgeçmişli olan hastalarda takip toraks BT'lerinde boyutunda progresyon göstermesi nedeniyle klinik yüksek malign nodüller olarak değerlendirildi. Klinik riskli grupta (62 yaş erkek hasta, 40 yıl paket sigara özgeçmişli mevcut) bir hastanın bir nodülünde 3mm'den 8mm'ye progresif boyut artışı izlenmiş olup, klinik yüksek riskli malign nodül olarak kabul edildi. Özofagus skuamöz hücreli karsinom özgeçmişli olan hastada 1 nodülüne İİAB yapılmış olup, patoloji sonucu skuamöz hücreli karsinom olarak rapor edilmiştir, İİAB ile primer-metastaz ayırımı yapılamadı (Hastada takip incelemelerde birden fazla ek nodül gelişimi nedeniyle öncelikle metastaz düşünülse de skuamöz hücreli kanserler metastazdan ziyade primer akciğer kanser riskini artırmaktadır). Klinik yüksek riskli bir hastanın 2 nodülünden birinin takip BT incelemelerinde rezorbe, diğerinin regrese olması nedeniyle benign nodül kabul edildi. Malignite özgeçmişli olan 2 hastanın birer nodülünde takip BT incelemelerinde regresyon ve PET-BT'de anlamlı FDG (<2.5) tutulumu olmadığından benign nodül kabul edildi. Toplamda 8 hastada 10 nodül klinik-radyolojik ve patolojik malign nodül, 3 hastada 4 nodül klinik-radyolojik olarak benign nodül kabul edildi.

Tablo 21. Nodül boyut değişikliği ile yaş grubu arasında ilişki

Nodül Boyutu Değişikliği		<49		>50		p
		n	%	n	%	
Kaybolanlar (rezorbe Olanlar)		3	%2,6	3	%1,8	$X^2=0,392$ $p=0,983$
Regrese		2	%1,7	4	%2,3	
Boyut Değişikliği Göstermeyen		103	%88,8	153	%89,5	
Boyutu Artan Fakat Volmü İkiye Katlanmayan		2	%1,7	3	%1,8	
Boyutu Artan Volmü En Az İki Katına Çıkan		6	%5,2	8	%4,7	

Nodül boyut değişikliği ile yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=0,392$; $p=0,983>0.05$). Yaş grubu <49 olan hastalardan 3(%2,6) nodul rezorbe, 2'si (%1,7) regrese, 103'ü(%88,8) boyut değişikliği göstermeyen, 2'si (%1,7) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 6'sının (%5,2) boyutu artan volmü en az iki katına çıktığı izlenmiştir. Yaş grubu >50 olan hastalardan 3(%1,8) nodül rezorbe 4'ü (%2,3) regrese, 153'ünün (%89,5) boyut değişikliği göstermeyen, 3'ünün (%1,8) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 8'i (%4,7) boyutu artan volmünün en az iki katına çıktığı görülmektedir (Tablo 21).

Tablo 22. Nodul boyut değişikliği ile cinsiyet ilişkisi:

Nodül Boyutu Değişikliği		Kadın		Erkek		p
		n	%	n	%	
Kaybolanlar (rezorbe Olanlar)		3	%2,2	3	%2,0	$X^2=4,516$ $p=0,341$
Regrese		4	%2,9	2	%1,3	
Boyut Değişikliği Göstermeyen		124	%91,2	132	%87,4	
Boyutu Artan Fakat Volmü İkiye Katlanmayan		1	%0,7	4	%2,6	
Boyutu Artan Volmü En Az İki Katına Çıkan		4	%2,9	10	%6,6	

Nodül boyutu değişikliği ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=4,516$; $p=0,341>0.05$). Cinsiyeti kadın olanların nodüllerinden 3'ü (%2,2) rezorbe, 4'ü (%2,9) regrese, 124'ü (%91,2) boyut değişikliği göstermeyen, 1'i (%0,7) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 4'ü (%2,9) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olarak tespit edildi. Cinsiyeti erkek olanların nodüllerinden 3'ü (%2,0) rezorbe, 2'si (%1,3) regrese, 132'si (%87,4) boyut değişikliği göstermeyen, 4'ü (%2,6) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 10'u (%6,6) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olduğu görülmektedir (Tablo 22).

Tablo 23. Nodül boyut değişikliği ile kanser öyküsü karşılaştırıldığında

Nodül Boyutu Değişikliği	Kanser Öyküsü Bulunmayan Hasta Grubu		Kanser Öyküsü (5 Yıldan Kısa Süre)		Kanser Öyküsü (5 Yıldan Uzun Süre)		p
	n	%	n	%	n	%	
Kaybolanlar (rezorbe Olanlar)	5	%3,0	1	%1,0	0	%0,0	$X^2=12,360$ $p=0,136$
Regrese	3	%1,8	2	%2,0	1	%4,5	
Boyut Değişikliği Göstermeyen	150	%91,5	87	%86,1	19	%86,4	
Boyutu Artan Fakat Volmü İkiye Katlanmayan	3	%1,8	1	%1,0	1	%4,5	
Boyutu Artan Volmü En Az İki Katına Çıkan	3	%1,8	10	%9,9	1	%4,5	

Nodül boyutu değişikliği ile kanser öyküsü arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=12,360$; $p=0,136>0.05$). Kanser öyküsü bulunmayan hasta grubunda olanların nodüllerinden 5'i (%3,0) rezorbe, 3'ü (%1,8) regrese, 150'si (%91,5) boyut değişikliği göstermeyen, 3'ü (%1,8) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 3'ü (%1,8) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olarak tespit edildi. Kanser öyküsü 5 yıldan kısa süre önce

olanların nodüllerinden 1'i (%1,0) rezorbe, 2'si (%2,0) regrese, 87'si (%86,1) boyut değişikliği göstermeyen, 1'i (%1,0) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 10'u (%9,9) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olarak tespit edildi. Kanser öyküsü olup 5 yıldan uzun süre önce olanların nodüllerinden 1'i (%4,5) regrese, 19'u (%86,4) boyut değişikliği göstermeyen, 1'i (%4,5) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 1'i (%4,5) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olduğu görülmektedir (Tablo 23).

Tablo 24. Nodül boyut değişikliği ile sigara öyküsü karşılaştırıldığında;

Nodül Boyutu Değişikliği	Sigara Kullanmıyor		Sigara Kullanıyor (<10 yıl paket)		Sigara Kullanıyor (>10 yıl paket)		p
	n	%	n	%	n	%	
Kaybolanlar (rezorbe Olanlar)	4	%2,8	1	%3,6	1	%0,9	$X^2=12,614$ $p=0,126$
Regrese	3	%2,1	2	%7,1	1	%0,9	
Boyut Değişikliği Göstermeyen	131	%90,3	25	%89,3	97	%87,4	
Boyutu Artan Fakat Volmü İkiye Katlanmayan	3	%2,1	0	%0,0	2	%1,8	
Boyutu Artan Volmü En Az İki Katına Çıkan	4	%2,8	0	%0,0	10	%9,0	

Nodül boyutu değişikliği ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=12,614$; $p=0,126>0.05$). Sigara kullanmayan hastaların nodüllerinden 4'ü (%2,8) rezorbe, 3'ü (%2,1) regrese, 131'i (%90,3) boyut değişikliği göstermeyen, 3'ü (%2,1) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 4'ü (%2,8) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olarak tespit edildi. Sigara öyküsü 10 yıl paketten az olan hastaların nodüllerinin 1'i (%3,) rezorbe, 2'si (%7,1) regrese, 25'i (%89,3) boyut değişikliği göstermeyen olarak tespit edildi. Sigara kullanımı 10 yıl paketten fazla olan hastaların nodüllerinden 1'i (%0,9) rezorbe, 1'i (%0,9)

regrese, 97'si (%87,4) boyut değişikliği göstermeyen, 2'si (%1,8) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 10'u (%9,0) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olduğu görülmektedir (tablo 24).

Tablo 25.Nodül boyut değişikliği ile nodül lokalizasyonu karşılaştırıldığında;

Nodül Boyutu Değişikliği	RUL		RML		RIL		LUL		LIL		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Kaybolanlar (rezorbe Olanlar)	1	%1,5	0	%0,0	0	%0,0	0	%0,0	5	%8,5	$X^2=26,48$ $p=0,058$
Regrese	0	%0,0	0	%0,0	4	%5,6	1	%2,3	1	%1,7	
Boyut Değişikliği Göstermeyen	64	%94,1	44	%95,7	62	%87,3	38	%88,4	48	%81,4	
Boyutu Artan Fakat Volmü İkiye Katlanmayan	0	%0,0	0	%0,0	2	%2,8	1	%2,3	2	%3,4	
Boyutu Artan Volmü En Az İki Katına Çıkan	3	%4,4	2	%4,3	3	%4,2	3	%7,0	3	%5,1	

Nodül boyutu değişikliği ile lokalizasyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=26,48$; $p=0,058<0.05$). Lokalizasyonu RUL olan nodüllerin 1'i (%1,5) rezorbe, 64'ü (%94,1) boyut değişikliği göstermeyen, 3'ü(%4,4) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olarak tespit edildi.Lokalizasyonu RML olan nodüllerin 44'ü (%95,7) boyut değişikliği göstermeyen, 2'si (%4,3) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olarak tespit edildi.Lokalizasyon RIL olan nodüllerin 4'ü(%5,6) regrese, 62'si (%87,3) boyut değişikliği göstermeyen, 2'si (%2,8) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 3'ü(%4,2) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olarak tespit edildi. Lokalizasyonu LUL olan nodüllerin 1'i (%2,3) regrese, 38'i (%88,4) boyut değişikliği göstermeyen, 1'i (%2,3) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 3'ü (%7,0) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olarak tespit edildi.Lokalizasyon LIL olan nodüllerin 5'i (%8,5) rezorbe, 1'i (%1,7) regrese, 48'i (%81,4) boyut değişikliği göstermeyen, 2'si (%3,4) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 3'ü (%5,1) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olduğu görülmektedir (Tablo 25).

Tablo 26. Lokalizasyonu subplevral ve fissure oturan nodüllerde nodül boyut değişikliği karşılaştırıldığında;

		Diğer		Subplevral Veya Fissure Oturan		p
		n	%	n	%	
Nodül Boyutu Değişikliği	Kaybolanlar (rezorbe Olanlar)	6	%2,9	0	%0,0	$X^2=5,656$ $p=0,226$
	Regrese	4	%1,9	2	%2,6	
	Boyut Değişikliği Göstermeyen	183	%87,1	73	%94,8	
	Boyutu Artan Fakat Volmü İkiye Katlanmayan	5	%2,4	0	%0,0	
	Boyutu Artan Volmü En Az İki Katına Çıkan	12	%5,7	2	%2,6	

Nodül boyutu değişikliği ile yerleşim yeri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=5,656$; $p=0,226>0.05$). Yerleşim yeri subplevral ve fissür komşuluğunda olmayanların 6'sının (%2,9) rezorbe olanlar, 4'ünün (%1,9) regrese, 183'ünün (%87,1) boyut değişikliği göstermeyen, 5'i (%2,4) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 12'si (%5,7) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olarak tespit edildi. Yerleşim yeri subplevral veya fissure oturan nodüllerin 2'si (%2,6) regrese, 73'ünün (%94,8) boyut değişikliği göstermeyen, 2'si (%2,6) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olduğu görülmektedir (Tablo 26).

Hasta bazında nodül boyutu değişikliği ile nodül sayısı ilişkisi;

Nodül Boyutu Değişikliği	Nodül sayısı 1		Nodül sayısı ≥ 2		p
	n	%	n	%	
Kaybolanlar (rezorbe Olanlar)	0	%0,0	1	%1,2	$X^2=1,694$ $p=0,792$
Regrese	1	%1,6	3	%3,7	
Boyut Değişikliği Göstermeyen	57	%89,1	70	%86,4	
Boyutu Artan Fakat Volmü İkiye Katlanmayan	1	%1,6	2	%2,5	
Boyutu Artan Volmü En Az İki Katına Çıkan	5	%7,8	5	%6,2	

Nodül boyutu değişikliği ile hasta nodül sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=1,694$; $p=0,792>0,05$) . Nodül sayısı tek olan hastalarda nodüllerin 1'i (%1,6) regrese, 57'si (%89,1) boyut değişikliği göstermeyen, 1'i (%1,6) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 5'i (%7,8) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olarak tespit edildi. Nodül sayısı 2-5 olan hastaların nodüllerinden 1'i (%1,2) rezorbe, 3'ü (%3,7) regrese, 70'i (%86,4) boyut değişikliği göstermeyen, 2'si (%2,5) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 5'i (%6,2) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olduğu görülmektedir. Nodül sayısı tek olan hastaların 3'ü (%4,6), 2-5 nodülü olan hastaların 5'inde (%6,1) malign nodül tespit edildi.

Tablo 27. Soliter pulmoner nodüllü hastalarda nodül boyutu değişikliği ile kanser öyküsü ilişkisi

Nodül Boyutu Değişikliği	Kanser Öyküsü Bulunmayan Hasta Grubu		Kanser Öyküsü Olup 5 Yıldan Kısa Süre Önce		Kanser Öyküsü Olup 5 Yıldan Uzun Süre Önce		p
	n	%	n	%	n	%	
Regrese	0	%0,0	1	%3,7	0	%0,0	$X^2=10,272$ $p=0,114$
Boyut Değişikliği Göstermeyen	26	%96,3	21	%77,8	10	%100,0	
Boyutu Artan Fakat Volmü İkiye Katlanmayan	1	%3,7	0	%0,0	0	%0,0	
Boyutu Artan Volmü En Az İki Katına Çıkan	0	%0,0	5	%18,5	0	%0,0	

Soliter pulmoner nodüllü hastalarda nodül boyutu değişikliği ile kanser öyküsü arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=10,272$; $p=0,114>0,05$). Kanser öyküsü bulunmayan hasta grubunda olanların nodüllerinden 26'sı (%96,3) boyut değişikliği göstermeyen, 1'i (%3,7) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan olarak tespit edildi. Kanser öyküsü 5 yıldan kısa süre önce olanların nodüllerinden 1'i (%3,7) regrese, 21'i (%77,8) boyut değişikliği göstermeyen, 5'i (%18,5) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan

olarak izlendi.Kanser öyküsü 5 yıldan uzun süre önce olanların 10'unun (%100,0) boyut değişikliği göstermeyen olduğu görülmektedir.Boyutunda anlamlı artış izlenen 5 nodülün hepsinde 5 yıldan kısa süre önce malignite öyküsü izlendi (Tablo 27).

Tablo 28. Nodül sayısı 1’den fazla olanlarda nodül boyutu değişikliği ile kanser öyküsü ilişkisi;

Nodül Boyutu Değişikliği	Kanser Öyküsü Bulunmayan Hasta Grubu		Kanser Öyküsü Olup 5 Yıldan Kısa Süre Önce		Kanser Öyküsü Olup 5 Yıldan Uzun Süre Önce		p
	n	%	n	%	n	%	
Kaybolanlar (rezorbe Olanlar)	1	%2,1	0	%0,0	0	%0,0	X ² =4,939 p=0,764
Regrese	2	%4,3	1	%3,4	0	%0,0	
Boyut Değişikliği Göstermeyen	42	%89,4	24	%82,8	4	%80,0	
Boyutu Artan Fakat Volmü İkiye Katlanmayan	1	%2,1	1	%3,4	0	%0,0	
Boyutu Artan Volmü En Az İki Katına Çıkan	1	%2,1	3	%10,3	1	%20,0	

Nodül boyutu değişikliği ile kanser öyküsü arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (X²=4,939; p=0,764>0.05). Kanser öyküsü bulunmayan hasta grubunda nodüllerin 1'i (%2,1) rezorbe, 2'si (%4,3) regrese, 42'si (%89,4) boyut değişikliği göstermeyen, 1'i (%2,1) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 1'i (%2,1) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olarak tespit edildi. Kanser öyküsü 5 yıldan kısa süre önce olan hastaların nodüllerinden 1'i (%3,4) regrese, 24'ünün (%82,8) boyut değişikliği göstermeyen, 1'i (%3,4) boyutu artan fakat volmü ikiye katlanmayan, 3'ünün (%10,3) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olarak tespit edilmiştir. Kanser öyküsü 5 yıldan uzun süre önce olan hastaların nodüllerinin

4'ü(%80,0) boyut değişikliği göstermeyen, 1'i (%20,0) boyutu artan volmü en az iki katına çıkan olduğu görülmektedir (Tablo 28).

Tablo 29. Tüm nodüllerde klinik tanı(benign-malign nodül) ile nodül yeri ilişkisi;

Klinik Tanı	Plevra ve fissure komşu olmayan tüm lokalizasyonlar		Subplevral Veya Fissure Oturan		p
	n	%	n	%	
Benign	202	%96,2	75	%97,4	X ² =0,246 p=0,469
Malign	8	%3,8	2	%2,6	

Klinik tanı ile nodül yeri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (X²=0,246; p=0,469>0.05). Yerleşim yeri subplevral ve fissur komşuluğu olmayan nodüllerin 202'si (%96,2) benign, 8'i (%3,8) malign; subplevral veya fissure oturan nodüllerin 75'i (%97,4) benign, 2'si (%2,6) malign karakterde olduğu görülmektedir (Tablo 29).

Nodül boyutu değişen 19 olguda nodül değişim ortalaması $3,9 \pm 4,9$ (0,5 – 17) mm olduğu saptandı. Volmü ikiye katlanan nodüllerin takip son boyutları 7 nodülde <1 cm, 5 nodülde 1-2 cm, 2 nodül 2-3 cm arasında izlendi.

İki hastanın nodül boyut artışı diğer nodüllere göre belirgin izlendi. Özgeçmişlerinde ewing sarkom ve özofagus skuamöz hücreli kanser olan hastaların ilk kontrol BT incelemeleri sırayla 4 ve 10. ayda yapıldığı izlendi. Ewing sarkom özgeçmişli olan hastada nodule girişimsel işlem yapılmayıp takip BT incelemesinde progresyon göstermesi nedeniyle klinik yüksek malign nodül olarak değerlendirildi. Skuamöz hücreli kanser öyküsü bulunan hastaya İİAB ile skuamöz hücreli kanser tanısı konuldu . Aspirasyon biyopsisi ile primer akciğer karsinomu –metastatik nodül ayırımı yapılamadı. Ek nodül gelişimi izlenen olguda geleneksel klinik yaklaşım metastatik nodül olarak değerlendirildi.

Tablo 30. Tüm nodüllerde kliniğimizde gerçekleşen takip sayısı ile Fleishner Derneğinin önerdiği takip sayısı arasındaki fark

	N	Ort	Ss	t	p
Gerçekleşen Takip Sayısı	284	3,644	1,465	18,205	0,000
Fleishner Önerilen Takip Sayısı	284	1,950	0,798		

Kliniğimizde 284 nodül için hasta başı kontrol takip toraks BT sayı ortalaması (3,644), Fleishner Derneğinin önerdiği takip sayısı ortalamasından (1,950) yüksek bulundu (Tablo 30).

Tablo 31. Klinik tanısı malign olan nodüllerde takip sayısı karşılaştırması yapıldığında;

	n	Ort	Ss	Z	p
Fleishner Önerilen Takip Sayısı	10	2,700	0,483	-0,879	0,380
Gerçekleşen Takip Sayısı	10	3,000	1,054		

Klinik tanısı malign olan 10 nodül için hasta başı gerçekleşen takip toraks BT sayısı ortalaması (3) ile Fleischner Derneğinin önerdiği takip sayısı ortalaması (2,7) arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 31).

Tablo 32. Kanser öyküsü 5 yıldan kısa süre önce olan hastalarda nodüllerin takip toraks BTsayısı ile Fleischner Derneğinin önerdiği takip toraks BT sayısının karşılaştırması;

	n	Ort	Ss	Z	p
Fleishner Önerilen Takip Sayısı	101	1,970	0,714	-7,815	0,000
Gerçekleşen Takip Sayısı	101	3,842	1,419		

Kanser öyküsü 5 yıldan kısa süre önce olan hastaların nodülleri için gerçekleşen takip toraks BT sayı ortalaması (3,8) , Fleischner Derneğinin önerdiği takip toraks BT sayı ortalamasından (1,97) yüksek bulundu (Tablo 32).

Tablo 33. Kanser öyküsü olan hastalarda nodüllerin takip toraks BT sayısı ile Fleischner Derneğinin önerdiği takip toraks BT sayısının karşılaştırması;

	n	Ort	Ss	Z	p
Fleishner Önerilen Takip Sayısı	123	1,930	0,737	-8,615	0,000
Gerçekleşen Takip Sayısı	123	3,756	1,399		

Kanser öyküsü olanlarda kliniğimizde gerçekleşen takip toraks BT sayısı ortalaması (3,76) Fleischner Derneğinin önerdiği takip toraks BT sayısı ortalamasından (1,93) yüksek bulundu (Tablo 33).

Tablo 34. Kanser öyküsü olmayan hastalarda nodüllerin takip toraks BT sayısı ile Fleischner Derneğinin önerdiği takip toraks BT sayısının karşılaştırması;

	n	Ort	Ss	Z	p
Fleishner Önerilen Takip Sayısı	163	1,990	0,846	-9,041	0,000
Gerçekleşen Takip Sayısı	164	3,531	1,512		

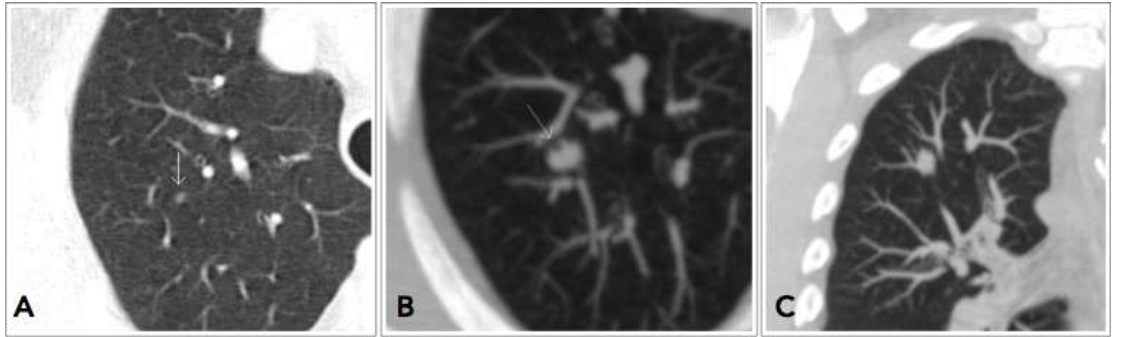
Kanser öyküsü olmayan hastaların nodülleri için gerçekleşen takip toraks BT sayısı ortalaması (3,5) , Fleishner Derneğinin önerdiği takip toraks BT sayısı ortalamasından (1,99) yüksek bulundu (Tablo 35).

Tablo 35. Şekil özelliği ile klinik tanı karşılaştırması

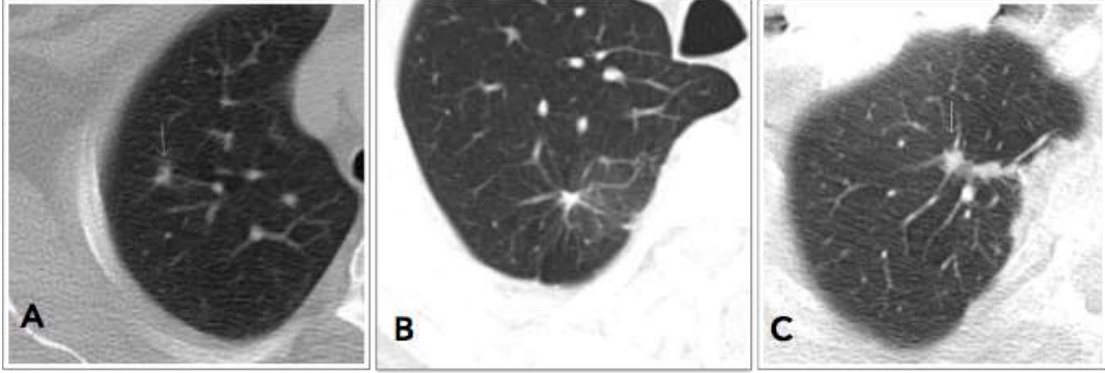
		Benign		Malign		p
		n	%	n	%	
Şekil Özelliği	Tip1	220	%79,7	5	%50,0	X ² =19,603 p=0,001
	Tip2	15	%5,4	3	%30,0	
	Tip3	4	%1,4	1	%10,0	
	Tip4	4	%1,4	1	%10,0	
	Tip5	33	%12,0	0	%0,0	

Şekil özelliği ile klinik tanı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($X^2=19,603$; $p=0,001<0.05$). Klinik tanı benign olanların 220'si (%79,7) tip1, 15'i (%5,4) tip2, 4'ünün (%1,4) tip3, 4'ünün (%1,4) tip4, 33'ünün (%12,0) tip5; klinik tanı malign olanların 5'i (%50,0) tip1, 3'ünün (%30,0) tip2, 1'i (%10,0) tip3, 1'i (%10,0) tip4 olduğu görülmektedir. Tüm nodüller değerlendirildiğinde şekil özelliği tip 1 olanların %2,2'si, tip 2 olanların %16,6'sı , tip 3 olanların %20'si, tip 4 olanların %20'si , tip 5 özellikteki nodüllerin %0'ı malign bulunmuştur (Tablo 35).

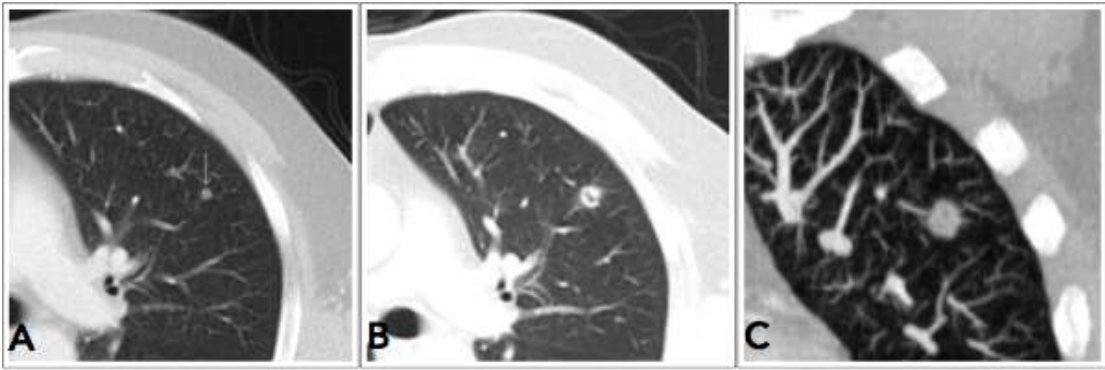
Kanser özgeçmişli olan 71 hastanın 7'sinde (%9,9) malign özellikte nodüller izlendi. Kanser özgeçmişli olmayan 74 hastanın 51'i (%68,9) yüksek riskli grupta olup 1 hastada tek nodül klinik yüksek malign karakterde izlendi. Histopatolojik olarak 1 hastaya primer akciğer kanser tanısı konuldu, özgeçmişinde 3yıl önce rektum kanseri, 30 yıl paket sigara kullanımı olan 52 yaşında erkek hastaydı. İlk bakıda nodül çapı 6,5mm olup, tip 3 kontur özelliği göstermekteydi. Takip incelemelerinde çapı 9mm olup, kaviter özellik kazandı. Tanısı wedge rezeksiyon ile konuldu, opere edildi.



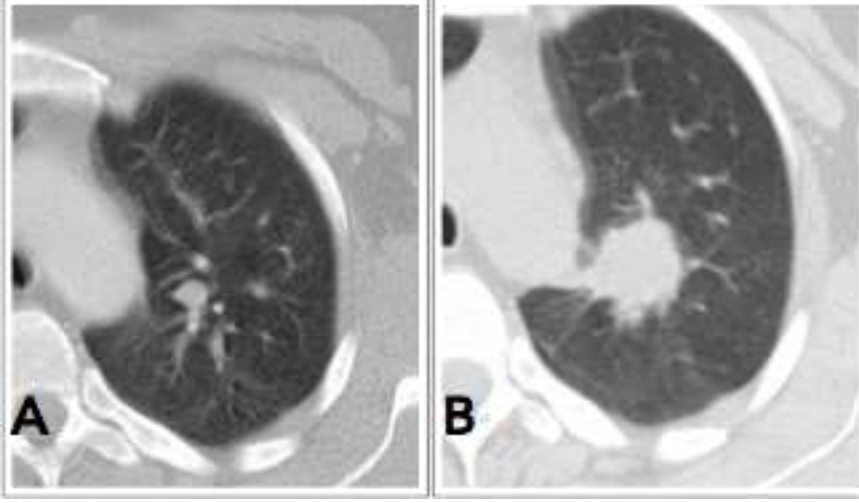
Şekil 7. Örnek Olgu 1 : 62 yaşında erkek hasta, 40 yıl paket sigara öyküsü mevcut; Sağ akciğer üst lobda 3 mm çaplı yuvarlak keskin sınırlı solid nodül tespit edildi (A). 21. ay kontrol takip BT incelemesinde çapı 9mm ölçüldü, konturunda pürüz izlendi (B). 21.ay kontrol takip BT, MIP görüntülerde uzun eksende 13mm ölçüldü (C).



Şekil 8. Örnek Olgu 2 : Kontrol BT incelemesinde boyut değişikliği göstermeyip şekel değişiklik olarak değerlendirilen spiküle konturlu nodüller : 39 yaşında , tbc öyküsü bulunan erkek hasta, RUL'da 6mm çaplı nodül (A), 82 yaş erkek hasta, tbc, mesane CA. öyküsü ve 45 yıl paket sigara kullanımı mevcut , RUL'da 7mm çaplı nodül (B), 70 yaş erkek hasta, prostat CA. öyküsü ve 25 yıl paket sigara kullanımı mevcut , RUL'da 5mm çaplı nodül (C).



Şekil 9. Örnek Olgu 3 : 53 yaş erkek hasta, özgeçmişinde rectum CA. ve 30 yıl paket sigara kullanımı mevcut. Sol akciğer üst lobda 6.5mm çaplı yuvarlak keskin sınırlı solid nodül (A), 10.ay kontrol BT incelemesinde santrali kaviter özellik kazanmış, lobule konturlu 9mm çaplı nodül(B), 10.ayda çekilen BT incelemesinin sagittal MIP görüntüsü(C). Wedge biyopsi patoloji sonucu primer adenokanser olarak raporlanmıştır.



Şekil 10. Örnek Olgu 4: 51 yaşında kadın hasta, özgeçmişinde özofagus squamöz hücreli kanser ve 20 yıl paket sigara kullanımı mevcut. Sol akciğer üst lobda 8mm çaplı yuvarlak keskin sınırlı solid nodül (A), 10.ay kontrol BT incelemesinde 25mm çaplı spiküle konturlu nodül izlenmektedir(B). Yapılan İİAB’de squamöz hücreli kanser tanısı konulmuştur.

5.TARTIşMA

Günümüzde en çok tanı alan ve kansere bağlı ölümlere en sık neden olan, bütün tedavi seçeneklerine karşı 5 yıllık sağkalım oranının % 10-15’lerde seyrettiği akciğer kanseri büyük bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir (78). Dünyada genel olarak kanser vakalarının % 12,4’ünü, kanserden ölümlerin % 17,6’sını akciğer kanserleri oluşturur ve insidans her yıl % 0,5 artış göstermektedir (79). Akciğer kanserleri sıklıkla SPN veya fokal bir nonspesifik radyolojik opasite artışı olarak karşımıza çıkar. Yapılan çalışmalarda SPN’lerin akciğer grafilerinde görülme sıklığı % 0,1-2 arasında değiştiği rapor edilmiştir (80). Dobrowska ve ark. 2009 yılında yaptığı çalışmada, akciğer grafilerinde SPN’nin görülme sıklığını % 2,2 olarak bulmuşlardır (81). Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl yaklaşık 150.000 nodül tespit edilmektedir (82). Kanser tarama çalışmalarına göre akciğer kanseri için yüksek riskli kişilerde SPN prevalansı %8-51 arasında , malignansi prevelansı ise %1.1 ile %12 arasında değişmektedir (83). 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 (26). Mayo Clinic’de yapılan bir çalışmada ise tarama tomografisi çekilen 1520 hastanın takip süresinde 22 tanesinde kanser tespit edilmiştir (63). Yaş, nodül boyutu artışı ve eşlik eden malignite varlığının nodülün malign olma riskini artırdığı belirtilmiştir (11).

Pulmoner nodül etyolojisinde benign granülomlardan başlayarak malign lezyonlara kadar uzanan geniş bir spektrumda bir çok neden vardır. Radyografi ile nodül görüldüğünde ilk yapılması gereken benign/malign nodül olasılığının değerlendirilmesidir (84). Pulmoner nodülün kalsifikasyon içermesi, düzgün sınırlı olması ve iki yıllık izlemde stabil kalması gibi radyografik özellikler lezyonun benign olduğunu düşündürmekle birlikte bunun her zaman doğru olmadığı ve benign/malign nodül ayırıcı tanısının radyolojik kriterlerle kesin olarak yapılamayacağı gösterilmiştir (85). Bu hastaların değerlendirilmesinde alınacak iyi bir anamnez tanısal yaklaşımda ilk basamağı oluşturmaktadır. Özellikle yaş, sigara içimi, asbest gibi kanserojenlere maruziyet, tanı konulmuş akciğer hastalıklarının varlığı, geçirilmiş enfeksiyonlar, akciğer dışı malignite öyküsü, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri mutlaka öğrenilmelidir. Geçen yüzyıl süresince

akciğer kanseri sıklığı ve mortalite oranlarında meydana gelen artışlara epidemiyolojik bulgulara meydana gelen değişiklikler de eşlik etmiştir. En belirgin değişiklikler ise cinsiyet dağılımı ve yaş özelliklerinde gözlenmiştir (86 ,87).

Cinsiyet yönünden kadın hastalar lehine artış gözlenirken, hastalık ileri yaşlarda görülme eğilimi göstermektedir (88). Huhti ve arkadaşları, 20 yıllık bir süreçte akciğer kanserli kadın hasta oranının %6'dan %15'e yükseldiğini saptamışlardır (89). Swensen ve ark. yaptıkları bir çalışmada SPN'li 629 hastanın 320'si (% 50.8) erkek , 309'u (% 48.2) kadın cinsiyetindeydi (90). Bizim çalışmamızda 65'i (% 44,8) kadın, 80'i (% 55,2) erkek cinsiyetindeydi. Bekçi ve ark. yaptıkları bir çalışmada malign SPN tanısı konulan hastaların % 86'sı erkek, % 14'ü ise kadın cinsiyetindeydi (91). Bizim çalışmamızda malign nodül tanısı konulan olguların cinsiyet dağılımına bakıldığında toplam 10 malign nodule olan 8 hastanın 6'sı (%75) erkek, 2'i (%25) kadın cinsitendeydi. Cinsiyet ile kanser gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p<0.26$). Erkek cinsiyetinde kadın cinsiyetine göre malign nodül 3 kat fazla görülmesi literatürle uyumlu olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız çıkması malign nodül sayı azlığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Lillington ve ark. yaptıkları bir araştırmada 48 yaşından sonra kanser riskinin arttığını söylemişlerdir (20). Başka bir çalışma da 30 yaşın altındaki hastalarda tespit edilen SPN'lerde kanser riski % 5'den az iken, 70 yaşından sonra bu oran % 88' e kadar çıkmaktadır (92). Bizim çalışmamızda hastaların 62'si (% 42,8) <49, 83'ü (% 57,2) >50 yaş grubundaydı. Yaş grubu ≤ 49 olan hastalar nodüllerinden 6'sının (%5,2) boyutunun arttığı ve 2 yıl içerisinde volmü en az iki katına çıktığı izlenmiştir. Yaş grubu ≥ 50 olan hastaların nodüllerinden 8'inin (%4,7) boyutunun arttığı volmünün en az iki katına çıktığı görülmektedir. Volmü 2 yıl içerisinde en az 2 katına çıkan nodüllerden yaş grubu <49 olan hastaların nodüllerinden 5'i (%83.3), yaş grubu ≥ 50 olan hastaların nodüllerinden 5'i (%62.5) malign nodül olarak değerlendirildi. Yaş ile kanser gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p<0.36$). Sonucun literatürle uyumsuz çıkmasının sebebi malign karekterdeki 10 nodülden 9'unda kanser öyküsü olması ve akciğere metastaz

olasığı yüksek olan (sarkom, tetiküler kanser, lenfoma, malign melanom) kanserlerin ≤ 49 yaş grubunda sayıca fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Sigara kullanım özellikleri incelendiğinde hastaların 11'inin (% 7,6) 10 yıldan az süredir sigara kullandığını, 61'inin (% 42,1) 10 yıldan fazla süredir sigara kullandığını tespit edildi. Sigara kullandığını söyleyen hastalarda sigara miktarı ortalama $27,3 \pm 15,3$ (1-80) paket yıl olarak hesaplandı. Yapılan çalışmalarda sigara içicileri, kanser ve malign nodül açısından sigara içmeyenlere göre daha yüksek risk altında bulunmuştur (93). Ayrıca maruz kalınan dumanın süresi ve derecesiyle orantılı olarak kanser riski artmaktadır (94). Literatürde kanser riskinin her paket-yıl sigara kullanımı ile % 2 oranında arttığı belirtilmektedir (95). Bizim çalışmamızda sigara kullanmayan hastaların nodüllerinden 4'ü (%5.4), sigara kullanım öyküsü bulunan hastaların nodüllerinden 6'sı (%8.33) malign özellikteydi. Benign ve malign pulmoner nodülü olan hastalar karşılaştırıldığında sigara içme öyküsü bulunanlarda malign nodül daha sık görülmektedir ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p < 0.13$). Bu sonuç hasta sayısının az olması ve malign nodüllerin metastaz ağırlıklı olması ile ilişkili olabilir.

Genel olarak malign nodüller düzensiz sınırlı, lobule veya spiküle konturludur. İrregüler veya spiküle konturlu nodüllerin %90'a yakını malign nodüllerdir (20). Düzgün ve keskin kenarlı nodüller benign tümörler ve granülomların daha karakteristik özelliğidir. Ancak bu nodüllerin de %21'i malign olabilmektedir (38). Akciğer kanserlerinin %70'inin üst loblarda lokalize olduğu ve sağ akciğerde sola oranla 1.5 kat daha fazla bulunduğu saptanmıştır (37). Metastatik lezyonlar primer akciğer tümörlerin aksine yaklaşık üçte ikisi alt loblarda yer almaktadır (16). Bizim çalışmamızda malign nodüllerin loblara göre dağılımı RUL'da 3, RML'de 2, RIL'de 1, LUL'da 2, LIL'da 2 nodüldü. Sağ akciğerdeki malign nodül sayısı, sol akciğerin 1.5 katı olup literature ile uyumlu olarak izlendi. Patolojik ve klinik olarak metastaz olduğu düşünülen nodüllerin dağılımı (LIL'da 2, RIL'da 1, RML'de 2, RUL'da 1 adet) gözönüne alındığında %83.3'ü 2/3 alt loblarda izlenmiş olup literature ile uyumlu izlendi. Patolojik ve klinik olarak primer kanser düşünülen 2 hastanın nodülleri üst loblarda izlendi (LUL'da 1, RUL'da 1 adet). Primer-metastaz ayırımını patolojik ve klinik olarak yapılamayan diğer 2 nodülde üst lob

yerleşimli olarak izlendi (LUL'da 1 , RUL'da 1 adet). Nodül şekil özelliklerine göre malign nodüllerden metastaz düşünülen 6 nodülden 3'ü tip1, 3'ü tip 2 paternde izlendi. Primer kanser düşünülen 2 nodülden biri tip1 diğeri tip 3 paternde izlendi. Primer met ayırımı yapılamayan 2 nodülden biri tip1, diğeri tip 4 paternde izlendi. Malign nodüllerden 5'i(%50) tip 1, 3'ü(%30) tip 2, 1'i(%10) tip 3, 1'i(%10) tip 4 paternde izlendi. Tüm nodüller değerlendirildiğinde şekil özelliği tip 1 olanların %2.2'si, tip 2 olanların %16,6'sı , tip 3 olanların %20'si, tip 4 olanların %20'si , tip 5 özellikteki nodüllerin %0' malign olup istatistiksel olarak şekil özellikleri ile malign nodül arasında anlamlı ilişki bulunmuştur($p=0.001<0,05$).

Nodül boyutu ile kanser sıklığı ilişkisiyle orantılı olarak şekil özelliklerine göre kanser oranları literature göre düşük çıkmıştır. Ayrıca Nelson ve ark.güncel çalışmasında nodülün şeklinde pürüz, lobulasyon gelişimini 1cm'dan büyük nodüllerde malignite risk faktörü kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda spiküler konturlu kabul ettiğimiz bir hastada (%20) nodul malign izlenmiş olup son takip boyutu 32mm ölçülmüştür. Nodülün ilk bakıda boyutu 8mm olup tip 1 şekil özelliği gösterdiği boyut artışı ile tip 4 şekil özelliği gösterdiği izlenmiştir.Tip 5 şekil özelliği gösteren benign diğer 4 nodülden 3'ü apikal yerleşimli, 1'i fissure komşu olup, 3'ünde tüberküloz, 1'inde astım öyküsü vardı. 1cm'den küçük nodüllerde belirgin kontur pürüzü saptanmadığından sekel değişiklikler olabileceği düşünüldü. Lezyonun kenarının ışınsal tarzda düzensizlik göstermesi yani, 'corona radiata' görünümü yayınlanan bir seride hastaların % 88-94'ünde kanseri doğru tanımlamıştır (96).

Başka bir organda kanser öyküsü varlığında SPN'nin kanser olma riski artmaktadır (10). Orjinal tümörün yassı hücreli kanser olduğu hastalarda SPN'nin primer kanser olma olasılığı yüksek iken metastaz olasılığı daha düşüktür. Ancak orijinal tümör adenokanser ise % 50, sarkom olması durumunda ise SPN'nin tamamına yakınının metastaz olabileceği belirtilmiştir.

Munden ve ark. çalışmasında malignite özgeçmişi olup 4mm'den küçük

nodülü olan hastaların %28'inde büyüme kriterine dayalı malign nodül tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda kanser öyküsü bulunan 123 nodül takibinde 13 nodülde (% 10.5) boyut artışı izlenmiş olup, 9 (% 7.3) nodül malign karakter taşımaktaydı. Munden ve ark. çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda 5'ten fazla nodülü olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Malign nodül oranındaki 2 çalışma arasındaki farkın multiple nodüllerin metastaz olma olasılığındaki yüksekliğe bağlı olabileceği düşünülmüştür. Coppage ve ark.'na göre tüm SPN'lerin % 4' ü metastatik kökenlidir (97). Bizim çalışmamızda SPN'lerin %2.8'i metastatik olarak saptandı. Munden ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada malignite özgeçmişi bulunan küçük pulmoner nodüllü hastalarda benign nodül kararı vermek için 2 yıllık takibi sorgulamışlardır. 102 onkoloji hastasından 29'unda(%28) boyut artışı izlenmiş olup, büyük çoğunluğunda boyut artışı 1 yıl içerisinde olmuştur, sadece 3'ü(10.3) 1 yıl sonra boyut artışı göstermiştir. Bizim çalışmamızda kanser öyküsü bulunan 123 nodülden 9'u (%7.3) klinik-radyolojik-patolojik malign nodül tanısı konuldu. Boyut artışı nodüllerin hepsinde ilk 1 yıl içerisinde gerçekleşmiştir.

Nodüllerin takip kararını vermek boyutuna, morfolojik özelliklerine , büyüme oranlarına dayanır. Takip aralığını belirlerken yaş ve sigara öyküsü dahil olmak üzere hastanın risk profili algoritmaya dahil edilmelidir. Swensen ve ark. yaptığı çalışmada 50 yaş üstü, 20 yıl paket ve daha fazla sigara öyküsü bulunan 1520 asemptomatik hastayı 3 yıl düşük doz BT ile taraması sonucu; hastaların 1049'unda(%69) kalsifik olmayan 2832 nodül tespit edilmiştir. Hastaların başlangıçta 26'sında yıllık takipte 10'unda toplam 36 (%2,6) hastada , nodüllerin %1,4'ünde kanser teşhisi konulmuştur. Nodüllerin boyutu incelendiğinde 32 (%80) hastada nodül boyutu 8mm'den büyük, sadece 1 hastada nodül boyutu 5mm'den küçük izlenmiştir. Nodül tespit edilen 1049 hastanın 4'ünde(%0.38) 8mm'den küçük malign nodül izlenmiştir. Bizim çalışmamızda asemptomatik kanser öyküsü bulunmayan 74 hastanın 164 nodülünün 2 yıllık incelemesinde 114 nodül yüksek riskli grupta , 50 nodül düşük riskli gruptaydı. Yüksek riskli gruptan 6 (%5.2)nodülde boyut artışı izlendi. Bunlardan 3'ünün(%2.6) volmü 2 katına çıktı ve takip incelemelerde boyut artışında progresyon gösteren malign özellikte tek nodül(%0.87)izlendi. Hasta 62

yaşında, 40 yıl paket sigara öyküsü olan KOAH'lı erkekti. Düşük risk grubunda 50 nodülden hiçbirinde boyut artışı izlenmedi. Bulgular literatürle uyumlu olmakla birlikte örneklem küçüklüğü nedeniyle uygun değerlendirme yapılamamıştır.

Nodül çapı arttıkça malignite riski artar. Midthun ve ark. yaptığı çalışmada ≤ 3 mm malignite riski %0.2, 4-7 mm malignite riski %0.9 bulmuştur. Bizim çalışmamızda nodül boyutu ≤ 4 mm olanların 2'si (%1.39), $\geq 4-6$ mm olanların 3'ü (%3.09), $\geq 6-8$ mm olanların 5'inde (%10.6) malign özellikte nodül tespit edilmiştir. Nodül boyutu arttıkça özellikle 6 mm'den büyük nodüllerde büyük oranda malignite riskinde artış izlenmiştir.

İlk bakı toraks BT incelemelerinde SPN olan ve volmü 2 yıl içerisinde en az iki katına çıkan 5 hastadan 2'sinde ek nodül gelişimi izlendi. İlk bakıda SPN olan ve volmü 2 katına çıkan 5 hastanın nodüllerinin hepsi (%100) malign karakterde izlendi. İlk bakıda birden fazla nodülü olup 2 yıl içerisinde volmü iki katına çıkan 6 hastadan 3'ünde (%50) klinik malign nodül tespit edildi.

Yerleşim yeri subplevral ve fissure komşuluğunda 3-9 mm boyutlu üçgen veya oval şekilli nodüller genellikle intrapulmoner lenf nodu işaret etmektedir (98). Öte yandan küçük düzensiz, iyi huylu subplevral opasiteler muhtemel skardan dolayı yaşlı hastalarda apikal bölgelerde yaygındır. Bizim çalışmamızda spiküler kenarlı olarak tarif ettiğimiz 5 nodülden 4'ünün muhtemel skar dokusu olduğu ve yanlış değerlendirme yaptığımız kanatindeyiz. Bununla birlikte subplevral ve fissure komşuluğunda 1 hastanın 2 nodülünde (%2.6) malign nodül tespit edildi.

Fleischner derneği 2005 yılında tarama BT incelemesinde saptanan küçük nodüllerin yönetimi ve ileri değerlendirme hakkında öneriler yayınlamıştır. Bununla birlikte bu önerilerin malignite öyküsü bulunan hastalarda uygulanabilir değildir. Yüksek riskli grupta ≤ 4 mm olan nodüller için 12 ayda kontrol önermektedir. Özellikle doubling time hızlı olan tümörlerde (sarkom, malign melanom, testiküler kanser, lenfoma) dramatik sonuçlar doğurabilir. Bizim hastalarımızda en göze çarpan ewing sarkom öyküsü bulunan 11 yaşında kız hastadaydı. İlk bakıda 5 mm çaplı solid nodül tespit edildi.

Fleischner derneği 6-12.ayda kontrol BT önermekteydi, 4.ayda yapılan kontrol incelemede nodül boyutu 22mm ölçüldü. Kanser öyküsü bulunan hastalarda primer tümörün tipine ve evresine bağlı nodülün malign olma ihtimali artabilir(22). Malignite öyküsü bulunan hastalarda klinik duruma göre bakım önerilmekte olup malignitenin tipi ve evresi gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Literatürde ve bizim çalışmamızda potansiyel klinik yönetimi etkileyecek BT takibi ilk yıl için 3 ay aralıklarla olması muhtemeldir. İlk yılında nodülü stabil olan hastalar muhtemel benign karakterde olmakla beraber sonraki 1 yıl için 6 ay aralıklarla takip maligniteyi dışlamak için uygun olabilir.

Yüksek riskli hasta grubunda seri BT çekimi ile kanserlere erken müdahalenin hastalığa spesifik mortaliteyi azalttığına dair kesin kanıt yoktur (99). Mevcut bilgiler (Midthun ve ark. yaptığı çalışmada ≤ 3 mm malignite riski %0.2, 4-7 mm malignite riski %0.9 bulmuştur) küçük benign nodüllerin yüksek prevalansı gözönüne alındığında 2 yıl boyunca her vakayı takip etme zorunluluğu büyük kaynak, iş yükü ve radyasyondan etkilenen nüfus yükünde artışa neden olur. Bu yüzden her küçük belirsiz nodule takip etmek yerine seçilmiş yüksek riskli grupta ve şüpheli morfolojik özelliklere sahip olguları taramak uygun olabilir. Bizim çalışmamızda düşük riskli 50 nodülden hiçbirinde 2 yıllık periyotta boyut artışı ve malign özellikte nodül izlenmedi. Kliniğimizde 284 nodül için ortalama kontrol toraks BT sayısı 3.6, malignite özgeçmişi bulunanlarda 3.7, malignite özgeçmişi bulunmayanlarda 3.5 olarak hesaplandı. Kanser öyküsü bulunmayan hasta grubumuzda Fleischner Derneğinin önerdiği takip toraks BT sayısı ortalaması 1,99 bulundu. Fleischner derneği düşük riskli 4mm'den küçük nodüller için takip önermemekte, yüksek riskli grupta 12.ayda 1 kontrol önermektedir. Bu durum yavaş seyirli bazı kanserlerin kaçırılmasına neden olabilir ancak gereksiz kontrol çekimlerin zararı göz önüne alındığında göreceli olarak kabul edilebilir. Bizim çalışmamızda kanser öyküsü bulunmayan 4mm'den küçük (3mm) anlamlı boyut değişikliği gösteren bir hastamız vardı.Yüksek riskli gruptaydı, kontrol incelemelerinde 2.ayda 3.5mm, 4.ayda 3.5, 11.ayda 5mm, 18.ayda 8mm ölçüldü. Fleischner derneğinin önerisine göre 12.ayda yapılacak inceleme de yeterli olabilirdi. Büyük örneklemelerin incelendiği ayrıntılı değerlendirmelere ihtiyaç duyulmakla birlikte kanser öyküsü bulunmayan hastalarda

küçük pulmoner nodüle yaklaşımda bazı yavaş seyirli tümörler atlanmasına neden olsada maliyet, iş gücü ve radyasyonun zararları göz önüne alındığında Fleischner derneğinin önerilerinin uygulanabilir olduğu kanatindeyiz.

Tıp geçmişimiz ve toplumsal algımız erken teşhisin koşulsuz önemli olduğu yönünde olup, konun güncel olması hekimler arasında standart bir algoritmanın olmaması hekimleri ve halkı her nodülü takip etmenin gereksiz olduğuna ikna etmek zor olabilir.

Nelsonun ve ark. 2014 güncel çalışmasında nodül takibinde hacim esaslı ölçümün, çap esaslı protokolden daha yüksek duyarlılıkta bulmuştur. Tek boyutlu ölçümlerde duyarlılığın düştüğü saptanmıştır. Çalışmamızın sınırlılıkları retrospektif çalışma nedeniyle takip BT sayısı ve aralıklarının değişken olması, klinik bilgilerin yeterli elde edilememesi, hastanemizin arşivine erişim kısıtlılığı sonucu örneklemin istenilen büyüklükte olamaması, küçük nodüllerde çoğu zaman histopatolojik sonuç elde edilememesi, nodül takibinin tek boyut ölçümü ile yapılması, görüntü kesit kalınlığının standart 5mm olması sayılabilir.

6. SONUÇ

İnsidental soliter pulmoner nodüller kanser olma potansiyelleri nedeniyle dikkatle araştırılmalıdırlar. Yüksek riskli nüfus varlığı, erken evrede göreceli olarak hastalığın asemptomatik doğası ve erken evrede nispeten iyi prognoz akciğer kanseri için taramayı cazip kılmaktadır.

İleri yaş, sigara, kanser öyküsü, erkek cinsiyet kanser riskini artırmaktadır.

Nodül boyutunda 2 yıl süre ile artış görülmemesi, düzenli duvar yapısı, sigara içmeme, kadın cinsiyet, kanser öyküsünün olmaması nodülün benign olma olasılığını artırır.

Nodül boyutu, boyut artışı (doubling time 20-400 gün) kanser riskini artırmakla beraber kesin tanı koydurmaz.

Tarama toraks BT incelemesinde saptanan küçük pulmoner nodüllerin yönetimi için onkolojik hastalarda Fleischner derneğinin kuralları geçerli değildir.

Malignite öyküsü bulunan hastalarda klinik duruma göre malignitenin evresi ve tipi göz önüne alınarak bakım planlaması yapılması gerekmekte olup spesifik takip BT sıklığı yoktur.

Onkolojik hastalarda küçük nodüllerin saptanmasından sonra potansiyel klinik yönetimi etkileyecek BT takip aralığı ilk 1 yıl için 3 ay uygun olabilir.

Tüm insidental saptanan küçük solid pulmoner nodülleri 2 yıl boyunca takip etmek anlamsız olup kanser risk faktörleri, maliyet, radyasyonun zararları, iş yükü ve hukuki sorumluluk göz önüne alınarak koşullara bağlı takip görüntüleme veya müdahale planlanmalıdır.

Malignite özgeçmişi bulunmayan hastalarda Fleischner Derneğinin önerileri daha fazla bilgi elde edilene kadar mevcut yaklaşımımıza göre daha uygulanabilir olduğu

söylenebilir.

Son olarak genel kanatımız pulmoner nodül yaklaşımda radyoloji kliniğine düşen yükümlülük; incelemenin uygun protokolle değerlendirilmesi, ölçümlerin mümkünse volumetrik olması, yeterli klinik bilgi eşliğinde en uygun takip aralığının raporlandırılmasıdır.

KAYNAKLAR

- 1)Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. Mayo Clin Proc. 1993;68:378–385,).
- 2)Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. Radiology 1986;160:319–327
- 3)Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. Radiology 2006;239:34-49,
- 4)Bateson EM. An analysis of 155 solitary lung lesions illustrating the differential diagnosis of mixed tumors of the lung. Clin Radiology 1965;16:51–65,)
- 5)Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med. 2006;355:1763–71.
- 6)Altınöz H, Kula O.Soliter pulmoner nodül. Solunum Hastalıkları 2002;13:314-21.
- 7)T.W. Sadler. Solunum Sistemi. Başaklar C, çeviri editörü. Langman’s Medikal Embriyoloji. Altıncı baskı. İstanbul: Palme Yayıncılık; 1993. s. 216-225.
- 8)Aykar S. Toraksın Radyografik Değerlendirilmesi. Ökten İ, Güngör A, editörler. Göğüs Cerrahisi Cilt I. Ankara: Sim Matbaacılık; 2003. s.115-130.
- 9)Tuncel E, editör. Solunum Sistemi, Mediastinum. Klinik Radyoloji. İkinci baskı. İstanbul: Nobel & Güneş Kitabevleri; 2002. s.113-195.
- 10) Ost D, Fein A. Management strategies for the solitary pulmonary nodule. Curr Opin Pulm Med.2004;10:272-8. ,.
- 11) MacMahon M, Austin J, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP,PatZ EF, Swenson SJ. Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on

CT Scans: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005;237:395-400.

- 12) Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, et al. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000; 20: 43-58
- 13) Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997; 157: 849-855.
- 14) Dowling RD, Landreneau RJ, Miller DL. Video-assisted thoracoscopic surgery for resection of lung metastases. *Chest* 1998; 11: 2-5.
- 15) Venkataraman S, Bouchard EW, Molina PL. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Applied Radiology*. 2004; 33(3): 13-26
- 16) Webb WR. Solitary and Multiple Nodules, Masses, Cavities and Cysts in Thoracic Imaging. Webb WR, Higgins CB, ed. 2nd Edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2011(9): 286-320.
- 17) Steele JD: The solitary pulmonary nodule: report of cooperative study of resected asymptomatic pulmonary nodules in males. *J Thorac Cardiovasc Surg* 46:12-39, 1963.
- 18) Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 319-29
- 19) Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. *Radiology* 1993; 186: 405-13.
- 20) Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. *Postgrad Med* 1997; 101: 145-50

- 21) Hanley KS, Rubins JB. Classifying solitary pulmonary nodules. New imaging methods to distinguish malignant, benign lesions. Postgrad Med 2003; 114: 29
- 22) Quint LE, Park CH, Iannettoni MD. Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms. Radiology 2000; 217: 257-61
- 23) Yılmaz A, Damadoglu E, Aybatlı A. Soliter pulmoner nodüle tanısal yaklaşım. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2005; 53(3): 307-18.
- 24) Albert R, MD, Russell J. Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule. Am Fam Physician. 2009;80(8):827-831, 834.
- 25) Mandel, J. and Stark, P. Differential diagnosis and evaluation of multiple pulmonary nodules. <http://www.update.com/contents/diferential-diagnosis-and-evaluation-of-multipl-pulmonary-nodules>. Oca 22,2013
- 26) Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999; 354: 99-105
- 27) CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, Sykes AM, Aughenbaugh GL, Bungum AO, Allen KL.
- 28) Nicholas E, Braff S, Klein JS. Evaluation of the solitary pulmonary nodule: A practical approach. Applied Radiology ve Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, et al. CT of the pulmonary nodule: A cooperative study. Radiology. 1986;;160:319–27.
- 29) Lillington GA, Caskey CI. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. Clin Chest Med 1993;14:111-8.

- 30) Kartaloğlu Z. Soliter pulmoner nodüle yaklaşım. Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 16(4): 274-283
- 31) Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ. Small pulmonary nodules: Volumetrically determined growth rates based on CT findings. Radiology. 2002; 217: 251-256
- 32) Leef JL, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. Radiol Clin North Am 2002; 40: 123- 43
- 33) Tang AWK, Moss HA, Robertson RJH. The solitary pulmonary nodule. Eur J Radiol 2003; 45: 69-77
- 34) Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. Mayo Clinic Proc 1993; 68: 378-85
- 35) Schwarz CD, Lenglinger F, Eckmayr J, et al. VATS (Video-assisted thoracic surgery) of undefined pulmonary nodules:preoperative evaluation of videoendoscopic resectability. Chest 1994;106:1570-4.
- 36) Yankelevitz DF, Henscke CI. Does 2 years stability imply that pulmonary nodüle are benign? Am J Roentgenol 1997 : 168 : 325-8
- 37) Dumont P, Gasser B, Rouge C, et al. Bronchoalveolar carcinoma: histopathologic study of evolution in a series of 105 surgically treated patients. Chest 1998;113:391-5.
- 38) Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, et al. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. Radiology 1986;160:307-12.
- 39) 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.

- 40) 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. 1996 Nov-Dec; 20(6): 983-6.)
- 41) Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. Radiology 1993;186:405-13.
- 42) Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. Radiology 2005;235:259-65.
- 43) Evaluation of solitary pulmonary nodule detected during computed tomography examination Agnieszka Choromańska and Katarzyna J. Macura Radiology 2009;265:328-45
- 44) Truong MT, Sabloff BS, Ko JP. Multidetector CT of solitary pulmonary nodules. Radiol Clin North Am. 2010;;48(1):141–55.
- 45) Brandma S, Ko JP. Pulmonary Nodule Detection, Characterization, and Management With Multidetector Computed. J Thorac Imaging 2011; 26: 90– 105
- 46) Manocha S. Solitary Pulmonary Nodule Imaging. Medscape.
<http://emedicine.medscape.com/article/362787-overview>. Aug 5, 2013.
- 47) Muram TM, Aisen A. Fatty metastatic lesions in 2 patients with renal clear-cell carcinoma. J Comput Assist Tomogr. 2003;;27(6):869–70
- 48) Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. Radiology. 2000;;214:73–80
- 49) Swensen S. Functional CT: Lung Nodule Evaluation. Radiographics 2000; 20:

1178-1181.

- 50) Collins J, Stern EJ, ed. Chest Radiology: The Essentials. 2nd Edition. Lippicott Williams and Wilkins. 2012(7): 110-111.).
- 51) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2011;6:244-85
- 52) Rubins JF, Bloomfield Rubins H. Temporal trends in the prevalence of malignancy in resected pulmonary lesions. Chest 1996; 109: 100-103.
- 53) Libby DM, Henschke CI, Yankelevitz DF. The solitary pulmonary nodule: Update. Am J Med 1995; 99: 491-496.
- 54) Devouassoux-Shisheboran M, Hayashi T, Linnoila RI, et al. A clinicopathologic study of 100 cases of pulmonary sclerosing hemangioma with immunohistochemical studies. Am J Surg Pathol. 2000;24:906-16.
- 55) Huang RM, Naidich DP, Lubat E, Schinella R, Garay SM, McCauley DI. Septic pulmonary emboli: CT-radiographic correlation. AJR Am J Roentgenol. 1989 Jul; 153(1): 41-5
- 56) Agrawal A. Imaging in Nontuberculous Mycobacterial Lung Infections. <http://emedicine.medscape.com/article/358828-overview>. May 17, 2012.
- 57) Wagner AL, Szabunio M, Hazlett KS, Wagner SG. Radiologic manifestations of round pneumonia in adults. AJR Am J Roentgenol. 1998 Mar; 170(3): 723-6
- 58) Schreiber J, Koschel D, Kekow J, Waldburg N, Goette A, Merget R. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). Eur J Intern Med. 2010 Jun; 21(3): 168-72

- 59) Martinez F, Chung JH, Digumarthy SR, Kanne JP, Abbott GF, Shepard JA, Mark EJ, Sharma A. Common and uncommon manifestations of Wegener granulomatosis at chest CT: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2012 Jan-Feb; 32(1): 51-69
- 60) Shah SH, Nagymanyoki Z, Ramaiya NH, Howard S. AIRP best cases in radiologic-pathologic correlation: coal workers' pneumoconiosis. *Radiographics*. 2012 Nov-Dec; 32(7): 2047-52.
- 61) Criado E, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, de Caralt TM, Perea RJ, Xaubet A. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. *Radiographics*. 2010 Oct; 30(6): 1567-86.
- 62) Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings. *Radiographics*. 2006 Jan-Feb; 26(1): 59-77.
- 63) 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>
- 64) Doyle TC, Lawler GA. CT features of rounded atelectasis of the lung. *AJR*. 1984; 143: 225-228
- 65) Chew KM, Clarke MJ, Dubey N, Seet JE. Nodular pulmonary amyloidosis with unusual, widespread lung cysts. *Singapore Med J*. 2013 May; 54(5): 97-9
- 66) Gillmore J, Hawkins P. Amyloidosis and the respiratory tract. *Thorax*. 1999 May; 54(5): 444-451.

- 67) Xu L, Cai BQ, Zhong X, Zhu YJ. Respiratory manifestations in amyloidosis. *Chin Med J (Engl)*. 2005 Dec 20; 118(24): 2027-33.
- 68) Heelan RT, Demas BE, Caravelli JF, et al. Superior sulcus tumors: CT and MR imaging. *Radiology*. 1989;;170:637–41
- 69) Goldsmith SJ, Kostakoglu L. Role of nuclear medicine in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000;21(2):129-38.
- 70) 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
- 71) Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000;; 117 :1049-54.
- 72) Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, et al. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; 123:89-96
- 73) Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003;348:2535-42
- 74) Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004;231(1):164 – 168
- 75) Holin SM, Dwork RE, Glaser S, et al. Solitary pulmonary nodules found in a community-wide chest roentgenographic survey. *Am Rev Tuberc*. 1959;79:427-439
- 76) Murthy SC, Rice TW. The solitary pulmonary nodule: a primer on differential diagnosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surgery* 2002;14:239–249
- 77) Soubani AO. The evaluation and management of the solitary pulmonary nodule.

Postgrad Med J. 2008;84-459-466.

- 78) Travis WD; IASLC Staging Commite. Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7th Edition TNM classification based on recommendations of the IASLC Staging Commitee. *Histopathology* 2009;54:3-11.
- 79) Parkin DM, Bray F, Felay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- 80) Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, et al. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT-preliminary experience. *Radiology* 1999;212:561-566
- 81) Dobrowska M, Kolasa A, Zukowska M, et al. Analysis of solitary pulmonary nodules found in chest radiograms. *Pneumonol Alergol Pol* 2009;77:37-42
- 82) 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
- 83) 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>
- 84) Bombardieri E, Buscombe J, Lucignani G, Schober O. Advances in Nuclear Oncology Diagnosis and Therapy 2007,Chapter 5: Lung Cancer s:62-80
- 85) Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, et al. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT-preliminary experience. *Radiology* 1999;212:561-566
- 86) Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW. The changing epidemiology of lung cancer

in Europe. Lung Cancer 2003;41:245-58

- 87) Köktürk N, Yeğin D, Çiftçi UT, et al. Akciğer kanserlerinde epidemiyolojik özellikler yıllar içinde değişim gösteriyor mu? Toraks Dergisi 2004;5:137-42.
- 88) Travis WD, Lubin J, Ries L, et al. United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histologic types among males, increasing among females. Cancer 1996;77:2464-70.
- 89) Huhti E, Sutinen S, Reinila A, et al. Lung cancer in a defined geographical area: History and histological types. Thorax 1980;35:660-7.
- 90) Swenson S, Morin R. Radiographic Assessment of Coin Lesions: Radiology 1982; 142: 611-613
- 91) Bekci TT, Senol T, Maden E. The Efficacy of Serum Carcinoembryonic Antigen (CEA), Cancer Antigen 125 (CA125), Carbohydrate Antigen 19-9 (CA19-9), Carbohydrate Antigen 15-3 (CA15-3), α -Fetoprotein (AFP) and Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Levels in Determining the Malignancy of Solitary Pulmonary Nodules. The Journal of International Medical Research 2009; 37: 438 – 445.
- 92) Muhm JR, Brown LR, Crowe JK. Use of computed tomography in the detection of pulmonary nodules. Mayo Clin Proc. 1977; 52: 345-348.
- 93) 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>
- 94) 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>

- 95) Toomes H, Delphendahl A, Manke H, et al. The coin lezyon of the lung. *Cancer* 1983; 51: 534-537
- 96) Goldin JG, Brown MS, Petkovska I. Computer-aided diagnosis in lung nodule assessment. *J Thorac Imaging* 2008; 23: 97-104)
- 97) Coppage L, Shaw C, Curtis AM. Metastatic disease to the chest in patients with extrathoracic malignancy. *J Thorac Imaging* 1987;2:24-37.
- 98) HyodoT, Kanazawa S, Dendo S, et al. Intrapulmonary lymph nodes: thin-section CT findings, pathological findings, and CT differential diagnosis from pulmonary metastatic nodules. *Acta Med Okayama*2004;58(5):235–240. [Medline]
- 99) SwensenSJ, Jett JR, Hartman T, et al. Screening for lung cancer with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology*2003;226(3):756– 761. [Abstract] [Medline]

