



**T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz  
Anabilim Dalı**

**SOLİTER PULMONER NODÜLLERİN BENİGN/MALİGN  
AYIRIMINDA PET/BT'NİN TANISAL DEĞERİ**

**Dr. AYŞE DALLI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DIYARBAKIR-2011**



**T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz  
Anabilim Dalı**

**SOLİTER PULMONER NODÜLLERİN BENİGN/MALİGN  
AYIRIMINDA PET/BT'NİN TANISAL DEĞERİ**

**Dr. AYŞE DALLI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**PROF.DR. MEHMET COŞKUNSEL**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**DİYARBAKIR-2011**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz .....	i
Özet .....	ii
İngilizce Özet (Abstract) .....	iii-iv
Kısaltmalar .....	v
Dizinler.....	vi
1. Giriş ve Amaç .....	1
2. Genel Bilgiler .....	3
2.1. Soliter pulmoner nodül tanımı .....	3
2.1.1. Etiyoloji.....	4
2.1.2. Soliter pulmoner nodüle yaklaşım.....	6
2.2. Klinik Değerlendirme.....	10
2.3. Radyolojik Değerlendirme.....	11
2.3.1. Nodül Boyutu .....	11
2.3.2. Nodülün Kenar Özelliği .....	12
2.3.3. Nodülün İç Yapı Özellikleri.....	13
2.3.3.1. Kalsifikasyon .....	13
2.3.3.2. Yağ İçeriği.....	14
2.3.3.3. Psödokavite.....	14
2.3.3.4. Hava Bronkogramı.....	14
2.3.3.5. BT-Dansitometri.....	14
2.3.3.6. Nodülün Kontrast Tutulumu.....	14
2.3.4. Nodülün Lokalizasyonu.....	14
2.3.5. Nodülün Büyüme Hızı ve Stabilitesi.....	15
2.4. F-18 FDG PET/CT.....	15
2.5. İnvaziv Tanısal Yöntemler.....	17
2.5.1. Bronkoskopi.....	17
2.5.2. Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	17
2.5.3. Cerrahi Yöntemler.....	17

<b>3. Gereç ve Yöntem .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1. Çalışma Grubu .....</b>	<b>22</b>
<b>3.2. PET/CT Görüntüleme Protokolü.....</b>	<b>23</b>
<b>3.3. Görüntü Değerlendirmesi.....</b>	<b>23</b>
<b>3.4. Histopatolojik Değerlendirme.....</b>	<b>24</b>
<b>3.5. İstatistiksel Analiz.....</b>	<b>24</b>
<b>4. Bulgular .....</b>	<b>25</b>
<b>5. Tartışma.....</b>	<b>34</b>
<b>6. Sonuçlar .....</b>	<b>41</b>
<b>7. Kaynaklar .....</b>	<b>42</b>

## ÖNSÖZ

Asistanlığım boyunca bana her anlamda çok şey katan, bilgilerini, desteklerini esirgemeyen, Göğüs Hastalıkları eğitimimde büyük katkıları olan danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Coşkunsel'e, bölüm başkanımız Prof. Dr. Abdurrahman Şenyiğit'e, sayın hocalarım; Prof. Dr. Recep Işık, Prof. Dr. Füsun Topçu, Doç. Dr. Gökhan Kırbaş, Yrd. Doç. Dr. Cengizhan Sezgi'ye; tezimin hazırlanmasında her aşamada büyük katkıları olan Doç. Dr. Abdullah Çetin Tanrıkulu ve Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman Abakay'a,

Tezimin istatistiksel analizleri için yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Palancı'ya, hastalarımın patoloji sonuçlarının değerlendirilmesinde katkıları olan Üniversitemiz Patoloji A.B.D. hocaları ve asistan arkadaşlarıma, hastaların PET/BT sonuçlarına ulaşmamda her türlü desteği sağlayan Nükleer Tıp Uzmanı Dr. Halil Kömek'e,

Asistanlığımı birlikte aile sıcaklığında, samimi, sevgi ve saygıyla geçirdiğim asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi manevi desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, kendileriyle gurur duyduğum anne ve babama, kardeşlerime ve tezimin her aşamasında sabırla ve özveriyle yardımcı olan sevgili eşime sonsuz teşekkürler.

**Dr. Ayşe DALLI**

## ÖZET

### **SOLİTER PULMONER NODÜLLERİN BENİGN / MALİGN AYIRIMINDA F18-FDG- PET/CT'NİN TANISAL DEĞERİ**

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Soliter pulmoner nodül (SPN), akciğer grafilerinde sıkça rastlanılan, toplumda yaygın görülen radyolojik bir bulgudur. Geniş etyolojik sebepleri olup, klinik olarak saptanan nodüllerin %40-50'si malign, %50-60'ı benign lezyonlardan oluşmaktadır. SPN'lerin malign-benign ayırıcı tanısı amacıyla non-invaziv yöntem olarak F18-FDG PET/CT kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, konvansiyonel yöntemlerle soliter pulmoner nodül saptanan hastalarda lezyonun malignite potansiyelinin değerlendirilmesinde F18-FDG-PET/CT' nin tanısal değerini belirlemektir.

**GEREÇ ve YÖNTEM :** Çalışmaya, bilgisayarlı toraks tomografisi ile SPN saptanan ve F18-FDG-PET/CT çekilip FDG tutulumu gösteren ve göstermeyen 84'ü kadın, 125'i erkek toplam 209 hasta dahil edildi. SUVmax değeri 2,5 ve üzeri olan lezyonlar malignite olasılığı yüksek olarak değerlendirildi.

**BULGULAR :**209 hastanın 125'i benign, 84'i malign olarak saptandı. Malignite açısından negatif kabul edilen hastaların SUVmax değeri  $2,06 \pm 3,29$ , malign hastaların SUVmax değeri  $4,10 \pm 5,07$  idi. SUVmax için eşik değer 2,5 olarak alındığında tüm vücut görüntüleme için sensitivite: %67,4, spesifite: %86,2, Pozitif prediktif değer : %88,7, Negatif prediktif değer : %62,1, Doğruluk: %74,6 saptandı. SUVmax eşik değeri 4 olarak alındığında ise sensitivite: %83,0, spesifite %70,0, Pozitif prediktif değer: % 81,8, Negatif prediktif değer: % 72,0, doğruluk: % 78,4 olarak bulundu.

**SONUÇ:** Yüksek derecede FDG tutulumu gösteren lezyonlar büyük olasılıkla malign özelliktedir. Ancak yanlış pozitiflik yapan durumlar akılda tutulmalıdır. Bilinen bir başka organ malignitesi olup SPN saptanan hastalarda lezyon boyutu

küçük olup, FDG tutulumu düşük veya olmayan nodülerin de malign olma ihtimallerinin yüksek olduğu saptandı.

**ANAHTAR KELİMELER:** Soliter Pulmoner Nodül, F18-FDG-PET/CT, Malign, Benign, SUVmax değeri

## **ABSTRACT**

### **THE DIAGNOSTIC VALUE of F18-FDG-PET/CT IN BENIGN/MALIGNANT DIFFERENTIATION OF SOLITARY PULMONARY NODULES**

**AIM (OBJECTIVE):** Solitary pulmonary nodule is a common seen and usually met radiological finding in population. They have widespread etiologic reasons, 40-50% of clinically determined nodules are malignant and 50-60% of them are benign lesions. For malignant/benign diagnostic differentiation of solitary pulmonary nodules F18-FDG PET/CT is used as a non-invasive method. The aim of this study was to determine diagnostic value of F18-FDG-PET/CT in assessment of malignancy of lesion in patients that solitary pulmonary nodules were determined by conventional methods.

**MATERIALS AND METHODS:** In this study, 209 patients that solitary pulmonary nodules were determined by computed thorax tomography and then F18-FDG-PET/CT were taken, showed or not showed FDG uptake 125 male, 84 female were included. SUVmax value 2,5 and higher lesions were assessed as high probability of malignity.

**RESULTS:** 125 of 209 patients were determined as benign and 84 were malignant. In terms of malignancy, SUVmax value of negative approved was  $2,06 \pm 3,29$ , and SUVmax of malignant patients was  $4,10 \pm 5,07$ . When cut-off value for SUVmax was 2,5; sensitivity for total body imaging was 67,4%, specificity was 86,2%, positive predictive value was 88,7%, negative predictive value was 62,1%, and accuracy was determined 74,6%. When SUVmax cut-off value was 4; sensitivity was 83,0%, specificity was 70,0%, positive predictive value was 81,8%, negative predictive value was 72,0%, and accuracy was determined 78,4%.

**CONCLUSION:** High FDG uptake demonstrating lesions are malignant with high probability. But wrong positivity acting situations should be remembered. In patients with another organ malignancy that have determined SPN; lesion dimension was determined small and FDG uptake lower or not nodules were determined as malignant with high probability.

**KEY WORDS:** Solitary Pulmonary Nodules, F18-FDG-PET/CT, Malignant, Benign, SUVmax value

## KISALTMALAR

SPN	:	Soliter Pulmoner Nodül
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
MR	:	Malignite Riski
USG	:	Ultrasonografi
PET-CT:		Pozitron Emisyon Tomografisi
FDG	:	Floro Deoksi Glukoz
KHDAK:		Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KHAK	:	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
VATS	:	Video Asisted Thoracoscopic Surgery
TTİA	:	Trans Torasik İğne Aspirasyon Biyopsisi
Ark	:	Arkadaşlar
MBq	:	Mega Bekerel
mCi	:	Milüküri
SUV	:	Standardize edilmiş uptake değeri
LR	:	Likelihood ratio
pCa	:	Probably Cancer (Kanser olasılığı)
ACCP	:	Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği

## **TABLO DİZİNİ**

<b><u>Tablo No</u></b>	<b><u>Başlık</u></b>
Tablo 1	Soliter pulmoner nodül ayırıcı tanısı
Tablo 2	LR ve pCa değerlerinin hesaplanmasına ait formüller
Tablo 3	Çeşitli klinik ve radyolojik bulgulara ait malignite açısından LR değerleri
Tablo 4	Çeşitli tanı yöntemleri ile ilgili olarak önerilen endikasyonlar
Tablo 5	Hastaların demografik özellikleri.
Tablo 6	Kullanılan tanı yöntemleri
Tablo 7	Malign SPN tanısı konulan hastaların histopatolojik sonuçları
Tablo 8	Hastaların tutulan taraf bulguları
Tablo 9	Lezyonların anatomik yerleşim yerleri
Tablo 10	Hastaların laboratuvar verileri
Tablo 11	SUVmax prediktivite tablosu

## **RESİM DİZİNİ**

Resim 1	Toraks BT ile saptanan satellit nodül görüntüsü
Resim 2	PET/CT ile FDG tutulumu saptanan nodül
Resim 3	Soliter pulmoner nodüllerde saptanan dörtkenar tipi

## **GRAFİK DİZİNİ**

Grafik 1	Soliter pulmoner nodül boyutu ile SUVmax korelasyon eğrisi
----------	--

## **ŞEKİL DİZİNİ**

Şekil 1	Soliter pulmoner nodül için tanı algoritması (1)
Şekil 2	Soliter pulmoner nodül için tanı algoritması (2)

# **SOLİTER PULMONER NODÜLÜN BENİGN MALİGN AYIRIMINDA PET/BT' NİN TANISAL DEĞERİ**

## **1.GİRİŞ VE AMAÇ**

Soliter pulmoner nodül (SPN), akciğer grafilerinde sıkça rastlanılan, toplumda yaygın görülen radyolojik bir bulgudur. Bilgisayarlı tomografi (BT)' nin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından itibaren SPN'lerin tanı alma oranları artış göstermiştir (1). Soliter pulmoner nodüller, yıllardır klinisyen ve radyologların araştırma konusu olmuştur. Bu lezyonların bu kadar araştırılmasının sebebi, radyolojik özellikleri, geniş etiyojileri ve en önemlisi de benign-malign ayırımında karşılaşılan güçlüklerdir.

Son 10-15 yıl içerisinde onkolojik endikasyonlarda florodeoksiglukoz (FDG) ile pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleme gün geçtikçe yaygınlaşmıştır. Yaklaşık on beş yıl öncesinde tüm dünyada ancak onlu rakamlarla belirtilen PET uygulama merkezlerinin sayısı, günümüzde binlerle ifade edilmektedir. PET görüntülemesi ülkemizde ilk olarak 2000 yılının sonlarına doğru uygulanmaya başlamış ve giderek yaygınlaşmıştır.

Akciğer kanseri, onkolojik PET uygulamalarının başında gelmektedir. Gerek tanı ve tedaviyi planlama açısından, gerekse takip açısından PET' in etkinliğini araştırıp ortaya koyan yüzlerce araştırma vardır. Buna rağmen halen birçok endikasyonda PET'in kullanımı ve gerekliliği konusunda tartışmalar halen sürmektedir.

Fonksiyonel ve metabolik görüntüleme kanser hastalarının izleminde kullanımı giderek artan bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda F18-FDG-PET görüntülemenin pek çok malignitenin tanı ve evresinin belirlenmesinde duyarlı ve özgül bir metod olduğu gösterilmiştir (2).

Pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde de F18-FDG-PET yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda soliter pulmoner nodül hastalarında F18-FDG-PET'in duyarlılığı %83-97, özgüllüğü %69-100 arasında bildirilmektedir (3).

Genel olarak standart uptake değeri (SUV değeri ) 2,5 'in üstünde olan lezyonlar malign olarak kabul edilmektedir. Ancak bazı benign durumlarda da SUV değeri 2,5' in üstünde ölçülmektedir. IV uygulamayı takiben birkaç saat içinde

malign tümörlerde F18-FDG tutulumunun artarak devam ettiği gösterilmiştir. Bazı tümörlerde SUV değeri enjeksiyon sonrası 130-500 dakika içinde maksimuma ulaşmaktadır. Bunun aksine normal dokular ve inflamatuvar lezyonlarda uzamış periyotta FDG tutulumunda artış görülebilmektedir. Bu nedenle yapılan bazı yayınlarda FDG enjeksiyonu sonrası erken ve geç görüntüleme ile benign durumlar ile malign tümörlerin ayırımının yapılabileceği bildirilmektedir (3).

Bu çalışmamızın amacı, konvansiyonel metotlarla soliter pulmoner nodül tanısı konulan hastalarda lezyonun malignite potansiyelinin değerlendirilmesinde F18-FDG-PET/BT' nin tanısal değerinin araştırılmasıdır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. SOLİTER PULMONER NODÜL (SPN) TANIMI**

Soliter pulmoner nodül (SPN), radyolojik olarak çapı 3 cm'den küçük, çevresindeki parankim dokudan sınırları net ayırtedilebilen, atelektazi, pnömoni, lenfadenopati veya göğüs duvarı patolojilerinin eşlik etmediği yuvarlak veya oval yapıda lezyonlardır (4-6). 'Coin' lezyon olarak da bilinirler. Genellikle farklı sebeplerden ötürü yapılan radyolojik incelemelerde tesadüfen saptanırlar. Soliter pulmoner nodüllerin tüm arka-ön akciğer grafilerinde (PAAC) görülme oranının %0,09-0,2 arasında olduğu bildirilmektedir (5). Bilgisayarlı tomografi (BT)' nin sık kullanılmaya başlanması ile SPN görülme sıklığı artış göstermiştir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 150.000 yeni SPN olgusunun saptandığı bildirilmektedir (7).

Akciğer kanseri, sıklıkla soliter bir akciğer nodülü veya fokal bir nonspesifik radyolojik opasite olarak bulgu verir. Özellikle spiral BT 'lerin devreye girmesi ile birlikte, semptomsuz akciğer nodüllerinin görülme sıklığı önemli oranda artmıştır (8).

Bu nodüller malign olma potansiyelleri sebebiyle önem taşımaktadırlar. Nodülün kalsifikasyon içermesi, düzgün sınırlı olması, iki yıllık takipte çapının değişmemesi gibi radyografik özellikler, nodülün benign karakterli olduğunu düşündürür ancak bunun her zaman doğru olmadığı ve önemli oranlarda benign/malign lezyonların radyolojik kriterler açısından örtüştüğü gösterilmiştir (9). Bu nedenle, saptanan akciğer nodüllerinin önemli bir kısmına radyolojik olarak benign/malign tanımlaması yapılamamaktadır. Hastanın klinik öykü ve malignite riski de göz önüne alınarak, akciğer nodülü ya izleme alınır ya da biyopsi (transbronşial veya transtorasik ince iğne aspirasyonu ) gibi invaziv işlemlere gidilir. Ancak gerek transbronşial gerekse transtorasik biyopsiler ile her zaman kesin sonuç elde edilmemekte ve soliter nodülü olan hastaların yarısından fazlası gereksiz yere cerrahi girişime maruz kalmaktadır (8,10).

Soliter pulmoner nodül, ileri yaştaki hastalarda primer bir akciğer karsinomasını işaret edebilmektedir. Genel popülasyonda radyolojik olarak tespit edilen tüm SPN' lerin % 5 kadarı karsinom olarak rapor edilmiş olsa da, 50 yaş üzeri hastalarda saptanan SPN' lerin %50' den fazlası karsinomadır (11). ABD'de yapılan

bir diğerk çalışmada, yılda 52/100000 oranında yeni SPN vakası tespit edilmektedir (12).

### 2.1.1. ETİYOLOJİ

Soliter pulmoner nodüller basitçe malign ve benign lezyonlar olarak ikiye ayrılır. Benign lezyonlar; neoplastik ve non-neoplastik olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Benign SPN'lerin en sık sebebi granümatöz hastalıklar, hamartom ve intrapulmoner lenf bezleridir.

Malign lezyonların ise en sık sebebi bronşiyal karsinomlar iken, ikinci sırada akciğerk dışı metastatik lezyonlar yer alır. Stele ve arkadaşları, cerrahi rezeksiyon yapılan 887 vakalı soliter pulmoner nodüllü hastada yaptıkları çalışmada tüm malign lezyonların %8'ini ve tüm soliter nodüllerin %4 'ünü metastatik tümör olarak tespit etmişlerdir (13).

Benign lezyonların önemli bir kısmını non-neoplastik olanlar oluşturur. Bu lezyonlar ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte sıklıkla tüberküloz, histoplazmozis ve sarkoidozdur. Benign lezyonların neoplastik olanları arasında en sık rastlanan lezyon ise hamartoma olarak bildirilmiştir. Fein ve arkadaşları 3802 olguluk bir SPN çalışmasında %5 oranında hamartoma tespit etmiştir (14).

Çeşitli yayınlarda SPN etiyojisinde yer alan lezyonların oranları bildirilmektedir. SPN etiyojisinin %5-70 'inden malign hastalıklar sorumludur (4,8). Çoğuk seride benign lezyonların sıklığının daha yüksek olduğuk rapor edilmektedir (10,15-17). Benign lezyonların %70-80 'ini enfeksiyöz granülozlar, %10'unu ise hamartomlar oluşturur (4,18). Rezeksiyon yapılmış SPN'ler arasında malign lezyonların sıklığında artış olduğuk bildirilmektedir. Daha önceki çalışmalarda rezekte edilmiş SPN'lerde malignite oranı %15-40 iken, yeni çalışmalarda bu oran % 67-75 olarak bildirilmektedir (19).

**Tablo 1.** Soliter pulmoner nodül ayırıcı tanısı (2)

<p><b>Neoplazmlar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Primer karsinoma</li><li>• Miksoma</li><li>• Soliter metastaz</li><li>• Endometriozis</li><li>• Plevranın soliter fibröz tümörü</li><li>• Bronşiyal karsinoid</li><li>• Hibernoma</li><li>• Hamartoma</li><li>• Plazmositoma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primer sarkom</li><li>• Lipoma</li><li>• Timoma</li><li>• Psödo tümör</li><li>• Nörojenik tümör</li><li>• Myoblastoma</li><li>• Leiomyoma</li><li>• Fibroma</li><li>• Skleroz hemanjioma</li></ul>
<p><b>İnflamatuvar lezyonlar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tüberküloz ve tüberküloz lezyonları</li><li>• Histoplasmosis</li><li>• Coccidioidomycosis</li><li>• Cryptococcus</li><li>• Romatoid granuloma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik akciğer absesi</li><li>• Lipoid pnömoni</li><li>• Mycetoma</li><li>• Nonspesifik granüloma</li><li>• Masif fibrozis</li></ul>
<p><b>Parazitik lezyonlar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Echinococcus granulosus</li><li>• Ascaris lumbricoides</li><li>• Dirofilaria immitis</li></ul>	<p><b>Malformasyonlar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Arteriovenöz malformasyonlar</li><li>• Sekestre segment</li><li>• Vasküler endotelyoma</li></ul>
<p><b>Kistler:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bronkojenik kist, Dermoid kist, Teratoma, Perikardiyal kist</li></ul>	<p><b>Travmatik lezyonlar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hematom</li></ul>
<p><b>Pulmoner infarkt</b></p>	<p><b>Yuvarlak (round) atelektazi</b></p>

### 2.1.2. SOLİTER PULMONER NODÜLE YAKLAŞIM

Malign nodülleri benign nodüllerden ayırmak, doğru ve özgül tanıyı elde etmek için en az invaziv yöntemin kullanılması SPN' li bir hastada temel amaçtır. Klinik ve radyolojik değerlendirme SPN tanısında ilk basamaktır (6,18). Benign ve malign nodüllerin ayırımında yol gösterici olarak çeşitli klinik ve radyolojik parametreler tanımlanmıştır (6,20-22). Bir nodülün kanser olasılığının (pCa) hesaplanması, bu nodülün klinik ve radyolojik bulguları için hesaplanan malignite açısından olasılık oranlarına (likelihood ratio (LR) dayanılarak yapılır. pCa değeri, soliter pulmoner nodülü olan bir hastada izlenecek yolun belirlenmesinde rol oynayan en önemli parametredir (4,8,18,22). LR ve pCa değerlerinin hesaplanmasına, ait formüller Tablo 2'de gösterilmiştir (20,22).

**Tablo 2.** LR ve pCa değerlerinin hesaplanmasına ait formüller (23).

<p>a: Soliter pulmoner nodüle ait klinik veya radyolojik bir bulgu ise</p> <p><math>LR_a = \frac{\text{a bulgusuna sahip malign nodül sayısı/a bulgusuna sahip benign nodül sayısı}}{\text{veya}}</math></p> <p><math>LR = \frac{\text{a bulgusunun sensitivitesi}}{1 - \text{a bulgusunun spesifisitesi}}</math></p> <p><math>Odds_{ca} = LR_p \cdot LR_a \cdot LR_b \cdot LR_c \dots \dots LR_x</math></p> <p>LR<sub>p</sub>: lokal malignite prevalansına göre tüm nodüllerin malign olma olasılığı</p> <p>LR<sub>a</sub>-LR<sub>x</sub>: Çeşitli bulgulara ait LR değerleri</p> <p>pCa: <math>Odds_{ca} / 1 - Odds_{ca}</math></p>
--

SPN' lerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntem olan Bayesian analizi, çeşitli klinik ve radyolojik bulgular için LR değerlerinin kullanılarak pCa

değerinin hesaplanması ilkesine dayanır (20,22). LR değeri nodülün malign / benign olma şansını gösterir. LR değeri 1 olduğunda nodülün malign olma şansı %50 ' dir. LR değeri sıfıra yaklaştıkça benign olma şansı artar. LR değeri ne kadar yüksek ise nodülün malign olma şansı da o kadar yüksektir (22). **Tablo 3**, çeşitli klinik ve radyolojik bulgular için saptanmış LR değerlerini göstermektedir (20).

**Tablo 3.** Çeşitli klinik ve radyolojik bulgulara ait malignite açısından LR değerleri (20).

Bulgu	LR değeri
≥ 16 mm kavite duvar kalınlığı	37.97
BT'de malign görünüm	37.2
Tip 3-4 kenar	5.54
Hemoptizi	5.08
Kanser öyküsü	4.95
> 70 yaş	4.16
2.1-3 cm çap	3.67
7-465 gün arası büyüme hızı	3.40
Sigara	2.27
50-70 yaş	1.9
Tip 2 kenar	1.27
Üst-orta lob lokalizasyonu	1.22
Sigara dışı tütün kullanımı (pipo vb.)	1
40-49 yaş	0.94
Sigarayı bırakmış	0.92
1.1-2 cm çap	0.74
5-15 mm kavite duvar kalınlığı	0.72
Alt lob lokalizasyonu	0.66
Sigara dışı tütün kullanımını bırakmış	0.55
0-1 cm çap	0.52
Tip 1 kenar	0.36
30-39 yaş	0.24
Sigara içmeyen	0.19
≤ 4 mm kavite duvar kalınlığı	0.07
20-29 yaş	0.05
> 465 gün büyüme hızı	0.01
BT'de benign kalsifikasyon	0.01
Benign BT görünümü	0
< 7 gün büyüme hızı	0

Sigara alışkanlıkları benzer, sadece yaş olarak farklılık gösteren, diğer klinik ve radyolojik bulguların aynı olan iki hastada Bayesian analizi ile pCa değerleri aşağıdaki gibi saptanır (22).

**Olgu:** Sağ üst lobda lokalizasyon gösteren 15 mm çapında, tip 1 kenar özelliğine sahip SPN 'li erkek hasta yaş dışındaki bulgulara ait LR değerleri her iki örnekte de aynıdır.

**Örnek 1:** 25 yaşında sigara içen biri için LR yaş: 0,05, LR sigara: 2.27, pCa: %3.

**Örnek 2:** 41 yaşında, sigara içen biri için LR yaş: 0,94, LR sigara: 2.27, pCa: %222.

Soliter pulmoner nodüllerde kalsifikasyon bulunması veya düzgün sınırlı olması benign karakteri işaret etmekteyken, arada kalınan vakalar da az değildir. 18F-FDG PET benign/malign ayırımı çoğunlukla mümkün olmaktadır (24). Gupta ve ark. çapları 6-30 mm arasında değişen 61 SPN' de benign/malign ayırımında 18F-FDG PET'in duyarlılığını % 93, özgüllüğünü %88 bulmuşlardır (25). Akkaş ve ark. 47 SPN olgusunu 18F-FDG PET ve BT lezyon karakteristikleri yönünden karşılaştırdıkları bir çalışmada PET' in duyarlılığı %100, özgüllüğü %77; BT 'nin %85, %62 bularak PET/ BT ile özgüllüğünün arttığını saptamışlardır (26). Ancak PET bronkoalveolar karsinom ve karsinoid tümörlerde yalancı negatiflik gösterebilir (27,28). Aktif tüberküloz, sarkoidoz gibi enfeksiyöz enflamatuvar durumlarda ise yalancı pozitiflik gözlenebilir. Artmış 18F-FDG tulumu gösteren nodüller aksi ispatlanana kadar malign kabul edilmelidir.



Resim 1. Toraks BT ile saptanan satelit nodül  
(29).



Resim 2. Nodülün PET/BT  
incelemesi (29).

## 2.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Klinik değerlendirme, hastaya ait risk faktörlerinin belirlenmesini amaçlar. Hastanın yaş sigara alışkanlığı ve başka organ kanseri varlığı hastaya ait en önemli risk faktörleridir (7,20,22). Malign SPN' ler otuz yaş altında nadir görülür. Yaş ilerledikçe malignite riski artar (20). Lillington yaptığı çalışmada 48 yaşından sonra malignite riskinin arttığını bildirmiştir (30).

Malignite için LR değerleri, 20-29 yaş için 0.05,30-39 yaş için 0.24,40-49 yaş için 0.94,50-59 yaş için 2.64 ve 70 ve üzeri yaş içinse 4.16 olarak bildirilmiştir (20). Sigara alışkanlığı değerlendirildiğinde, malignite için LR değeri sigara içmeyenlerde 0.19, içip bırakanlarda 0.92 ve aktif içicilerde 2.27 olarak ölçülmüştür (20). Malignite riski her paket-yıl sigara kullanımı ile %2 oranında artmaktadır (17). Sigarayı bırakma süresinin artması ile malignite riski azalmaktadır (20).

Başka organ kanseri öyküsü varlığında SPN için malignite riski artmaktadır (31,32). Quint ve ark. yaptıkları bir çalışmada baş/boyun kanserli hastalarda saptanan SPN ' lerin % 76 'sı primer akciğer kanseri, %9'u soliter metastaz ve %15'i benign lezyon tanısı almıştır. Aynı çalışmada diğer organ kanserlerinin varlığında primer akciğer kanseri tanı SPN oranı %24-58 olarak bildirilmiştir (32).

## 2.3. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Radyolojik değerlendirme için kullanılan esas yöntem arka-ön (PA) akciğer grafisi ve toraks BT'dir (33). Bu iki yöntem ile başlıca nodül boyutu, kenar özellikleri, iç yapısı, büyüme hızı, stabilite süresi ve anatomik yeri değerlendirilir (4,6,15,22).

### 2.3.1. Nodül Boyutu

Bir nodülün çapı arttıkça, malignite riski de artar. Benign SPN'lerin %80'den fazlasının çapı 2 cm' den küçüktür (15). Çapı 1 cm' den küçük kalsifikasyonu olmayan nodüllerin değerlendirildiği üç ayrı çalışmada benign SPN oranları sırasıyla %64, %71, ve %92 olarak rapor edilmiştir (21,34,35). Malign nodüllerin çapları değerlendirildiğinde % 15'i bir cm 'den , %42 'si ise 2 cm' den daha küçüktür (15). Bir nodülün çapındaki 1 cm' lik artış, malignite riskini %13 oranında yükseltmektedir (31). LR değerleri karşılaştırıldığında ise çapı 1 cm' den küçük nodüllerde 0,52, 1-2 cm çaplı nodüllerde 0,74, 2-3 cm çaplı nodüllerde ise 3.67 olarak rapor edilmiştir (36).

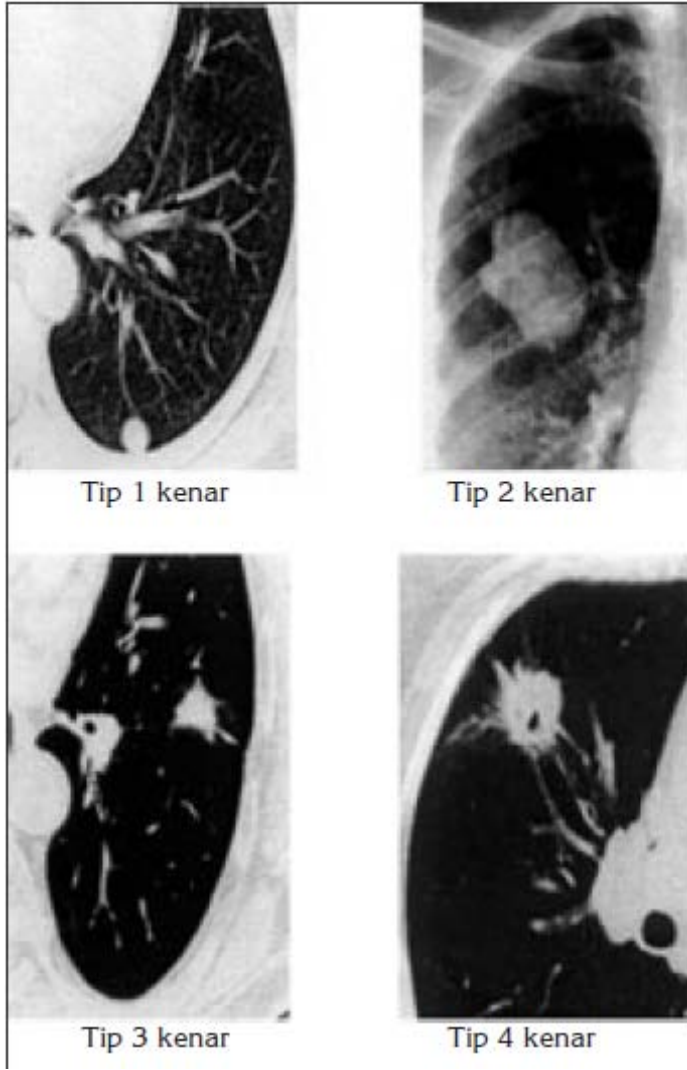
### 2.3.2. Nodülün Kenar Özelliği

**Tip 1:** Düzgün kenarlı, lobülasyon ve spikülasyon göstermeyen tip. Bu tip nodüller genellikle benign karakterlidir, ancak % 21,2 oranında malign nodüllerde de görülmektedir (21).

**Tip 2:** Lobüle kenarlı tip (6): Lobülasyon, nodülün düzensiz büyümesinin bir sonucudur ve genellikle maligniteyi düşündürür ancak %25 oranında benign nodüllerde de görülebilir (37).

**Tip 3:** İrregüler kenarlı-az sayıda spiküler uzantılara sahip tip (30): Bu tipte kenar özelliği gösteren nodüllerin %83 'ü maligndir (30).

**Tip 4:** Multipl spiküler uzantı içeren kenar tipi (21,30) : Bu tip nodüllerin yaklaşık %93'ü maligndir (30).



**Resim 3.** Soliter pulmoner nodüllerde saptanan dörtkenar tipi (23).

### 2.3.3. Nodülün İç Yapı Özellikleri :

Benign ve malign SPN 'lerin ayırımında faydalı olabilecek, nodül yapısal özellikleriyle ilgili bazı bulgular tanımlanmıştır. Bunlar kalsifikasyon, kavitasyon, psödokavitasyon, yağ içeriği, hava bronkogramı ve dansite ölçümüdür (6,8,15,36).

**2.3.3.1. Kalsifikasyon:** Benign ve malign SPN'ler için çeşitli kalsifikasyon paternleri tanımlanmıştır. Laminer, santral, difüz solid ve “popcorn” kalsifikasyon türleri benign lezyonlarda görülen kalsifikasyon tipleridir. Bunlardan difüz solid, laminer ve santral tip kalsifikasyon tüberküloz ve histoplazmoz gibi granülatöz hastalıklarda

görülürken, “popcorn” tipi kalsifikasyon hamartomlar için tipiktir (6,8,15). Benign nodüllerin % 38-63’ü kalsifikasyon içermez (15). Difüz amorf, ekzantrik ve nokta kalsifikasyonları ise genellikle malign nodüllerde görülen kalsifikasyon çeşitleridir (6,15).

**2.3.3.2. Nodülün yağ içermesi:** [-40 ile -120 Hounsfield ünitesi(HU)] : Benign etiyojijiyi özellikle de hamartom ve lipoid pnömoniyi düşündürür ve bu bulgu hamartomların neredeyse yarısında görülür (8,15).

**2.3.3.3. Psödokavitasyon:** Nodülün içinde veya periferinde küçük odaklar halinde düşük dansiteli alanlar olup, bronkoalveoler karsinomda görülen bir bulgudur.

**2.3.3.4. Hava bronkogramı:** Sarkoidoz, lenfoma, pnömoni ve bronkoalveoler karsinomlarda saptanır (8).

**2.3.3.5. BT-Dansitometri:** Benign nodüllerin malign nodüllerden ayırımında kullanılabilir bir yöntemdir. Eşik değeri 264 HU alındığında, üstündeki dansite değerleri benign nodül açısından anlamlıdır ve özgüllüğü %97-99 dur. Bu yöntemle benign nodüllerin %29-55’i benign olarak değerlendirilebilmiştir. Eşik değer 185 HU olarak alındığında ise yöntemin özgüllüğü düşer, %88 veya altında olarak bulunmuştur (8,34).

**2.3.3.6. Kontrast tulumu:** Bu değerlendirme için kontrastlı spiral BT kullanılır. 20 HU eşik değeri alındığında bunun üzerindeki değerler malign, 15 HU altındaki değerler ise benign lezyonlar açısından anlamlıdır (38,39). Lezyonların malign ve benign ayırımında duyarlılığı %98, özgüllüğü %58 olarak bildirilmiştir (38). Müsin üretimi ve nekroz varlığında yanlış negatif sonuç verebilmektedir (6).

#### **2.3.4. Nodülün Lokalizasyonu:**

Malign SPN ' lerin %70 kadarı üst lob lokalizasyonuna sahiptir. Benign nodüllerde böyle bir ayırım yoktur. Benign SPN' ler üst ve alt loblarda eşit dağılım gösterirler (17).

### 2.3.5. Nodülün Büyüme Hızı ve Stabilitesi :

Soliter pulmoner nodüller genellikle küresel görünümündedir ve volümleri  $\frac{4}{3}\pi r^3$  formülü ile hesaplanır. Nodül çapında % 26'lık artış, volümünün iki katına çıktığı anlamı taşır. Bu hacim artışı için geçen süreye “doubling time” denir (36). Bu süre benign SPN' lerde 30 günden kısa veya 450 günden uzundur. Malign SPN' lerde doubling time sıklıkla 30- 450 gün arasındadır (6). Arka-ön akciğer grafisi veya toraks BT'de lezyonun iki yıl süre ile stabilite göstermesi benign lezyon lehine değerlendirilmektedir (4,9). Ancak bronkoalveoler karsinom ve karsinoid tümörlerin, iki yıl veya daha uzun bir stabilite süresine sahip olabileceği unutulmamalıdır (4).

### 2.4. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ (PET)

PET radyoaktif işaretli bileşikler veya radyoaktif maddelerin vücuda uygun yolla verilerek, incelenecek vücut alanında görüntülenmesi esasına dayanmaktadır. Görüntüleme için kullanılacak madde siklotron adı verilen aygıtta üretilir. PET çalışmalarında en sık kullanılan radyofarmitik Flor-18 (18F) ile işaretli Floro deoksi glukoz (FDG)dur. Kullanılabilecek diğer maddeler Oksijen-15, Azot-13, Karbon-11, Galyum-68, Rubidyum-82 ' dir.

Bir glukoz analogu olan FDG ile vücut içerisindeki glukoz metabolizması görüntülenerek ölçülebilmektedir. Tümör hücrelerinin, normal hücrelere göre daha fazla glukoz kullanmaları düşüncesiyle uygulanan bir yöntemdir (2). Malign hücreler genellikle glukoz taşıyıcı proteinlerde ve glikolizde görevli heksokinaz ve fosfofruktokinaz enzim seviyelerinde artışa bağlı hipermetabolizm gösterirler. Artmış heksokinaz aktivitesiyle fosforile edilen FDG metabolize edilemez ve hücre içinde kalır. Hücre içindeki FDG-6-fosfat miktarı PET ile belirlenebilmektedir. FDG tutulumunda artış malign hücrelerdeki metabolik hızlanmayı yansıtmaktadır.

Enjekte edilen FDG'nin %16'sı ilk bir saat içinde %50'si 135 dakikada üriner ekskresyon ile atılır. Beyin, miyokard, Waldeyer halkası ve tonsiller, tükürük bezleri, böbrekler, mesane, erkek gonadal organları ve menstruasyon sırasında uterus FDG tutulumunun doğal olarak artmış bölgeleridir. Egzersizde kaslarda, karaciğerde heterojen şekilde az miktarda, strese bağlı gerginlik sırasında trapezius ve paraspinal kaslarda, osteodejeneratif eklem hastalıklarında, kemoterapi sonrası ilk bir ayda kemik iliğinde, radyoterapi uygulama alanında erken dönemde, granülosit

stimülasyonu sonrası dalakta ve kemik iliğinde artmış FDG tutulumu gözlemlenmektedir.

Bir lezyonun artmış FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/benign ayrımını değerlendirmede kullanılan değer standardize edilmiş uptake değeridir( Standardized Uptake Value, SUV). Elde edilen SUV değeri monitör üzerinden manuel olarak seçilen ilgi alanına ( regions of interest ROI) göre belirlenir. ROI tüm tümör için seçildiğinde ortalama SUV değeri olarak ifade edilir (mean SUV). FDG aktivitesinin en yoğun olduğu an seçildiğinde ise SUVmax olarak ifade edilir.

Tüm görüntüleme cihazlarında olduğu gibi PET' te de parsiyel volüm etkisi (Partial Volume Effect PVE) olarak ifade edilen ve başta cihazın özelliklerinden (dedektör sayısı, türü, yerleşimi, rezolüsyon gücü, inceleme yapılan yazılım özellikleri vb.) kaynaklanan durum, SUV değerlerini etkileyebilmektedir. Tümör sınırlarının bulanıklaşması ve tümörün gerçek uzaysal konfigürasyon ile cihazın birim görüntü konfigürasyonu arasında uyumsuzluk nedeni ile bakılan parametreler gerçekte olduğundan farklı ölçülebilmektedir. Özellikle küçük boyutlu tümörlerde SUV' un hatalı ölçülebildiği belirtilmektedir. PVE' ye neden olan başlıca parametreler: solunum hareketi, tümör boyut ve sınır keskinliği, çevre dokusu, rekonstrükte edilen görüntünün uzaysal rezolüsyonu, görüntü örnekleme sinin bakıldığı pikseldir.

Soliter akciğer nodülleri için 2,5'in üzerinde SUV değeri malignite bulgusu olarak kabul edilmektedir. PET' in malign soliter pulmoner nodülün ayırıcı tanısındaki duyarlılığı, 2512 hastayı içeren bir meta- analiz sonucunda %96 ve özgüllüğü %80 olarak saptanmıştır.

$$SUV = \frac{\text{Ölçülen doku konsantrasyonu ( mCi /ml )}}{[\text{Enjekte edilen doz ( mCi )} / \text{vücut ağırlığı (kg)}]}$$

Son zamanlarda geliştirilen 'entegre PET/BT' tarayıcıları ile daha kısa transmisyon süresinde, PET görüntülerinde anatomik enformasyon eksikliği giderilerek daha iyi PET/BT füzyonu sağlanarak görüntü alınması mümkün olmuştur. Bu sistemlerde BT ile PET gantrileri aynı pozisyonda yatarken hem X-ışını ile transmisyon (BT) hem de normal PET emisyon görüntüleme

yapılabilmektedir. Böylece bu sistemlerde, X-ışın transmision süresi çok kısa (yatak pozisyonu başına < 15 saniye) olduğu için PET görüntüleme süresi belirgin olarak kısalmakta hem de birebir aynı pozisyonda elde edilen yüksek çözünürlüklü morfolojik imajların PET imajlarına mükemmel füzyonu mümkün olmaktadır (40).

Pozitron emisyon tomografi, SPN' lerin benign/malign ayırımında yüksek etkinliğe sahip bir yöntemdir (41,24,42,43,40). Düşük veya yüksek malignite olasılığında kullanılmamalı, ancak düşük- orta olasılıklı lezyonlarda lezyon çapının 1 cm' den büyük olduğu durumlarda PET kullanımı önerilmektedir (40). Oldukça pahalı bir yöntemdir (33). Gould ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analiz çalışmalarında, PET 'in malign nodüller için sensitivitesi % 96.8 ve spesifitesi %77.8, benign nodüller için sensitivitesi %96 ve spesifitesi %88 olarak bulmuşlardır (24). Dewan ve arkadaşları, pozitif PET 'in malignite açısından yüksek LR ve pCa değerlerini işaret ettiğini, negatif PET ise bu değerlerin düşük olduğunu rapor etmişlerdir (42). Hiperglisemi varlığında ve düşük glikoz afinitesi olan tümörler yanlış negatif sonuçlara neden olurken, aktif infeksiyonlar ve inflamasyonlar yanlış pozitif sonuçlara yol açmaktadır (40). Bronkoalveoler hücreli karsinom ve karsinoid tümörlerde yanlış negatiflik; tüberküloz, aspergilloz, koksidiomikoz, histoplazmoz, sarkoidoz ve romatoid nodüllerde ise yanlış pozitif PET sonuçları saptanabilir.

## **2.5. İNVAZİV TANISAL YÖNTEMLER**

### **2.5.1. BRONKOSKOPI**

Bronkoskopinin SPN' ler için tanısal değeri malign nodüllerde % 64, benign nodüllerde %35'tir (44). Santral lezyonlarda %82, periferik lezyonlarda ise %53 oranında tanısal değere sahiptir. Çapı 2 cm' den küçük lezyonlarda bronkoskopinin tanı değerinin düşük olduğu rapor edilmiştir (44). Yine bir başka çalışmada, yöntemin duyarlılığı 1,5 cm' den küçük lezyonlarda %10, 2-3 cm çaplı nodüllerde ise %40 -60 olarak bildirilmiştir (45).

### 2.5.2. TRANSTORASİK İĞNE ASPIRASYONU

Periferik yerleşimli, çapı 2 cm' den küçük nodüllerde transtorasik iğne biyopsisi; bronkoskopiye kıyasla daha yüksek bir tanı değerine sahiptir (4).Yapılan bir çalışmada, 1-2 cm çapındaki malign SPN'lerde transtorasik iğne aspirasyonun tanısal değeri %97'nin üzerinde tanı elde edilmiştir (46).

### 2.5.3. CERRAHİ YÖNTEMLER

Soliter pulmoner nodül tanısında çeşitli invaziv cerrahi yöntemler de kullanılmaktadır. Bunlar video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ve torakotomidir. VATS, morbidite ve mortalitesi düşük, etkinliği yüksek bir yöntem olup ilk düşünülmesi gereken cerrahi yöntemdir (4,33,47-49). Jimenez ve arkadaşları, 209 SPN olgusunu içeren serilerinde, VATS' ın özgüllüğünü %100, morbidite oranını %9,6 ve mortalite oranını % 0,5 olarak rapor etmişlerdir (49). Santambrogio ve arkadaşları, VATS ve torakotomiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında VATS' ın torakotomi kadar etkin olduğunu, hastaya daha az rahatsızlık verdiğini, daha az yaşam kalitesini bozduğunu ve hastanede kalış süresini kısalttığını bildirmişlerdir (48).

Soliter pulmoner nodüle tanısına yaklaşımla ilgili çeşitli algoritmalar (Şekil1-2) ve öneriler yayınlanmaktadır. Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği (ACCP)' nin SPN' ye yaklaşım konusundaki önerileri 2003 yılında yayınlanmıştır (33).

#### **Başlıca öneriler (ACCP) :**

1-SPN, göğüs grafisinde görülebilirse hastanın önceki grafileri değerlendirilmelidir(kanıt C).

2- Önceki grafilerin varlığında SPN >2 yıl süre için değişiklik göstermiyorsa daha ileri incelemeye gerek yoktur (kanıt B).

3- Göğüs grafisinde benign santral kalsifikasyon saptanırsa ileri incelemeye gerek yoktur (kanıt A).

4- SPN varlığında, BT' nin kontrastlı spiral BT olması gerekir ( kanıt B).

5-SPN' li hastalarda, bazı özel durumlar dışında manyetik rezonans incelemesi gerekmez( kanıt D).

6-SPN çapı 1 cm' den küçük ise PET önerilmez (kanıt D).

7- SPN'li hasta sınırda cerrahiye aday olup önceki graflerine göre lezyon değişiklik göstermiyorsa ve PET negatif ise takip önerilir (kanıt B).

8- SPN ' li bir hasta sınırda cerrahiye aday olup PET negatif ise üç ayda bir BT incelemesi yapılmalıdır (kanıt C).

9-Cerrahiye aday SPN' li bir hastada, BT ile mediastende patoloji saptanmamışsa PET incelemesi yapılabilir (kanıt B).

10-Operabl SPN' li olgularda transtorasik iğne aspirasyonu endike değildir (kanıt D).

11-Operabl olmayan veya cerrahinin yüksek riske sahip olduğu durumlarda transtorasik iğne aspirasyonu doku tanısının elde etmeye yardımcı bir yöntemdir ( kanıt B).

12-SPN' li hastalarda bronkoskopi genellikle endike değildir ( kanıt D).

13-Operabl bir olguda lezyon wedge rezeksiyona uygun ise wedge rezeksiyon patolojisi malign ise lobektomiye geçilir ( kanıt B).

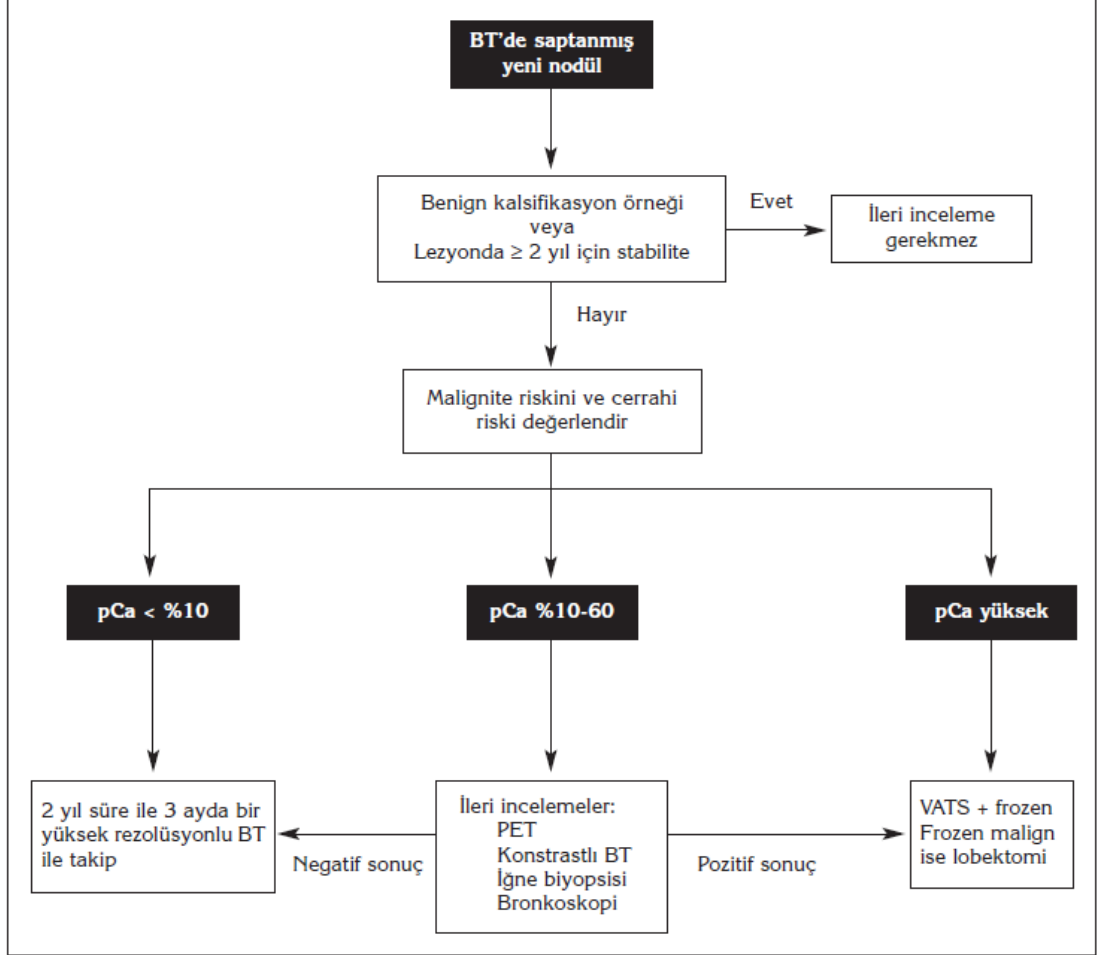
14-Operabl olguda SPN wedge rezeksiyona uygun değilse lobektomi tercih edilir ( kanıt A).

15-Tüm akciğer rezeksiyonları anatomik veya nonanatomik sistemik lenf bezi diseksiyonunu içermelidir (kanıt A).

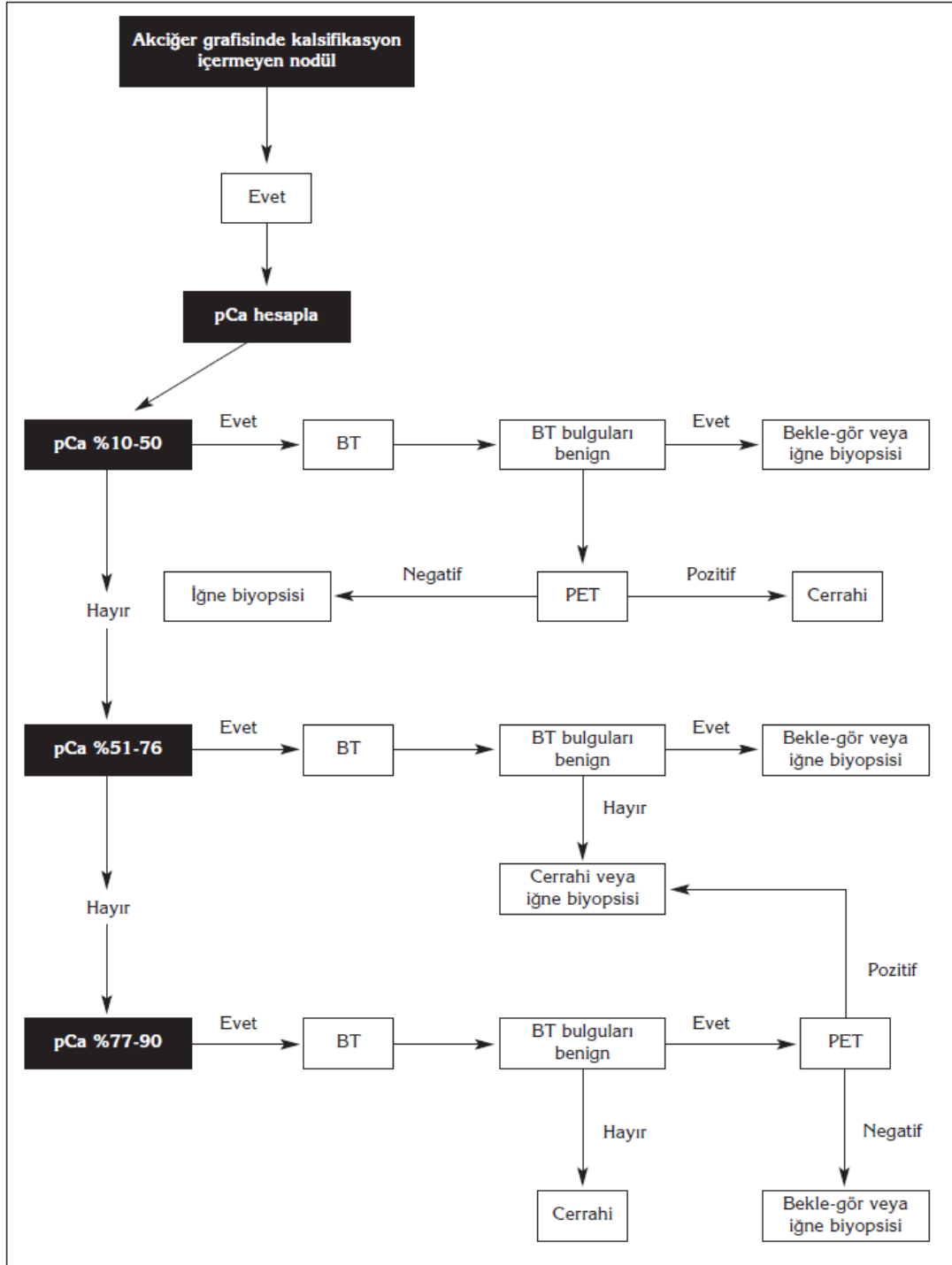
16- Sınırda cerrahiye aday SPN' li olgulara wedge rezeksiyon veya segmentektomi uygulanabilir ( kanıt B).

17- Kesin doku tanısı yok ise hastalar en az iki yıl izlenmelidir. Bu izlemde 3, 6, 12 ve 24' üncü aylarda BT incelemesi yapılmalıdır (kanıt C)

Şekil 1. SPN için tanı algoritması-1 (4)



Şekil 2. SPN için tanı algoritması-2 (49)



Gould ve arkadaşları, çalışmalarında, SPN tanısında beş yöntemi maliyet-etkinlik açısından değerlendirmişlerdir (50). Bu çalışmada, yaş, sigara, kanser

öyküsü, nodül çapı, kenar özelliği ve nodül lokalizasyonu parametreleri kullanılarak malignite riski hesaplanmıştır. Bulunan malignite riski, çok düşük (< %10), düşük (%10-50), orta (%51-76), yüksek (%77-90), ve çok yüksek (> %90) olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada değerlendirilen yöntemler ve bu yöntemlerle ilgili önerilen endikasyonlar **Tablo 4**'te özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Çeşitli tanı yöntemleri ile ilgili önerilen endikasyonlar (23)

Yöntem	Endikasyon
BT	*MR (malignite riski) < %90 ise
PET	*MR %10-50 ve BT sonuçları malign ise *MR %77-90 ve BT sonuçları benign ise *Cerrahi risk yüksek, MR ≤ %65 ve BT sonuçları malign ise *BT sonuçları benign ve biyopsinin tanısal olmama olasılığı yüksek veya hasta bekle-gör yöntemini istemiyorsa
Bekle-gör	*Çapı < 10 mm olan indeterminate nodül *MR ≤ %2 ise *MR < %15 ve PET negatif ise *MR ≤ %35 ve BT sonuçları benign ise *BT sonuçları benign veya PET negatif olup iğne biyopsisi tanısal olmadığı zaman
TTİA	*PET pozitif ve cerrahi risk yüksek ise *MR %20-45 ve PET negatif ise *MR %30-70 olup BT bulguları benign ise
Cerrahi	*MR ≥ %50 ve BT sonuçları benign? Malign? İse *PET pozitif ise *MR ≥ %90 ise

MR: Malignite riski, TTİA: Transtorasik iğne aspirasyonu, PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

Başka bir çalışmada, yazarlar maliyet- etkinlik açısından malignite riski %12'den düşük ise bekle-gör yöntemini, malignite riski %12-69 arasında ise BT+PET kullanımını, malignite riski %69-90 olduğunda biyopsi veya cerrahiye ve malignite riski %90'ın üzerinde olduğu durumlarda ise cerrahiye SPN' ye yaklaşım açısından önermişlerdir (51).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya Ocak 2007- Haziran 2010 tarihleri arasında farklı merkezlerde bilgisayarlı toraks tomografisi ile SPN saptanan, çapı 30 mm den küçük PET/BT' de malignite yönünden pozitif veya negatif tutulum gösteren 209 hasta alındı. Bu hastalar ileri tetkik için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve TBC kliniği ve/veya Göğüs Cerrahisi kliniğine başvuran hastalardı. Tümünün dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı. Bütün hastaların anamnez, fizik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri, hemogram, kanama-pıhtılaşma profili sonuçları incelendi.

Hastaların 84'ü kadın (%40,2) 125'i erkek (%59,8) idi. Yaş ortalaması 54,4±14,8 idi. Hastaların tümünde toraks BT ile saptanan nodülün çapı ≤ 3 cm idi ve pnömoni, atelektazi, lenfadenopati veya göğüs duvarı patolojisi bulunmamaktaydı. Hastalar arasında Diyabet öyküsü olan yoktu. Hastaların tümünün radyolojik takip veya histopatolojik olarak benign/ malign ayrımı yapıldı.

Hasta dışlama kriterleri olarak:

- Multipl pulmoner nodülü olan,
- BT'de patolojik boyutta lenf nodu izlenen,
- Genel durumu kötü, 85 yaş üzeri olanlar,
- Tanı için girişimsel işlem gerekli olup biyopsi /operasyonu kabul etmeyen veya seri BT görüntüleme için kontrollerine gelmeyen hastalar,
- Akciğer kanseri öyküsü olduğu bilinen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kullandığımız benignite kriterleri standarttı. Histolojik olarak onaylanmış eksizyonel biyopsi, minimum 24 ay lezyon büyüklüğünün stabilitesini gösteren seri BT tarama görüntüleri veya lezyon büyüklüğünde kendiliğinden azalma benignite kriterlerimizdendi.

Bu çalışmada:

Sensitivite (Duyarlılık) :Malign bir lezyonun doğru teşhis edilme olasılığı,

Spesifite (Özgüllük): Malignite yokken testin negatif çıkma olasılığı,

Doğruluk: Tüm lezyonların malign veya benign olarak yorumlanabilme olasılığı

Pozitif prediktif değer: Test pozitif iken malignitenin bulunma olasılığı.

Negatif prediktif değer: Test negatif iken malignitenin bulunmama olasılığı olarak tanımlanmıştır.

### 3.2. FDG/PET Görüntüleme

Hastalar tüm vücut PET/BT tarayıcısı kullanılarak incelendi (Siemens Biograph 6 LSO).10 saatlik açlığı takiben kan basıncı ve kan glukoz düzeyi ölçümünden sonra, vücut ağırlıklarına göre (0,15 mCi/kg)hesaplanan F18-FDG intravenöz olarak enjekte edildi. Bir saatlik istirahat süresi sonunda, 7 yatak pozisyonunda, 3-5 dakika emisyon ve transmisyon süresi ile kafa tabanından uyluk üst kesimine kadar olan tüm vücut görüntüleri 5 mm'lik kesitler halinde alındı.

### 3.3. Görüntü değerlendirme

Tüm vücut görüntüleri transaksiyal, koronal ve sagittal planlardaki kesitlerde ayrı ayrı incelendi. Toraks BT ile saptanmış olan lezyonun büyüklüğü, tipi ve lokalizasyonu PET/BT ile doğrulandı. Tüm görüntüler 2 deneyimli uzman tarafından ayrı ayrı yorumlandı. Aşağıdaki formüle göre standardize edilmiş maksimum uptake değeri (SUV) bilgisayar tarafından otomatik olarak hesaplandı.

$$\text{SUV} = \frac{\text{İlgi alanındaki ortalama aktivite (MBq/q)}}{\text{Uygulanan doz (MBq)/ vücut ağırlığı (g)}}$$

Çapı 2 cm den büyük, SUVmax değeri 2,5 ve üzeri olan lezyonlar malignite olasılığı yüksek olarak değerlendirildi.

### **3.4. Histopatolojik değerlendirme**

PET/BT de FDG tutulumu izlenen ve izlenmeyen 209 hastanın tümüne tanısal amaçlı girişimsel işlem önerildi. 118'i hiçbir girişimsel işlem kabul etmedi. Kalan 91 hasta Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi A.B.D.'lerinde değerlendirildi. 10'una bronkoskopik endobronşiyal biyopsi, 15'ine transbronşiyal biyopsi, 4'üne bronkoskopik fırçalama, 11'ine transtorasik iğne biyopsisi, 4'üne VATS, 22'sine lobektomi, 2'sine pnömonektomi, 23'üne wedge rezeksiyon ile materyaller alınıp Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D tarafından histopatolojik tanı doğrulandı.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences ) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken ölçülebilen değişkenler için parametrik test olarak (Ortalama, Standart Sapma) Student -T testi, non-parametrik test olarak da Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki- Kare testi kullanıldı. Verilerin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk oranları hesaplandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  olarak değerlendirildi.

#### **4. BULGULAR**

Çalışma, ocak 2007-Haziran 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve /veya Göğüs Cerrahisi Kliniğine başvurmuş olan toplam 209 hasta üzerinden retrospektif olarak yapıldı. Hastaların yaşları 18 ile 85 arasında değişmekte olup, nodülün benign/malign ayırımında istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p=0,06$ ).

Olguların demografik dağılımları **tablo 5'te** özetlenmiştir.

**Tablo 5.** Hastaların demografik özellikleri

Özellik	Tüm Hastalar (n=209)	Malign grup (n=80)	Benign grup (n=129)	P
Yaş (yıl)	54,4±14,8	56,66±15,69	53,14±14,26	
Cinsiyet				
Erkek	125(59,8)	54 (43,2)	71 (56,8)	P=0,074
Kadın	84 (40,2)	26 (30,9)	58 (69,1)	
Sigara				
Smoker	103	46 (44,6)	57 (55,3)	P=0,06
Nonsmoker	106	34 (32,0)	72 (68,0)	
Ortalama sigara tüketimi (paket-yıl)		25,60±29,46	14,00±21,67	P=0,003
Göğüs Ağrısı				
Var	113	56	57	P<0,001
Yok	96	24	72	
Nefes darlığı				
Var	150	61	89	P=0,257
Yok	59	19	40	
Kilo kaybı				
Var	55	29	26	P=0,01
Yok	154	51	103	
Hemoptizi				
Var	26	16	10	P=0,009
Yok	183	64	119	

209 hastanın tümüne histopatolojik inceleme için yöntemler bildirildi. 118 hasta hiçbir şekilde girişimsel işlem kabul etmedi. Yapılan takip ve tanısal işlemler sonrasında hastaların 129'u benign, 80 tanesi malign nodül olarak tespit edildi.

Benign SPN tanısı konan 129 hastanın 105(%81,3)'i 2 yıl boyunca radyolojik takiple nodül çapının büyümeyip sabit kalması sebebiyle benign tanısı konulan hastalardı.

129 benign hastanın 24'üne(%18,7) histopatolojik inceleme yapıldı. 24 hastanın 4'ü endobronşiyal biyopsi, 3'ü transbronşiyal biyopsi, 3'ü fırçalama, 5'i transtorasik iğne biyopsisi, 2'si VATS, 7'si wedge rezeksiyon sonrası alınan materyallerin histopatolojik incelemesi sonrası benign tanı aldı. Bunların 8'i nonspesifik enfeksiyon, 1'i romatoid granülom, 10'u tüberküloz granülom, 2'si aspergilloma olarak belirlendi. Benign SPN tanısı alan 129 hastanın SUVmax değeri ortalaması **2,06 ± 3,29 idi.**

Malign saptanan 80 SPN' li hastanın 67(%83,7)' sinin patolojik tanısı mevcuttu. Bu hastalara 6'sı endobronşiyal biyopsi, 12'si transbronşiyal biyopsi,1'i fırçalama, 6'sı transtorasik iğne biyopsisi, 2'si VATS, 22'si lobektomi, 2'si pnömonektomi,16'sı wedge rezeksiyon ile malign olduğu saptandı (**Tablo 6**). 13 hastanın ise ek bir malignitesi olup metastaz taraması için PET/BT çekilen ve SPN saptanan, tanısal amaçlı herhangi bir girişimsel işlemi kabul etmeyip konseye danışılarak, en az 2 deneyimli radyolog tarafından metastaz lehine değerlendirilen ve sonrasında da ölmüş hastalardı. 80 malign hasta için SUVmax değeri ortalaması  $7,39 \pm 5,69$  idi. Malign olguların ortalama SUVmax değerleri, benign olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0,000$ ). Çalışmaya alınan tüm olguların PET/BT' de ölçülen SUVmax değerleri ise 0,0 ile 27,00 arasında değişmekte olup ortalama  $4,10 \pm 5,07$  ' dir.

**Tablo 6.** Kullanılan tanı yöntemleri

TANI YÖNTEMİ	Benign Grup (n=129)		Malign Grup (n=80)		Tüm Hastalar (n=209)	
	N	%	N	%	n	%
Endobronşiyal biyopsi	4	3,4	6	7,5	10	4,7
Transbronşiyal biyopsi	3	2,3	12	15	15	7,4
Fırçalama	3	2,3	1	1,2	4	1,9
Transtorasik iğne biyopsisi	5	3,8	6	7,5	11	5,2
VATS	2	1,5	2	2,6	4	1,9
Lobektomi	0	0	22	27,5	22	10,6
Pnöminektomi	0	0	2	2,5	2	0,9
Wedge rezeksiyon	7	5,4	16	20	23	11
Radyolojik takip	105	81,3	13	16,2	118	56,4
Toplam	129	100	80	100	209	100

VATS: Video Asiste Torakoskopik Cerrahi

Malig olduğu saptanan 80 hastanın sitolojik-histopatolojik inceleme sonrası 41(%51) tanesi KHDAK, 3(%4) tanesi KHAK, 36 (%45) tanesi metastaz olarak saptandı. (**Tablo 7**)

1 hastada histopatolojik olarak Bronkoalveolar karsinom saptandı ve SUV max değeri 11 idi.

**Tablo 7.** Malign soliter pulmoner nodül tanısı konulan hastaların sitopatoloji sonuçları

Sitopatolojik tip	n	%
KHDAK	41	51
Adeno karsinom	10	24
Bronkoalveolar karsinom	1	2,5
Yassı hücreli	5	12
Büyük hücreli	1	2,5
Tiplendirilemeyen	24	59
KHAK	3	4
Metastaz	36	45
Meme karsinomu	10	28
Lenfoma / lösemi	4	11
GİS tm (kolon karsinomu,rektum karsinomu..)	10	28
GÜS tm (Renal hücreli karsinom, over karsinom	9	23
Prostat karsinomu		
Kemik tm (osteosarkom)	3	10

GİS: Gastrointestinal sistem, GÜS: Genitoüriner sistem, tm: tümör

KHAK: Küçük hücreli akciğer karsinomu, KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu

Hastaların lezyon çapı ölçümleri, 4 mm ile 30 mm arasına değişmekte olup ortalama  $18,8 \pm 7,5$  mm arasında idi. Benign lezyonların tümünün çapı 20 mm den küçüktü ( $16,9 \pm 7,5$ ). Malign lezyonların da çapı 20 mm 'den büyük ( $21,9 \pm 6,6$ ) Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,000$ ).

Lezyonun sağ tarafta görülme oranı %55,5(n=116), sol tarafta görülme oranı ise %44,5(n=93)'dir. Benign lezyonların %58,1 'i sağda, %41,9'u solda, malign lezyonların %51,2'si sağda, %48,8'i solda görüldü. Bu değerlendirme ile SPN 'nin malign/benign ayrımında fark yoktu (p=0,330 ) (**Tablo 8**). Yine nodülün yerleşim yeri olarak üst – orta veya alt lobda olmasının malign/benign nodül açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,900) (**Tablo 9**)

**Tablo 8.** Hastaların tutulan taraf bulguları

Taraf	Benign grup		Malign Grup		Tüm Hastalar	
	N	%	N	%	N	%
SAĞ	75	58,1	41	51,2	116	55,5
SOL	54	41,9	39	48,8	93	44,5

P=0,330

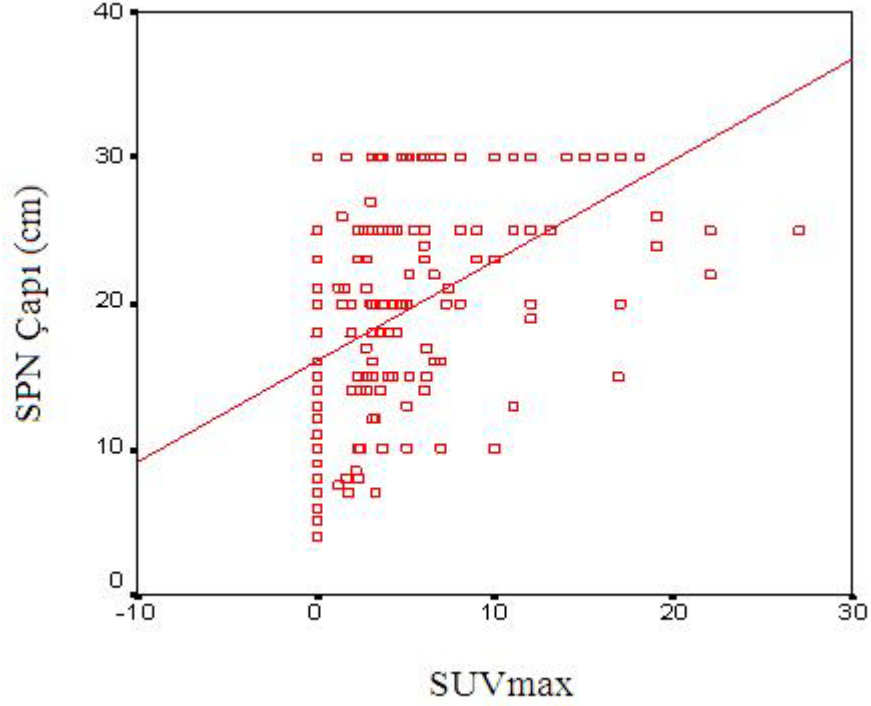
**Tablo 9.** Lezyonların anatomik yerleşim yerleri

SPN saptanan lob	Benign grup		Malign grup		Tüm Hastalar	
	N	%	N	%	N	%
Üst lob	48	37,2	34	42,5	82	39,2
Orta lob	16	12,4	9	11,3	25	12,0
Alt lob	60	46,5	34	42,5	94	45
Lingula	5	3,9	3	3,8	8	3,8
Toplam	129	100	80	100	209	100

SPN: Soliter Pulmoner nodül P=0,900

Soliter pulmoner nodüllerin anatomik olarak yerleşim yerleri göz önünde bulundurulduğunda, benign/malign nodüller açısından loblar arasında fark bulunmadı (p=0,90).

Çalışmamızda malign nodüllerde çap arttıkça, FDG tutulumunun arttığı yani SUVmax değerinin korele olarak yükseldiği saptandı. Bu değerlendirme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$   $r=0,463$ ) (Grafik 1).



**Grafik 1.** SPN boyutu ile SUVmax korelasyon eğrisi

Malign SPN saptanan hastaların 26'sı (%31,0 ) kadın, 54'ü (43,2) erkekti. Benign SPN saptanan hastaların ise 58'i (%69 )kadın, 71'i(%56,8) erkekti. Malign ve benign SPN' lerin cinsiyetlere göre dağılımları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,074$ ).

Tüm hastaların laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; benign nodülü olan hastalara kıyasla malign nodülü olan hastalarda trombosit sayısının düşük, LDH değerlerinin yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (**Tablo 10**) (trombositler için  $p=0,016$ , LDH için  $p=0,030$ ).

**Tablo 10.** Hastaların laboratuvar verileri

Laboratuvar parametreleri	Benign grup (n=129)	Malign grup (n=80)	P
Lökosit (K/UL)	7,60 ±3,27	6,88±3,14	0,119
Hemoglobin (g/dL)	12,71±1,41	12,56±1,82	0,526
Hematokrit (%)	38,45±4,89	37,50±5,38	0,192
Trombosit (K/uL)	234,83±82,69	205,29±88,93	<b>0,016</b>
Sedim (mm/saat)	20,96±20,96	23,98±18,04	0,288
C-Reaktif Protein (mg/dL)	3,91±18,20	2,72±4,72	0,567
Kalsiyum (mg/dL)	8,86±0,61	9,66±9,23	0,325
Alkalin fosfataz (U/L)	78,08±31,50	82,01±29,36	0,370
Laktat Dehidrojenaz (U/L)	223,93±83,57	267,90±166,12	<b>0,030</b>

Çalışmamızda malignite için PET/BT ile saptanan SUVmax değerinin en yüksek duyarlılık ve özgüllük değeri SUVmax = 4 için gösterildi

**Tablo 11.** SUVmax prediktivite tablosu

		Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif prediktif Değer (%)	Negatif prediktif Değer (%)	Doğruluk (%)
Ölçülen SUVmax değerleri	SUVmax=2,5	67,4	86,2	88,7	62,1	74,6
	SUVmax=3,0	72,8	81,2	86,2	65,0	76,0
	SUVmax=4,0	84,0	70,0	81,8	73,0	78,4
	SUVmax=5,0	89,1	56,2	76,6	76,2	76,5
	SUVmax =10	96,1	23,7	67,0	79,1	68,4

## 5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olup Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir (52). Tüm dünyada en çok görülen kanser tipi olup her yıl tanı alan tüm kanserlerin %12,3'ünü oluşturmaktadır. Akciğer kanseri sebebiyle meydana gelen ölüm oranının meme, prostat, ve kolon kanserine bağlı ölümlerin toplamından daha fazla olduğu bildirilmiştir (3). Hastaların büyük çoğunluğu lokal ileri evre (evre III) ya da metastatik safhada başvurmaktadır. Bu hastalarda doğal gidiş kötüdür ve ortalama yaşam süresi kısadır. 5 yıllık yaşam süreleri %9 'dan daha azdır (53). Tüm evreler göz önünde bulundurulduğunda 5 yıllık yaşam süreleri yaklaşık %14'tür Sağ kalım ve tedaviye cevap multifaktöriyel olup evre, performans durumu ve son zamanlarda gösterilen genomik faktörler etkindir (54-57). Aynı evrede bulunan hastalar için sağ kalım süreleri, tedaviye karşı alınan cevap ve rekürrens oranları açısından farklılıklar bulunmaktadır. Bu sebeple yeni tanı konmuş akciğer kanserlerinde tedavi stratejilerinin belirlenmesi, prognoz ve hasta takibi için birtakım klinik ve laboratuvar parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır (58).

Erken tanı alan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında cerrahi rezeksiyon ile küratif tedavi şansı mevcuttur. Buna karşılık lokal ileri hastalık varlığında hastalar cerrahi öncesi kemoterapiyi takiben cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilmektedir. Küçük hücreli akciğer kanserinin (KHAK) kemoterapiye duyarlı olması primer tedavi yaklaşımını sistemik kemoterapi olarak belirlemiştir (3).

Soliter pulmoner nodül, göreceli olarak ileri yaş hastalarda primer bir akciğer karsinomasını işaret edebilmektedir. Genel popülasyonda rutin radyolojik araştırmalarda tespit edilen SPN 'lerin %5'i karsinom olarak rapor edilse de, 50 yaş ve üzeri hastalarda tespit edilen SPN'lerin %50'den fazlası karsinomadır (11). Bizim çalışmamızda 209 SPN hastasının 80'i (%38,2) karsinom olarak saptandı. Malignite saptanan hastaların %70'i 50 yaş üzerinde idi (Ki -kare: 3,76) ve literatürlerle uyumlu idi (p=0,05).

Akciğer kanserleri sıklıkla soliter bir akciğer nodülü veya fokal bir nonspesifik radyolojik opasite olarak bulgu verir. Pulmoner nodüllerin yaklaşık %75'i akciğer grafisi ile tesadüfen saptanmaktadır ve bu hastaların sadece %20-25'i semptomatiktir (53,59). Bizim çalışmamızda nefes darlığı, göğüs ağrısı, kilo kaybı ve hemoptizi semptomları değerlendirildiğinde 209 hastanın sadece 6'sının hiçbir şikayeti yoktu. Bu durum literatürle uyumsuz bulundu. Benign hastalarla karşılaştırıldığında, malign hasta grubunun %70'inde göğüs ağrısı ( $p<0,05$ ), %36,3'ünde kilo kaybı ( $p=0,01$ ), %20'sinde hemoptizi ( $p<0,05$ ) ve %76,3'ünde nefes darlığı ( $p=0,25$ ) şikayeti mevcuttu. Göğüs ağrısı, kilo kaybı ve hemoptizi şikayetinin malign hastalarda daha yüksek oranda görüldüğü ve maligniteyle ilişkili olduğu istatistiksel olarak saptandı.

Radyografi ile nodül saptandığında yapılması gereken ilk şey malignite olasılığının dışlanmasıdır (59). Kalsifikasyon içermesi, düzgün sınırlı olması ve iki yıllık izlemde değişmeden kalması gibi radyografik özellikler lezyonun benign karakterde olduğunu düşündürse de, bunun her zaman doğru olmadığı ve çok önemli oranlarda benign/malign lezyonların radyolojik kriterler açısından örtüştüğü gösterilmiştir (53). Yine BT'de nodülün spiküle kenarlı, sınırları net ayırt edilmeyen, pulmoner venlere uzanım gösteren, komşu plevrada çekilme oluşturan, endobronşiyal yayılım gösteren, nonhomojen görünümde ve santral nekroz içermesi maligniteyi destekler. Ancak bazen lenfoma ve bronkoalveoler karsinomlar benign özellikler taşıyabilmektedir (60). Bu özellikler göz önüne alındığında malign nodüllerin %25-39'u benign olarak sınıflandırılmaktadır (22,61). Bu nedenle akciğer kanseri tanısında PET gibi alternatif yöntemler geliştirilmiştir (10,62,63).

Pozitron emisyon tomografi malign pulmoner lezyonların benign olanlardan ayırımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Çapı büyük, hızlı büyüme gösteren ve metabolik olarak aktif olan lezyonlarda FDG tutulumu fazladır. Buna karşın yavaş büyüyen, iyi diferansiye ya da küçük lezyonlarda FDG tutulumu çok azdır veya hiç yoktur (64). Yapılan meta- analizlerde SUVmax için eşik değeri 2,5 alındığında FDG-PET 'in soliter pulmoner nodüller için benign-malign ayırımında duyarlılığı %90-100, özgüllüğü %69-95 olarak hesaplanmıştır (24,25,43,65-69). Bizim

çalışmamızda ise yine SUVmax için eşik değer 2,5 alındığında duyarlılık %67,4, özgüllük %86,2 olarak literatürle uyumlu bulunmuştur.

Malign pulmoner nodüllerin tanısında bronkoskopi ve transbronşiyal biyopsinin duyarlılıkları sırasıyla %65 ve %79 'dur (70). Transtorasik iğne biyopsisinin ise duyarlılığı %94-98, özgüllüğü %91-96 arasında iken pnömotoraks gelişme oranı %19-26 civarındadır (71). Bizim çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda en sık kullanılan invaziv yöntem wedge rezeksiyon(%11) idi. 11(%5,2) hastaya transtorasik iğne biyopsisi yapılmış, bunların hiçbirinde komplikasyon gelişmemiştir.

Soliter pulmoner nodüllerin karakterinin belirlenmesinde ve malignite olasılığının değerlendirilmesinde tek başına PET, klinik ve morfolojik kriterlere göre daha iyi bilgi vermektedir (25,66). 42 Soliter pulmoner nodül hastasını içeren retrospektif bir çalışmada BT, PET ve PET/BT' nin duyarlılığı sırasıyla %93,%69,%97 ve özgüllüğü sırasıyla %31,%85,%85 olarak hesaplanmış olup PET/BT' nin soliter pulmoner nodül sınıflandırmasında önemli rolü olduğu bildirilmiştir (29).

Cerfolio ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada SUVmax değerinin nodülün histopatolojisini haber veren bir parametre olabileceğini söylemişlerdir. Yine bu makalede SUVmax değerinin 0-2,5 arasında %25 ihtimalle malign, 2,5 - 4,0 arasında olması durumunda %80 ve 4,1 den fazla ise %96 oranında malign olma ihtimali olduğunu söylemektedirler (72). Bizim çalışmamızda da PET'de malign nodüllerin ortalama SUVmax değeri  $7,39 \pm 5,69$  iken benign nodüllerin SUVmax değeri  $2,06 \pm 3,29$  olarak bulundu ve literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

SPN' li bir hastanın klinik değerlendirilmesinde malignite açısından en önemli risk faktörü hastanın yaşı, sigara kullanım öyküsü, daha önce akciğer veya başka organ kanser varlığıdır (7,20,21). Hastanın yaşı, nodül büyüklüğü, nodülün BT görüntüsü ve sigara alışkanlığı gibi risk faktörlerinin yokluğu, düzenli aralıklarla BT tarama takibini içeren konservatif yönetimi destekler ve özellikle düşük cerrahi girişim endikasyonu olan hastalara invaziv biyopsi yapılmasını engeller (25,66). Lillington ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 48 yaşından sonra malignite riskinin arttığını bildirmişlerdir (73). Bizim çalışmamızda da malign hastalarda

ortalama yaş 56,66 ±15,69 olarak bulunmuş olup literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.

Sigara diğer bir önemli risk faktörü olup, malignite riski her paket-yıl sigara kullanımı ile %2 oranında artmaktadır (17). Yine literatürlere baktığımız zaman sigarayı bırakma süresinin artması ile malignite riski azalmaktadır (74). Ost ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yedi yıl ve daha fazla süre sigarayı bırakmanın düşük kanser riski ile sonuçlanacağını bildirmişlerdir (18). Bizim çalışmamızda ortalama sigara tüketimi paket/yıl olarak değerlendirildiğinde benign hastalarda 14,00±21,67, malign hastalarda 25,61±29,47 (p=0,003)(p<0,05) idi. Bu sonuç literatürle uyumlu idi.

Başka organ kanser öyküsü varlığı SPN için malignite açısından riski arttırmaktadır (18). Coppage ve arkadaşlarına göre tüm soliter pulmoner nodüllerin %4'ü metastatik orijinlidir (75). Stele ve arkadaşları, cerrahi rezeksiyon yapılan 887 vakalı soliter pulmoner nodüllü hastada yaptıkları çalışmada tüm malign lezyonların %8'ini ve tüm soliter nodüllerin %4 'ünü metastik tümör olarak tespit etmişlerdir (13).

Nystrom ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, daha öncesinde vücudun belli bir bölgesinde tümör rezeksiyon hikayesi olan bir hastada, ortaya çıkan SPN büyük ihtimalle malign olacaktır sonucuna varmışlardır (76). Orijinal tümörün yassı hücreli karsinom olduğu hastalarda primer karsinom olasılığının yüksek, buna karşılık metastaz olasılığının düşük, eğer adenokarsinom ise %50, sarkom olması durumunda tamamına yakının malign olabileceğini söylemişlerdir (76). Literatürde malign olarak tespit edilen nodüllerin %52 oranında primer akciğer kanseri, %48 oranında metastaz olarak bildirilmiştir (7). Taşçı ve arkadaşlarının yapmış olduğu (n:202) bir çalışmada yine primer akciğer kanser oranı %56, metastaz oranı %44 olarak bulunmuştur (77). Dowling tarafından yapılan bir araştırmaya göre malignite anamnezi olup da SPN olan hastaların %87'sinde metastaz olduğu bildirilmiştir (69). Bizim yaptığımız çalışmada 80 malign hastanın 36'sı (%45) metastaz, 44'ü (%55) primer akciğer kanseri olarak bulundu, bu durum literatürlerle uyumlu idi. Yine çalışmamızda 209 hastanın 58'inde(%28) başka bir malignite öyküsü olup SPN' leri mevcuttu. Bu 58

hastanın da 36'sında (%62) metastaz olduğu saptandı. Bu durum da literatürle uyumlu bulundu.

Bölgesel olarak değişebilmekle beraber yanlış pozitifliğe, granülatöz hastalıklar başta olmak üzere aktif makrofaj içeren bütün infeksiyonlar ve inflamasyonlar neden olurlar (24). En sık yanlış pozitiflik nedenleri arasında tüberküloz, sarkoidoz ve aspergilloz gibi granülatöz hastalıkları vardır (69,24,78). Cerfolio ve arkadaşlarının, yaptığı çalışmada Amerika Birleşik Devletlerinde yanlış pozitif tulum için histoplazmosis enfeksiyonu bildirilirken (79), Graeter ve arkadaşlarının Almanya 'da yapmış olduğu çalışmada silikozis ilk sırayı almaktadır (78). Çalışmamızda SUVmax için eşik değer 4 olarak kabul edildiğinde buna göre 129 benign hastanın 21'inde(%16) SUVmax değeri 4 ve üzerinde saptandı. Histopatolojik sonuçlarına baktığımızda ise 10'u(%48) tüberküloz granülomu, 8'i(%38) nonspesifik enfeksiyon, 2'si(%1) aspergilloma, 1'i(%0,5) romatoid nodül olarak saptandı. Yalancı pozitifliğe en sık sebep olarak tüberküloz saptadık.

Biyolojik davranışından dolayı düşük FDG tutulumu gösteren BAC'ın (bronkoalveolar karsinom) PET/BT de yalancı negatiflik oluşturup tanısız yanlışlığa sebep olduğu bilinmektedir (80). Karsinoid tümör de yanlış negatiflik yapar. Bizim çalışmamızda 1 adet BAC'lı hasta saptandı ancak SUVmax değeri 11 idi. Yine çalışmamızda SUVmax için eşik değer 4 olarak alındığında 24 (%30) hastada SUVmax değeri 4'ün altında bulundu ve yanlış negatiflik saptandı.

Soliter pulmoner nodüllerle ilgili, literatürde yapılan çalışmalarda, nodül çapının artması ile malignite riskinin arttığı vurgulanmıştır (21,22,38). Benign SPN'lerin %80 den fazlası 2 cm' den küçük çapa sahiptir (22). Kalsifikasyon içermeyen 1 cm' den küçük çaplı nodüllerin değerlendirildiği üç ayrı çalışmada benign SPN oranları sırasıyla %64,%57 ve %92 olarak rapor edilmiştir (21,81,35). Nodül çapında 1cm'lik artış ile malignite riskinde %13 oranında yükselme olduğu bildirilmiştir (31). Bizim çalışmamızda malign nodüllerin ortalama çapı 21,99±6,68 mm, benign nodüllerde ortalama 16,90±7,50 mm olarak ölçülmüştür(p=0,000). Bu durum diğer literatürlerdeki sonuçlarla uyumlu idi.

Nodüllerin lokalizasyonuna baktığımızda, literatürde malign SPN'lerin %70'i üst lobda lokalize iken, benign SPN'lerin eşit dağıldığı vurgulanmıştır (7).

Bizim çalışmamızda 80 malign nodülün 34 tanesinin (%42,5) üst loblara yerleşmiş olduğu görüldü ve bu sonuç literatürlerle uyumsuz idi. Bunun sebebinin 80 malign nodülün içerisinde 36'sının metastatik nodül olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Hickeson ve ark. 47 soliter pulmoner nodülü olan hasta ile yaptıkları çalışmada FDG-PET/BT' nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırasıyla %82-%100 , %60-%100 , %79-%100 olarak bildirilmiştir (25,82,83). Yine aynı çalışmada çapı 2 cm' ye kadar olan nodüllerde SUVmax için eşik değeri 2,5 alındığında sırasıyla duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranlarını %47, %80, %59; eşik değeri 3 alındığında ise sırasıyla duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranlarını %35, %100, %59 olarak bulmuşlar. Yine aynı çalışmada çapı 2 cm' ye kadar olan ve artmış FDG tutulumu gösteren nodüllerde SUVmax için eşik değeri 2,5 alındığında sırasıyla duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranlarını %50, %50, %50; eşik değeri 3 alındığında ise sırasıyla duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranlarını %19, %100, %45 olarak bulmuşlardır (84).

Bizim çalışmamızda SUVmax için eşik değeri 2,5 alındığında duyarlılık: %67,4, özgüllük: %76,2, doğruluk: %74,6, Pozitif prediktif değer (PPD): %88,7, Negatif prediktif değer: %62,1 bulunmuştur. SUVmax için eşik değeri 3 alındığında ise bu değerler sırasıyla %72,8, %81,2, %76,0, %86,2, %65,0; SUVmax 4 için ise bu değerler sırasıyla %83,0, %70,0, %78,4, %81,8, %72,0 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda yapılan analizler doğrultusunda literatürde daha önce araştırılan eşik değerlerinden daha yüksek bir değer olan SUVmax=4 ile daha ideal duyarlılık ve özgüllük oranları elde edilmiştir. Önceki çalışmalarda araştırılan değerlerde bildirilen düşük duyarlılık değerinin aksine bizim çalışmamızda gösterdik ki eşik değer 4 alındığında %83 gibi yüksek bir duyarlılık değerine ulaşılabilir. Yani gerçekte malign bir lezyonu doğru teşhis etme ihtimalimiz daha yüksek olabilir.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttu. Bunların ilki çalışmamızın retrospektif olarak dizayn edilmiş olmasıydı. Bu dizayn nedeniyle hastaların bazı verilerine ulaşılammıştır. Çalışma dizaynı tüm hastalarda aynı görüntüleme yöntemleri ve invazif tanısal işlemler standart olarak yapılamadığından gerek farklı görüntüleme yöntemlerinin gerek invazif tanı yöntemlerinin SPN'lerde benign/malign ayırımında duyarlılık ve özgüllüğünün karşılaştırılmasına olanak vermemiştir. Bu tür analizlerinde yapılabileceği prospektif dizaynli vaka kontrol

alışmalarının konuyla ilgili daha ayrıntılı bilgilerin elde edilmesinde faydalı olabileceğini dūřunmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

FDG-PET/BT' nin akciğer nodüllerinin benign/malign ayırıcı tanısında faydalı bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır.

Yüksek derecede FDG tutulumu izlenen lezyonlar büyük olasılıkla malign özelliktedir. Ancak yanlış pozitiflik yapan durumlar akılda tutulmalıdır. Bilinen bir başka organ malignitesi olup soliter pulmoner nodül saptanan hastalarda lezyon boyutu küçük olup, FDG tutulumu düşük veya olmayan nodülerin de malign olma ihtimallerinin yüksek olduğunu saptadık. Nodülün çapı büyüdükçe malignite riskinin arttığı saptandı. SUVmax için eşik değeri 2,5 olarak alındığında benzer yayınlarda malignite için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %83-97, %69-100 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda en iyi duyarlılık ve özgüllük değerini karşılayan SUVmax değerinin 4 olduğunu gördük.

## 7. KAYNAKLAR

1. Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT- preliminary experience. *Radiology* 1999;212:561-566.
2. Özdemir A. PET/CT pozitif soliter pulmoner nodüllere klinik yaklaşımımız. Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Uzmanlık Tezi, İstanbul 2008.
3. Tarı P. Soliter pulmoner nodüllerin benign-malign ayrımında F-18 FDG PET ile erken-geç görüntülemenin rolü. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Uzmanlık Tezi, Ankara 2008.
4. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348: 2535-2542.
5. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology*. 2006; 239(1): 34-49
6. Leef JL, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 123-143.
7. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 319-329.
8. Tang AWK, Moss HA, Robertson RJH. The solitary pulmonary nodule. *Eur J.Radiol* 2003; 45: 69-77.
9. Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2 years stability imply that pulmonary nodule are benign? *Am J Roentgenol* 1997; 168: 325-328.
10. Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Acuff TE. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule, *Ann of Thoracic Surgery* 1993; 56: 825-832.
11. Klein JS, Zarka MA. Transthoracic needle biopsy. an overview. *J Thorac Imaging*. 1997; 12: 232.
12. Good CA, Wilson JW. The solitary circumscribed pulmonary nodule. Study of 705 cases encountered roentgenologically in a period of 3 1/2 years. *JAMA* 1958; 166: 210-215.

13. Steele JD: The solitary pulmonary nodule: report of cooperative study of resected asymptomatic pulmonary nodules in males. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 46: 12-39.
14. Fein AM, Feinsilver SW, Ares AC. The solitary pulmonary nodule : a systemic approach . In: Fischman AP (ed): *Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill,1998.
15. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000; 20: 43-58.
16. Cardillo G, Regal M, Sera F, et al. Videothoroscopic management of the solitary pulmonary nodule: a single- institution study on 429 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1607-1612.
17. 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.
18. Ost D, Fein AM. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 782-787.
19. Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL. Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. *Radiology* 1995; 194: 393-398.
20. Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis *Radiology* 1993; 186: 405-413.
21. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, et al. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology* 1986; 160: 307-312.
22. Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics* 2000; 59-66.
23. Yılmaz A, Damadoğlu E, Aybatlı A. Soliter pulmoner nodüle tanısal yaklaşım. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 2005; 53(3): 307-318.
24. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. *JAMA* 2001; 285: 914-924.

25. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET, *Journal of Nuclear Medicine* 1996; 137: 943-949.
26. Akkaş EB, Ünlü M, Gökçora N, Kitapçı MT, Atasever T, Karabacak Nİ. Soliter pulmoner lezyonların ayırıcı tanısında 18F-FDG PET bulgularının radyoloji ve histopatoloji ile korelasyonu. *Nükleer Tıp Sempozyumu: PET.30* Nisan-3 Mayıs 2005.
27. Pitman AG, Hicks RJ, Binns DS, Ware RE, Kalff V, McKenzie AF, Ball DL, MacManus MP. Performance of sodium ioide based (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the characterization of indeterminate pulmonary nodules or masses. *Br J Radiol.* 2002; 75(890): 114-121.
28. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; 170(5): 1369-1373.
29. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med* 2007;48: 214-220.
30. Lilington GA. Management of solitary pulmonary nodules. *Postgrad Med* 1997; 101: 145-150.
31. Hanley KS, Rubins JB. Classifying solitary pulmonary nodules. New imaging methods to distinguish malignant, benign lesions. *Postgrad Med* 2003; 114: 29-35
32. Quint LE, Park CH, Iannettoni MD. Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms. *Radiology* 2000; 217: 257-261.
33. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; 123: 89-96S.
34. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, et al. CT of pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology* 1986; 160: 319-327.
35. Hanschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.

36. Ooi GC, Khong PL, You YY. Advances in imaging of the solitary pulmonary nodule. *Hong Kong Med J* 2004; 10: 107-116.
37. Zwirowich CV, Vedal S, Miller RR, Muller NI. Solitary pulmonary nodule: high resolution CT and radiologic pathologic correlation. *Radiology* 1991; 179: 469-476.
38. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000; 214: 73-80.
39. Swensen SJ. Functional CT: lung nodule evaluation. *Radiographics* 2000; 20: 1178-1181.
40. Sönmezoğlu K. Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53(1): 94-112.
41. Gould MK, Lillington GA. Strategy and cost in investigating solitary pulmonary nodules. *Thorax* 1998; 53: 32-7S.
42. Dewan NA, Gupta NC, Redepennign LS, et al. Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules . Potential role in evaluation and management. *Chest* 1993; 104: 997-1002.
43. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, et al. Evaluation of F 18 fluorodeoxyglucose (FDG)PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004; 45: 19-27.
44. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000; 117: 1049-1054.
45. Swensen SJ, Jett JR, Payne WS, et al. An integrated approach to evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 173-186.
46. Uyanusta ÇK, Yilmaz A, Yilmaz A, Akkaya E. CT- guided transthoracic fine needle aspiration in diagnosis of lung cancer: a comparison of single –pass needle and multiple- pass coaxial needle systems and the value of immediate cytologic assessment. *Respirology* 2004; 9: 392-396.

47. Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, et al. Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patient. *Radiology* 1999; 213: 277-282.
48. Stantambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, Mezzetti M. Videothoracoscopy versus thoracotomy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 868-871.
49. Jimenez MF, The Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. Prospective study on video-assisted thoracoscopic surgery in the resection of pulmonary nodules: 209 cases from the Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 562-565.
50. Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med* 2003; 138: 724-735.
51. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD; et al. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2113-2125.
52. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56 (2): 106-130.
53. Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
54. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al: Prognostic factors for survival in advanced nonsmall- cell lung cancer: Univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patient. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 1221-1230.
55. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, et al: Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation Lung Cancer. 1996; 15(1): 67-77.

56. Volm M, Koomagi R: Relevance of proliferative and pro-apoptotic factors in non-small-cell lung cancer for patient survival. *Br J Cancer*. 2000; 82(10): 1747-1754.
57. Usuda K, Saito Y, Sagawa M, et al: Tumor doubling time and prognostic assessment of patient with primary lung cancer. *Cancer* 1994; 74(8): 2239-2244.
58. Wigren T. Confirmation of a prognostic index for patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 1997; 44(1): 9-15.
59. Bombardieri E, Buscombe J, Lucignani G, Schober O, Advances in Nuclear Oncology Diagnosis and therapy Lung Cancer. 2007; 5: 62-80.
60. Bunyaviroch T, Coleman E, PET Evaluation of Lung cancer, *The Journal of Nuclear Medicine*. 2006; 47: 451-469.
61. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer, *American Journal Of Roentgenology* 2000; 175: 245-249.
62. Fischer BM, Mortensen J, The future in diagnosis and staging of lung cancer: positron emission tomography, *Respiration* 2006; 73: 267-276.
63. Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP, Hartman TE, Swensen SJ, Lowe VJ, Characterization of the solitary pulmonary nodule: F 18-FDG PET versus nodule- enhancement CT, *American Journal Of Roentgenology* 2006; 187: 1361-1367.
64. Higashi K, Ueda Y, Yagishita, FDG PET measurement of the proliferative potential of non-small cell lung cancer, *Journal of Nuclear Medicine* 2000; 41: 85-92.
65. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDH and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer, *Annals of Surgery* 1999; 220: 286-291.
66. Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K. Likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodule, *Chest* 1997; 112: 416-422.

67. Herder GJ, Golding RP, Gobar L, The performance of F-18 PET in small solitary nodules, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2004; 31: 1231-1236.
68. Lowe VJ, Fletcher JW. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules, *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 1075-1084.
69. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T. Differential diagnosis of lung tumors with positron emission tomography; a prospective study, *Journal of Nuclear Medicine* 1990; 31: 1927-1932.
70. Salathe M, Soler M, Bollinger CT. Transbronchial needle aspiration in routine fiberoptic bronchoscopy, *Respiration*, Vol.59, s:5-8.
71. Wang KP, Kelly SJ, Britt JE. Percutaneous needle aspiration biopsy of chest lesion. New instrument and new technique, *Chest* 1988; 93: 993-997.
72. Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized uptake values on integrated FDG- PET/CT is useful in differentiating benign from malignant palmonary nodules, *Annals of Thoracic Surgery* 2006; 82: 1016-1020.
73. Lillington GA, Caskey CI. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. *Clin Chest Med* 1993; 14: 111-118.
74. Rubins JF, Bloomfield Rubins H. Temoral trends in the prevalence of malignancy in resected pulmonary lesions. *Chest* 1996; 109: 100-103.
75. Coppage L, Shaw C, Curtis AM. Metastatic disease to the chest in patient with extrathoracic malignancy. *J. Thorac Imaging* 1987; 2: 27-37.
76. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger- Juttner J, et al. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1977; 4: 53-58.
77. Taşcı E, Keleş M, Koşar A, Ürek Ş, Kırıl H, Çifçi H, Dudu C, Arman B, Soliter Pulmoner Nodüle Cerrahi Yaklaşım. *Heybeliada Tıp Bülteni* 2003: 9(3).
78. Brudin L, Valind S, Rhodes C, et al. Fluorine-18 deoxyglucose uptake in sarcoidosis measured with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 297-305.

79. Ayesha S Bryant, MSPH, MD, and Robert James Cerfolio, MD, FACS. The Maximum Standardized Uptake Values on Integrated FDG- PET/CT Is Useful in Differentiating Benign From Malignant Pulmonary Nodules. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1016-1020.
80. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. *Radiol Clin North Am.* 2007; 45(1): 21-43.
81. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, et al. CT of pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology* 1986; 160: 319-327.
82. Slosman DO, Spiliopoulos A, Couson F, et al. Satellite PET and lung cancer: A prospective study in surgical patients. *Nucl Med Commun* 1993; 14: 955-961.
83. Hubner KF, Buonocore E, Singh SK, Gould HR, Cotten DW.  
Characterization of chest masses by FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 1995; 20: 293-298.
84. Hickeson M, Yun M, Matthies A, Zhuang H, Adam LE, Lacorte L, Alavi A. Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *European Journal of Nuclear Medicine* 2002; 29: 1639-1647.