

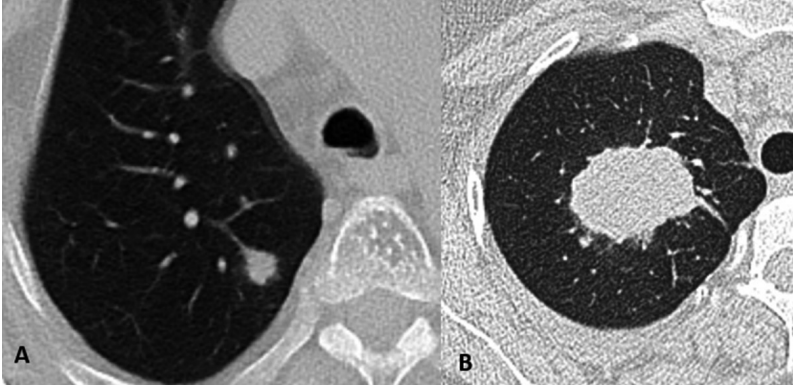
## BÖLÜM 18

### PULMONER NODÜL YÖNETİMİ

Pınar Diydem YILMAZ<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Pulmoner nodülün Fleischner Derneği'nin toraks görüntüleme terimleri sözlüğüne göre tanımı; çapı 3cm'nin altında, az ya da çok iyi sınırlandırılabilir, yaklaşık olarak yuvarlak opasite şeklinde yapılmıştır (1). Çapı 3cm'nin üzerinde olan yuvarlak opasiteler kitle, 3mm'den küçük opasiteler ise mikronodül olarak tanımlanır (Resim 1).

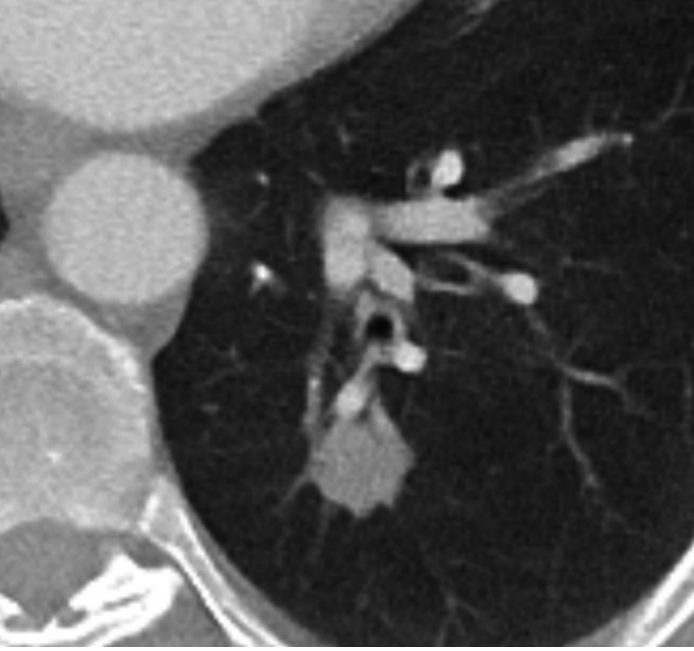


**Resim 1.** A: 67 yaşındaki kadın hastada sağ akciğerde izlenen nodül, B: 45 yaşındaki kadın hastada sağ akciğerde izlenen 3cm'den büyük boyuttaki kitle

Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeindeki atenüasyonlarına göre pulmoner nodüller üç farklı grupta sınıflandırılır.

**Solid nodül:** En sık görülen nodül tipi olup homojen, yumuşak doku dansitesindedir (Resim 2).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı  
pinardidemiyilmaz@hotmail.com



**Resim 2.** Sol akciğerde izlenen homojen yumuşak doku dansitesinde, düzensiz ve spiküle konturlu solid nodül

**Buzlu cam dansitesinde nodül:** Allta yatan bronşiyal ve vasküler yapıları örtmeyen buzlu cam dansitesinde nodüllerdir (Resim 3).



**Resim 3.** 62 yaşındaki erkek hastada, sağ akciğerde görülen buzlu cam dansitesinde nodül

**1.3 Part-solid nodül (PSN):** Hem solid hem de buzlu cam dansitesinde bileşenleri içermektedir (Resim 4).



**Resim 4.** 80 yaşındaki erkek hastada sağ akciğerde izlenen hem solid hem de buzlu cam dansitesinde bileşenleri bulunan part – solid nodül, patolojisi adenokarsinom

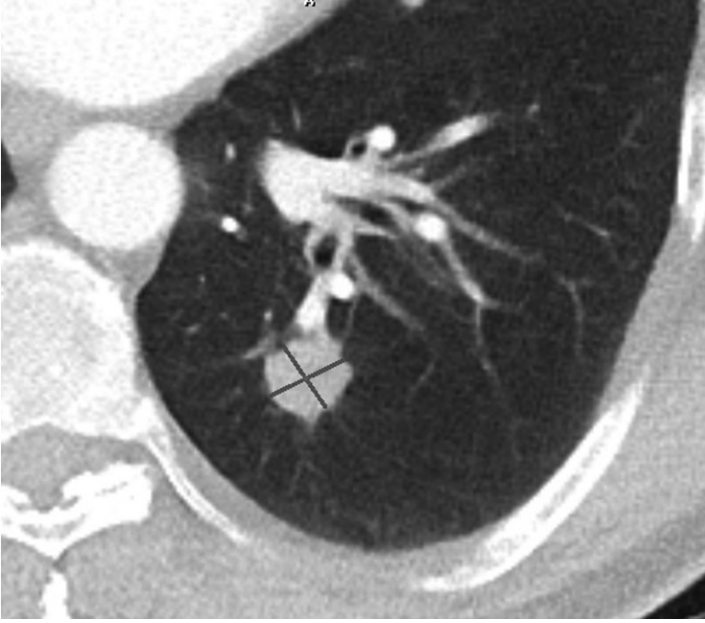
1.2 ve 1.3 teki nodüller sub-solid nodüller başlığı altında değerlendirilebilir.

Akciğer nodülleri soliter ya da multipl olabilir. Bir nodülün soliter olarak tanımlanabilmesi için atelektazi, hiler genişleme ve plevral efüzyon bulgularının eşlik etmemesi ve nodülün normal akciğer parankimi ile çevrili olması gerekmektedir (2).

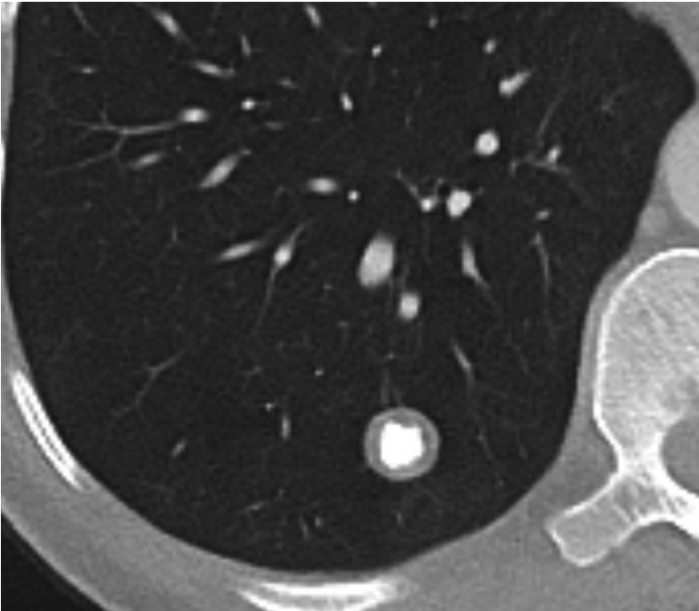
Pulmoner nodülün geniş bir ayırıcı tanı yelpazesi bulunmaktadır (Tablo 1). İlgili semptomlar, nodüllerin sayısı ve görüntüleme özellikleri (yer, şekil, kalsifikasyonların varlığı ve tipi ile spikülasyon veya kavite varlığı) ile nodülün büyüme hızı ayırıcı tanıyı önemli ölçüde daraltabilir hatta spesifik bir antiteye işaret edebilir.

Akciğer grafisinde tek nodülün insidental olarak saptanma oranı %0,09 – 0.2'dir. BT incelemelerde daha sık görülmektedir. Genel olarak soliter pulmoner nodülün (SPN) insidansı %8-51 olarak bildirilmiştir (3,4). Sigara içenlerde akciğer kanseri için yapılan BT taramalarına yönelik bir çalışmada başlangıç görüntülemelerde hastaların %13'ünde 5mm'den büyük nodüllerin var olduğu bildirilmiştir (5).

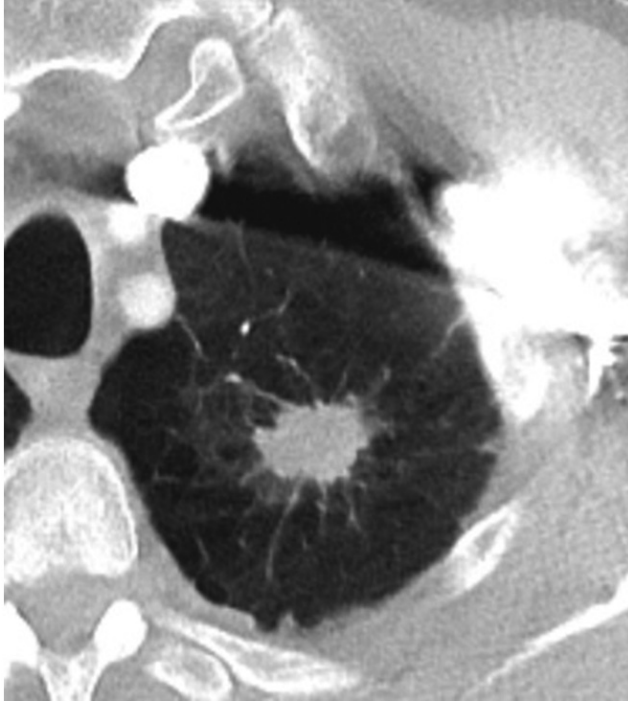
Bir SPN'nin tespitinden sonraki ilk adım, nedenini belirlemek ve onu radyolojik özellikler açısından benign, şüpheli ya da malign olarak karakterize etmektir.



**Resim 5.** Boyut ölçümü; tek planda yapılan ölçümlerde alınan iki boyutun ortalaması alınarak en yakın tam sayıya yuvarlanır.  $(15+14):2= 14.5\text{mm}$ , ortalama çap: 15mm olarak belirtilir



**Resim 6.** Santral, popcorn kalsifikasyon içeren nodül



**Resim 7.** 67 yaşındaki erkek hastada düzensiz, spiküle kontur gibi malign etiyojiji düşündüren bulgular içeren nodül

## **SOLİTER PULMONER NODÜLDE MALİGNİTE RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ**

SPN'lerde malignite olasılığını tahmin etmek amacıyla çeşitli matematiksel modeller formüle edilmiştir. Bu modeller temel olarak; hastanın yaşı, sigara içme alışkanlığı, primer kanser hikayesi varlığı, nodülün morfolojisi ve yerine dayanmaktadır. Mayo Clinic modeli, ekstratorasik kanser geçmişi, nodülün spiküle kontur morfolojisi, mevcut veya geçmişteki sigara kullanımı, üst akciğerdeki yerleşimi, artan nodül çapına ve hasta yaşına dayanmaktadır (6).

### **Sigara**

Sigara akciğer kanseri için majör risk faktörüdür, kansere bağlı ölümlerin %85 inden sorumludur (7). Sigara içen erkeklerde akciğer kanseri riski, sigara içmeyenlere göre 10 kat, ağır içicilerde ise 15-35 kat daha fazladır (8). Sigara ve akciğer kanseri riski arasındaki ilişkinin doza bağımlı olduğu uzun zamandır bilinen bir gerçektir (9). Risk, günlük tüketilen tütün miktarı ve aktif sigara içme süresi ile artmaktadır (10).

Elektronik sigaraların piyasaya sürülmesi özellikle genç popülasyonlarda sigara içme alışkanlıklarında değişikliğe neden olmuştur. Elektronik sigaraların potansiyel zararları büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu konuyu ele alan epidemiyolojik çalışmalar henüz bulunmamakla birlikte akciğer kanserojenlerine maruz kalma ile ilişkili olduğunu ve in vitro ve in vivo olarak DNA hasarına neden olabileceğini gösteren deneysel veriler mevcuttur (11).

## **Yaş**

Akciğer nodülü olan hastalarda ileri yaşın malignite olasılığının artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Akciğer kanseri de dahil olmak üzere tüm kanserlerin yarısından fazlası 70 yaş üzerinde görülmektedir (13).

## **Mesleki kanserojen maruziyeti**

Akciğer nodülü olan hastanın ilk değerlendirmesinde mutlaka mevcut ve geçmiş mesleklerin ayrıntılı bir öyküsü alınmalıdır. Akciğer kanseri ile ilişkili tozlar, metaller ve dumanlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Sigara içiciliği sinerjik olarak hareket ederek akciğer kanseri riskini daha da artırır (14,15).

## **Akciğer kanseri hikayesi**

Akciğer kanseri hikayesi olanlarda ikinci primer akciğer kanseri riski yüksektir. Cerrahi rezeksiyon yapılmış Evre 1 küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastaları ile yapılan bir çalışmada, ikinci bir akciğer kanseri insidansı rezeksiyondan sonraki ilk bir yılda yedi kat yüksek bulunmuştur, rezeksiyondan sonraki 10 yılda ise dört kat yüksek kalmıştır (16, 17).

Baş-boyun skuamöz hücreli karsinomu, mesane veya pankreas kanseri gibi sigarayla ilişkili diğer maligniteleri olan hastalar senkron veya metakron primer akciğer kanseri için yüksek risk taşımaktadır (18). Hodgkin hastalığı hikayesi olanlarda en sık görülen ikinci solid tümör akciğer kanseridir, non Hodgkin lenfoma hikayesi olanlarda da artmış risk bulunmaktadır. Lenfoma tedavisi için kullanılan alkilleyici ajanlar, radyoterapi ve kemoterapi akciğer kanseri gelişiminden sorumlu tutulmuştur (19-21).

## **Aile hikayesi**

Birinci derece akrabalarında akciğer kanseri olan bireylerde risk iki kat artmıştır (22).

## **Komorbid kronik akciğer hastalığı**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile akciğer kanseri arasında, altta yatan sigara içiciliği dışında güçlü ve bağımsız bir ilişki olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (23,24).

Akciğer kanseri idiyopatik pulmoner fibrozisin (IPF) önemli bir komorbiditesi olarak benimsenmiştir, bu hasta grubunda tahmini prevalans yaklaşık %10'dur. Sigara içmek IPF ve akciğer kanseri için ortak bir risk faktörü olsa da pulmoner fibrozisin nedeni bilinmeyen mekanizmalar yoluyla kendi başına karsinojenezi desteklediği düşünülmektedir (25,26).

## **SOLİTER PULMONER NODÜLDEKİ MORFOLOJİK KRİTERLER**

Akciğer nodülü olan hastalara yaklaşımda risk faktörü belirlemeden sonraki basamak radyolojik değerlendirmedir. Nodülün boyutu, büyüme hızı temel parametrelerdir. Diğer görüntüleme özellikleri ise benign – malign etiyolojinin belirleyicileri olarak tanımlanmıştır.

### **Nodül boyutu**

Nodül boyutu ve malignite olasılığı arasında güçlü bir ilişki bulunmakta olup nodülün yönetiminde temel faktörlerden biridir (27). Boyut ölçümü; parankim penceresinden, en fazla 1.5mm kesit kalındığında elde edilmiş görüntülerden yapılır. Tek boyut alınacaksa üç plandaki en büyük boyut ya da tek planda alınan iki boyutun ortalaması alınarak en yakın tam sayıya yuvarlanır (Resim 5). Yüksek riskli hastalarda akciğer kanseri tarama çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak en son kılavuzlarda, çapı 6mm'nin altında nodüllerin düşük kanser riski (<%1) olduğu kabul edilmiştir (28). Diğer bir eşik değer ise 8mm olup NELSON denemesinden elde edilen veriler kullanılarak, 8 mm'den küçük (ve 5 mm'den büyük) nodüllerde yaklaşık %1, 8 mm'den büyük solid nodüller için %9,7 olan yüksek bir akciğer kanseri olasılığı tahmin edilmektedir (29).

### **Nodülün büyüme hızı**

Tümörlerin büyüme hızı, morfolojik ve histolojik bulgularına göre değişmektedir. Pratik uygulamalarda lineer ölçümler yaygın olarak kullanılsa da volümetrik ölçümler nodül büyümesini değerlendirmede daha üstün duyarlılığa sahiptir. Hacimsel nodül ölçümü için etkin ve doğrulanmış yazılımlar kullanıma girmiş ve giderek yaygınlaşmaktadır (30, 31). Solid nodüllerin hacim olarak iki katına çıkma süresi 100-400 gündür. Hacim olarak iki katına çıkma, çapta %26'lık bir artışa karşılık gelmektedir. Subsolid nodüller için boyutun iki katına çıkma süresi solid nodüllere kıyasla uzamış olup yaklaşık 3-5 yıldır.

### **Nodülde benign etyolojiyi düşündüren bulgular**

#### ***Perifissüral nodüller***

Bu nodüller fissür veya plavra ile temas halindeki solid nodüllerdir çoğunlukla intrapulmoner lenf nodlarına işaret eder. Benign oldukları kabul edilir (32,33).

Tarama çalışmalarında bu nodüllere sahip hiçbir hastada uzun dönemde kanser gelişmediği gösterilmiştir (34). Bu nedenle, British Thoracic Society (BTS) kılavuzları küçük (<10 mm), homojen, iyi sınırlı perifissural ve subplevral nodüllerin daha fazla araştırılmasını önermemektedir (35). Öte yandan Fleischner Derneği kılavuzları, perifissural veya subplevral yerleşimin tek başına benign etyolojiyi göstermediğini, morfolojik özelliklerin (spikülasyon, fissürde yer değiştirme gibi) ve klinik risk faktörlerinin de dikkate alınması gerektiğini belirtmektedir (27).

### **Kalsifikasyon**

Kalsifiye akciğer nodülleri genellikle malign olarak kabul edilmez (Resim 6). Bununla birlikte bir çalışmada, akciğer kanseri vakalarının %10'unda kalsifikasyon mevcut olduğu bildirilmiştir (36). Diffüz, santral, lamine ve popcorn kalsifikasyonlar benign etyolojiyi düşündürür ve karşılaşıldığında takibe gerek yoktur (35). Punktat, eksantrik ve amorf kalsifikasyon varlığı ise malignite olasılığını ortadan kaldırmayan belirsiz paternler olarak kabul edilir.

### **Yağ atenüasyonu**

Pulmoner nodülde yağ dansitesi varlığı hamartom için tanısal bulgu olup akciğer kanserini dışlamamızı sağlar (37).

### **Nodülde malign etyolojiyi düşündüren diğer bulgular**

Nodülün düzensiz sınırlı, spiküle konturlu olması akciğer kanseri olasılığını artıran bir bulgudur (38). Üst lob yerleşimi, plevral indentasyon, vasküler konverjans ve hava bronkogramı da maligniteyi düşündüren (Resim 7) diğer bulgular arasındadır (38,39).

## **4. PULMONER NODÜL YÖNETİMİ**

İnsidental olarak saptanan pulmoner nodül için nodülün boyutu, klinik olarak öngörülen malignite riski, hasta tercihi ve genel sağlık durumu göz önünde bulundurularak aşağıda sıralandığı gibi yönetim yapılabilir.

- a. Başka bir işlem yapılmaması
- b. Nodül boyutu ve klinik riske göre belirli aralıklarla BT takibi
- c. PET/BT ile değerlendirme
- d. BT eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gibi cerrahi olmayan doku tanısı
- e. Eksizyonel biyopsi (lobektomi ya da sublobar eksizyon)
- f. Stereotaktik vücut radyasyon tedavisi (SBRT) veya radyofrekans ablasyon tedavisi
- g. Yukarıdakilerin kombinasyonu



Nodülün boyutu, dansitesine göre belirlenmiş Fleischner derneğinin yayınladığı erişkinlerde saptanan insidental nodül yönetimine ait kılavuz Tablo 3'de özetlenmiştir.

### **Küçük nodüller (<5 veya 6mm)**

Çok düşük malignite riski olup genellikle ileri değerlendirmeye gerek duyulmaz. Kılavuzlarda küçük nodül tanımında farklılıklar vardır. Fleischner derneğine göre çapı 6mm'nin altındaki (hacmi <100 mm<sup>3</sup>) nodüller; BTS kılavuzuna göre ise <5mm veya <80 mm<sup>3</sup> nodüller küçük nodül tanımına girmektedir (27, 29, 35).

### **İntermediate (ara boyutlu) solid nodüller (<8mm)**

Çapı 8mm'nin altında olan solid nodüller için BT takibi önerilir (27,35). Tarama verilerine göre tahmini kanser riski %0,5-2 olarak bildirilmiştir (38). Bu hastalarda tek nodül için 6-12 ay, multipl nodül için 3-6 ay sonra ilk takip BT, devamında 18-24 ay sonra ikinci BT inceleme yapılır (27). İki yıllık takipte nodül boyutu değişmiyorsa benign olarak kabul edilir.

### **Büyük solid nodüller (≥8mm)**

Çapı 8mm ve üstünde olan solid nodüllerin malignite riski yaklaşık %2 olup yakın takip gerektirmektedir. Bu hastalarda kısa aralıklarla BT takibi, PET/BT ile değerlendirme, İİAB ya da cerrahi eksizyon gibi seçenekler uygulanabilir. (27). Multipl solid nodülü olan hastalarda yönetim 8mm'i aşan ya da en büyük olmasa bile şüpheli (dominant) nodüle göre yapılır. Bu hastalarda akciğer metastazı en endişe verici senaryo olup alt akciğer alanlarında ve periferik yerleşim gösteren değişik boyutlu nodüllerin var olduğu durumlarda dikkat edilmesi gerekir (40). PET/ BT bu durumlarda yardımcı olabilir (12).

### **Büyük subsolid nodüller (≥5 veya 6mm)**

Buzlu cam dansitesinde ve part – solid nodüllere solid nodüllerden daha az rastlanmaktadır. Subsolid nodüller yavaş büyüyen tümörler olan akciğer adenokarsinomu spektrumu ile ilişkilidir. Adenokarsinoma in situ, minimal invaziv adenokarsinom ve lepidik-predominant inaziv adenokarsinom bu spektrum içerisinde yer alır. İki büyük tarama verilerine göre tespit edilmiş tüm nodüller içerisinde buzlu cam dansitesinde nodüllerin %15,8 ile %9,3, part solid nodüllerin ise %4,3 ve %0,9 oranında görüldüğü bildirilmiştir (38). Aynı çalışmada part solid nodüllerin solid olanlara kıyasla daha fazla malignite riski taşıdığını gösterilmiştir. Ayrıca başlangıçta buzlu cam dansitesinde olan bir nodülde solid komponent gelişmesi de invaziv karsinom için yüksek risk belirteçidir (41,42). Subsolid nodülün büyüklüğü adenokarsinom gelişimi ve invazivlik derecesi ile bağlantılıdır (43). Çapı 10mm'nin üzerinde olan özellikle >15mm olan subsolid nodüllerin malig-

nite olasılığı belirgin artmıştır (44). Hava habbecikleri içeren, hava bronkogramı olan, spiküle konturlu, plevral çekintilere neden olan nodüllerde risk artmıştır. Yavaş büyüdükleri için bu nodüllerde 2 yıllık zaman dilimin ötesine uzanan takipler gerekmektedir. Bu nodüller için PET/ BT ve İİAB' nin duyarlılığı düşüktür. Bunlara dayanarak çapı 6mm ve üstünde olan tüm subsolid nodüllerde kısa aralıklarla BT takip önerilmektedir. Boyutu değişmeyen buzlu cam dansitesinde nodüller ve küçük part-solid nodüllerde 5 yıl takip, çapı değişmeyen >8mm ve solid komponenti  $\geq 6$ mm olan part solid nodüller için eğer solid komponent  $\geq 8$ mm ise PET/BT diğer durumlarda ise İİAB veya cerrahi eksizyon önerilir. BTS tarafından subsolid nodüller için farklı yaklaşımlar önerilmiştir (35).

Multipl subsolid nodüllerden az birinin çapı  $\geq 6$ mm ise 3-6 ay sonra BT takibi önerilir, nodül yönetimi en kuşkulu nodüle göre yapılır. Ayırıcı tanıda infektif ve inflamatuvar nedenler düşünülmeli ve multipl primer adenokarsinom olabileceği de akılda tutulmalıdır.

## **TARTIŞMA**

Semptomu olmayan bireylerde insidental olarak saptanan nodüllerin yönetiminde; hastaya verilebilecek olası hasarı önlemek, benign nodüller için gereksiz invaziv yöntemlerden kaçınmak ve malign nodüller için erken tanıya ulaşabilmek arasındaki dengeyi sağlamak önemlidir. Bu her zaman kolay olmamaktadır. Tüm kılavuzlar öncelikle var olan nodülün BT özelliklerini tanımlamayı ve hastanın klinik olarak akciğer kanseri riskini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra BT ile boyut, atenüasyon, morfolojik kriterler dikkate alınarak algortimaller takip edilir. Böylece nodül için gereksiz invaziv prosedürleri uygulamayı en aza indirerek benign ve malign ayırımı yapılmaya ve akciğer kanseri erken tanısı sağlanmaya çalışılır.

**Tablo 1: Pulmoner nodülde ayırıcı tanı**

**1. Neoplaziler**

**1.1 Malign**

Bronkojenik akciğer kanseri

Lenfoma

Karsinoid tümör

Sarkom

Metastaz

**1.2 Benign**

Hamartom

Kondroma

Lipom

Respiratuar papillomatozis

Akciğere benign metastaz yapan leiomyom (BML)

**2. Enfeksiyonlar**

Mikobakteriler ve Funguslar

Round pnömoni

Akciğer apsesi

Septik emboli

Nocardia, Kist hidatik ve Q ateşi

**3. İnflamatuvar hastalıklar**

Romatoid artrit

Wegener granulomatozis

Sarkoidoz

Organize pnömoni

Lenfoid granulomatozis

**4. Konjenital anomaliler**

Arteriovenöz malformasyon

Bronkojenik kist

Sekestrasyon

Bronşial atrezi – bronkosel

**5. Diğer**

Round atelektazi

Fibrozis

İnflamatuvar psödötümör

Amiloidoz

Lipoid pnömoni

**Tablo 2: Akciğer karsinogenetik mesleki ajanlar**

Asbest	Arsenik	Kadmiyum	Radon	Berilyum
Silika	Kurum	Nikel	Krom	Dizel dumanı

Tablo 3: Fleischner derneğinin yayınladığı kılavuza göre erişkinlerde saptanan insidental nodül yönetimi

**A. Solid Tek Nodül:**

Boyut				
Risk	<6mm(<100 mm <sup>3</sup> )	6-8mm(100-250 mm <sup>3</sup> )	>8mm(>250 mm <sup>3</sup> )	
Düşük risk	Takipe gerek yok	6-12. ayda BT, sonrasında 18-24. ayda BT düşünülür	3.ayda BT/ PET BT/ doku örnekleme düşünülür	*Yönetim en şüpheli nodüle göre yapılır
Yüksek risk	Tercihen 12. ayda BT	6-12. ayda BT, sonrasında 18-24. ayda BT	3.ayda BT/ PET BT/ doku örnekleme düşünülür	* Yönetim en şüpheli nodüle göre yapılır

**B. Multiple Solid Nodül**

Boyut				
Risk	<6mm(<100 mm <sup>3</sup> )	6-8mm(100-250 mm <sup>3</sup> )	>8mm(>250 mm <sup>3</sup> )	
Düşük risk	Takipe gerek yok	3-6. ayda BT, sonrasında 18-24. ayda BT düşünülür	3-6. ayda BT, sonrasında 18-24. ayda BT düşünülür	*Düşük riskli grupta <6mm nodül için takibe gerek yok
Yüksek risk	Tercihen 12. ayda BT	3-6. ayda BT, sonrasında 18-24. ayda BT	3-6. ayda BT, sonrasında 18-24. ayda BT	*Yüksek riskli grupta <6mm nodül şüpheli morfolojide ve/ veya üst lob yerleşimli ise 12. Ayda BT takibi önerilir

### C. Tek Subsolid Nodül

Dansite	<6mm (<100 mm <sup>3</sup> )	≤6mm (>100 mm <sup>3</sup> )	
Buzlu cam dansite- sinde nodül	Takipe gerek yok	6-12. ayda BT ile sebat edip etmediğine bakılır, sonrasında 5 yıl boyunca 2yıl aralıklarla BT	*2-4. yılda BTde solid komponent gelişir ya da nodül büyürse rezeksiyon önerilir
Part-solid nodül	Takibe gerek yok	3-6. ayda BT ile sebat edip etmediğine bakılır, değişik- lik yok ve solid komponent <6 mm ise 5 yıl boyunca yıllık BT takibi	

### D. Multiple Subsolid nodül

<6mm(<100 mm <sup>3</sup> )	≤6mm(>100 mm <sup>3</sup> )	
3-6.ayda BT, stabil ise 2. ve 4. yılda BT	3-6. ayda BT, yönetim en şüpheli nodüle göre yapılır	*<6mm multiple buzlu cam dansitesinde nodül sıklıkla benign olup yüksek riskli grupta 2. ve 4. yılda BT önerilir

## SONUÇ

Günlük klinik uygulamalarda artan Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemele-ri ile birlikte insidental pulmoner nodül saptanma sıklığı artmıştır. Bu nodüllerin nasıl yönetileceğine karar vermek çok önemlidir, çünkü birçoğu benign olup başka bir işlem gerektirmeyebilir, ancak diğerleri erken evre akciğer kanserini temsil edebilir ve hızlı tanı ile tedavi gerektirebilir. Pulmoner nodüllerin doku tanısında bronkoskopi veya transtorasik aspirasyon veya biyopsi gibi nispeten minimal invaziv yöntemler yanı sıra torasik cerrahi gibi daha invaziv yöntemler yer almaktadır. Bu yöntemler hasta için endişe verici olabilmektedir. Maliyet de dikkate alındığında nodüllerin tanımı, takip ve tedavi algoritmalarını içeren yönetim oldukça önemli hale gelmektedir. Solid nodüllerin yönetimi için Fleischner Topluluğu 2005 yılında bir kılavuz, 2013 yılında ise subsolid nodüller için ayrı bir

kılavuz yayınladı. O zamandan beri yeni bilgiler eşliğinde kılavuzda revizyonlar yapılarak nodül yönetimi için güncel algoritmalar geliştirildi. Bu algoritmalar risk sınıflaması, aralıklı görüntüleme ve biyopsi ya da cerrahiye içine alan doku tanısı elde etmeye kadar değişen nodül yönetiminde kritik öneme sahiptir.

## KAYNAKLAR

1. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008; 246: 697 –722. doi: 10.1148/radiol.2462070712.
2. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med*. 2003;348:2535–42. doi: 10.1191/1358863x04vm552xx.
3. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology*. 2003;226:756–61. doi: 10.1148/radiol.2263020036.
4. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, et al. Writing Committee, Lung Screening Study Research Group. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest*. 2004;12:114–21. doi: 10.1378/chest.126.1.114.
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. doi: 10.1056/NEJMoa060476.
6. Revel MP, Lefort C, Bissery A, et al. Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. *Radiology*. 2004;231:459–66. doi: 10.1148/radiol.2312030241.
7. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al. Lung cancer screening, version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:412–41. doi: 10.6004/jnccn.2018.0020.
8. Guyatt GH, Newhouse MT. Are active and passive smoking harmful? Determination causation. *Chest*. 1985;88:445–1. doi: 10.1378/chest.88.3.445.
9. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J*. 1950;2:739–48. doi: 10.1136/bmj.2.4682.739.
10. Flanders WD, Lally CA, Zhu BP, et al. Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption: Results from cancer prevention study II. *Cancer Res*. 2003;63:6556–62.
11. Lee HW, Park SH, Weng MW, et al. E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:E1560–9. doi: 10.1073/pnas.1718185115.
12. Gould MK, Ananth L, Barnett PG Veterans Affairs SNAP Cooperative Study Group. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest*. 2007;131:383–8. doi: 10.1378/chest.06-1261.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5–29. doi: 10.3322/caac.21254.
14. Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, et al. Additive synergism between asbestos and smoking in lung cancer risk: A Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0135798. doi: 10.1371/journal.pone.0135798.
15. Liu Y, Steenland K, Rong Y, et al. Exposure-response analysis and risk assessment for lung cancer in relationship to silica exposure: A 44-year cohort study of 34,018 workers. *Am J Epidemiol*. 2013;178:1424–33. doi: 10.1093/aje/kwt139.
16. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1335–45. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182582a79.
17. Surapaneni R, Singh P, Rajagopalan K, et al. Stage I lung cancer survivorship: Risk of second malignancies and need for individualized care plan. *J Thorac Oncol*. 2012;7:1252–6.
18. Milano MT, Peterson CR, Zhang H, et al. Second primary lung cancer after head and neck squamous cell cancer: Population-based study of risk factors. *Head Neck*. 2012;34:1782–8. doi: 10.1002/hed.22006.

19. Hoppe RT. Hodgkin's disease: Complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol.* 1997;8(Suppl 1):115–8.
20. Lorigan P, Radford J, Howell A, et al. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: A systematic review. *Lancet Oncol.* 2005;6:773–9. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70387-9.
21. Pirani M, Marcheselli R, Marcheselli L, et al. Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors: A meta-analysis. *Ann Oncol.* 2011;22:1845–58. doi: 10.1093/annonc/mdq697.
22. Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, et al. Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: Data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Chest.* 2006; 130 : 968 –75. doi: 10.1378/chest.130.4.968.
23. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:738–44. doi: 10.1164/rccm.200803-435OC.
24. Henschke CI, Yip R, Boffetta P, et al. CT screening for lung cancer: Importance of emphysema for never smokers and smokers. *Lung Cancer.* 2015; 88:42–7. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.01.014
25. Raghu G, Amatto VC, Behr J, et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: A systematic literature review. *Eur Respir J.* 2015;46:1113–30. doi: 10.1183/13993003.02316-2014.
26. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: A clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21:626–33. doi: 10.1097/MCP.0000000000000217.
27. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017;284:228–43. doi: 10.1148/radiol.2017161659.
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 2.2019. 2018. Nov 21, [Last accessed on 2018 Dec 12]. Available from: <https://www.nccn.org/>
29. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: A prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol.* 2014;15:1332–41. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70389-4
30. Heuvelmans MA, Oudkerk M, de Bock GH, et al. Optimisation of volume-doubling time cutoff for fast-growing lung nodules in CT lung cancer screening reduces false-positive referrals. *Eur Radiol* 2013;23(7):1836–1845. doi: 10.1007/s00330-013-2799-9.
31. Mehta HJ, Ravenel JG, Shaftman SR, et al. The utility of nodule volume in the context of malignancy prediction for small pulmonary nodules. *Chest* 2014;145(3):464–472. doi: 10.1378/chest.13-0708.
32. De Hoop B, van Ginneken B, Gietema H, et al. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: Rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology.* 2012;265:611–6. doi: 10.1148/radiol.12112351.
33. Wang CW, Teng YH, Huang CC, et al. Intrapulmonary lymph nodes: Computed tomography findings with histopathologic correlations. *Clin Imaging.* 2013;37: 487–92. doi: 10.1016/j.clinimag.2012.09.010.
34. Ahn MI, Gleeson TG, Chan IH, et al. Perifissural nodules seen at CT screening for lung cancer. *Radiology.* 2010;254:949–56. doi: 10.1148/radiol.09090031.
35. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax.* 2015;70(Suppl 2):ii1–54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168.
36. Grewal RG, Austin JH. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr.* 1994;18:867–71. doi: 10.1097/00004728-199411000-00004.
37. Truong MT, Ko JP, Rossi SE , et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics.* 2014;34:1658–79. doi: 10.1148/rg.346130092.
38. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules

- detected on first screening CT. *N Engl J Med.* 2013;369:910–9. doi: 10.1056/NEJMoa1214726.
39. 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;157:849–55.
  40. Herold CJ, Bankier AA, Fleischmann D. Lung metastases. *Eur Radiol.* 1996;6:596–606. doi: 10.1007/BF00187656.
  41. Lee KH, Goo JM, Park SJ, et al. Correlation between the size of the solid component on thin-section CT and the invasive component on pathology in small lung adenocarcinomas manifesting as ground-glass nodules. *J Thorac Oncol.* 2014;9:74–82. doi: 10.1097/JTO.000000000000019.
  42. Cohen JG, Reymond E, Lederlin M, et al. Differentiating pre – And minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solid nodules in caucasian patients. *Eur J Radiol.* 2015;84:738–44. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.12.031.
  43. Detterbeck FC, Homer RJ. Approach to the ground-glass nodule. *Clin Chest Med.* 2011;32:799–810. doi: 10.1016/j.ccm.2011.08.002.
  44. Cho J, Ko SJ, Kim SJ, et al. Surgical resection of nodular ground-glass opacities without percutaneous needle aspiration or biopsy. *BMC Cancer.* 2014;14:838. doi.org/10.1186/1471-2407-14-838