T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SOLİTER PULMONER NODÜLLERDE MALİGNİTE RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kaan KAVZOĞLU

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2024

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SOLİTER PULMONER NODÜLLERDE MALİGNİTE RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kaan KAVZOĞLU

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Güntülü AK

ESKİŞEHİR
2024

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Soliter Pulmoner Nodüllerde Malignite Riskinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 04 Ekim 2022 tarihli 33 numaralı karar ile onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Kaan KAVZOĞLU

Tarih:

İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Kaan KAVZOĞLU'na ait "Soliter Pulmoner Nodüllerde Malignite Riskinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:……..

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Güntülü AK Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr. Muzaffer METİNTAŞ Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr. Hüseyin YILDIRIM Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …../…../……
Tarih ve ……/…. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tezimin hazırlanmasında gece gündüz demeden yardımlarını esirgemeyen, kendisiyle çalışmaktan gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Güntülü AK'a şükranlarımı sunar; bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ'a, Prof. Dr. M. Sinan ERGİNEL'e, Prof. Dr. Emel KURT'a, Prof. Dr. Füsun ALATAŞ'a, Prof. Dr. Hüseyin YILDIRIM'a ve Doç. Dr. Şenay YILMAZ'a teşekkür ederim. Tezimin istatistik, analiz ve yazım sürecinde destek ve emekleri için, halk sağlığı bölümünden sayın hocam Prof. Dr. Selma METİNTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım. Sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma bu uzun süreçte destekleri için çok teşekkür ederim. Son olarak, daima yanımda olan, bana her konuda destek çıkan canım aileme ve motivasyon kaynağım sevgili eşime çok teşekkür ederim.

ÖZET

Kavzoğlu, K. Soliter Pulmoner Nodüllerde Malignite Riskinin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2024. Soliter pulmoner nodül sık karşılaşılan önemli bir klinik sorundur. Malign-benign ayırımının doğru bir şekilde yapılması erken evre akciğer kanserinin etkin tedavisinin yanında benign lezyonlara gereksiz müdahalenin oluşturabileceği potansiyel sorunların da önlenmesini sağlar. Bu çalışmanın amacı rastlantısal olarak soliter pulmoner nodül saptanan ve histopatolojilik tanısı kesin olan hastalarda malign nodül olmayı öngören değişkenlerin belirlenmesidir. Çalışmamıza 1 Ocak 2010 – 30 Haziran 2023 tarihleri arasında kesin histopatolojik tanıya ulaşılan 229 hasta dahil edildi. Yaş, cinsiyet, sigara, mesleksel risk, asbest maruziyeti, akciğer hastalığı, özgeçmiş ve ailede kanser öyküsü, nodülün boyutu, yerleşimi, kenar özelliği, yoğunluğu, kavitasyon, kalsifikasyon, yağ içeriği, tomografide amfizem olup olmadığı ve SUVmax değeri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen 229 hastanın yaş ortalamaları 61.69±10.64 (20-88) yıl idi, 165 hasta erkek, 64 hasta kadındı. Hastaların 44'ünde benign, 185'inde malign nodül tespit edildi. Tek değişkenli analizde ileri yaş (<0.001), akciğer akciğer hastalığı olan (p=0.030), nodül çapı> 2 cm (p=0.001), spiküle(p=0.001) ve lobüle (p=0.019) kenar özelliği, SUVmax değeri ≥3.96 nodülü (p<0.001) ve BT'de amfizem bulgusu olan (p=0.050) hastalarda malign nodül görülme oranı daha yüksekti. Kalsifikasyon (p<0.001) ve yağ (p=0.007) içeren nodül ile fissürle bağlantılı nodülü (p=0.011) olan hastalarda ise benign nodül olma oranı daha yüksekti. Çok değişkenli regresyon analizi sonucunda yaşın ≥ 65 (OR; %95GA: 3.51; 1.31-9.45) yıl ve SUVmax değerinin ≥ 3.96 olması durumunun (4.55; 1.84-11.27) malign SPN'yi öngördüğü, nodülün fissür ile bağlantılı olmasının (0.10; 0.02-0.44) ise benign SPN'yi öngördüğü tespit edildi. Rastlantısal soliter pulmoner nodülün ileri yaştaki hastalarda saptanması ve SUVmax değerinin yüksek olması malignite olasılığını belirleme açısından anlamlı bulunmuştur. Fissürle ilişkili nodüllerin benign olma olasılığı yüksek bulunduğundan takipte izlenmeleri önerilebilir. PET-BT malignite olasılığı olan hastalarda uzak metastazı da dışlayacağından aynı anda tanı ve tedavi şansı için histopatolojik tanı öncesinde elde edilebilir.

Anahtar Kelimeler: soliter pulmoner nodül, akciğer kanseri, benign nodül.

ABSTRACT

Kavzoğlu, K. Evaluation of Malignancy Risk in Solitary Pulmonary Nodules. Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Medical Specialization Thesis, Eskişehir, 2024. Solitary pulmonary nodule (SPN) is a common and significant clinical problem. Accurate differentiation between malignant and benign nodules not only facilitates effective treatment of early-stage lung cancer but also prevents potential issues arising from unnecessary interventions on benign lesions. This study aims to identify variables predicting malignancy in patients with incidentally detected SPNs with confirmed histopathological diagnoses. A total of 229 patients with definitive histopathological diagnoses between January 1, 2010, and June 30, 2023, were included. Recorded variables included age, sex, smoking history, occupational risk, asbestos exposure, lung diseases, personal and family cancer history, nodule size, location, edge characteristics, density, cavitation, calcification, fat content, presence of emphysema on CT, and SUVmax values. The mean age of the 229 patients was 61.69 ± 10.64 years (range 20-88 years), with 165 males and 64 females. Benign nodules were found in 44 patients, while 185 had malignant nodules. Univariate analysis showed that advanced age (<0.001), having lung diseases (p=0.030), nodule diameter> 2 cm (p=0.001), spiculated edge (p=0.001), lobulated edge (p=0.019), SUVmax value ≥3.96 (p<0.001), and presence of emphysema on CT (p=0.050) were significantly associated with malignant nodules. Conversely, nodules with calcification (p<0.001), fat content (p=0.007), or connection with a fissure (p=0.011) were more likely to be benign. Multivariate regression analysis revealed that age ≥ 65 years (OR; 95% CI: 3.51; 1.31-9.45) and SUVmax value ≥ 3.96 (OR; 95% CI: 4.55; 1.84-11.27) were predictive of malignant SPNs, while connection of the nodule with a fissure (OR; 95% CI: 0.10; 0.02-0.44) predicted benign SPNs. The detection of an incidental SPN in older patients and a high SUVmax value were found to be significant indicators of malignancy. Nodules associated with fissures, having a high likelihood of being benign, may be monitored with follow-up imaging. PET-CT can be obtained before histopathological diagnosis to exclude distant metastasis in patients with a suspected malignancy, thereby offering a chance for simultaneous diagnosis and treatment.

Key Words: solitary pulmonary nodule, lung cancer, benign nodule.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Soliter Pulmoner Nodül	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.3. Klinik Özellikler	5
2.1.4. SPN'de Görüntüleme Yöntemleri	18
2.1.5. SPN'de Malignite risk modelleri	22
2.1.6. Soliter Pulmoner Nodüllerin Yönetimi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Popülasyonu	28
3.2. Araştırmaya Alınma Kriterleri	28
3.3. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	28

3.4.Araştırmada Değerlendirilen Parametreler/ Klinik Bulgular 28

3.5. İstatistiksel Analiz 29

4. BULGULAR 31

5. TARTIŞMA 43

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 66

KAYNAKLAR

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCP	American College of Chest Physicians
AUC	Area under the curve (eğri altında kalan alan)
BT	Bilgisayarlı tomografi
DDBT	Düşük doz bilgisayarlı tomografi
EBUS	Endobronşiyal ultrasonografi
FDG	18-floro-2-deoksi-D-glikoz
GA	Güven aralığı
HR	Hazard ratio (düzeltilmiş tehlike oranı)
IARC	International Agency For Research On Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Entegre sınıflandırıcı
IPF	İdiyopatik pulmoner fibrozis
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LR	Likelihood ratio (olabilirlik oranı)
MALT	Mukozaya özgün lenfoid doku
MR	Manyetik rezonans
OR	Odds ratio
P değeri	Olasılık (Probability) değeri
PEComa	Perivasküler epiteloid hücreli tümör
PET	Pozitron emisyon tomografisi
ROC	Receiver operating characteristic
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography

SPN	Soliter pulmoner nodül
SUVmax	Maximum standardized uptake value
TB	Tüberküloz
TTİB	Transtorasik iğne biyopsisi
VA	Veterans Administration
VDT	Volume doubling time

ŞEKİLLER

2.1. Büyüme hızı yavaş olan akciğer adenokarsinomu olgusu.

2.2. Nodüllerin yoğunluk özellikleri.

2.3. Pulmoner nodüllerin kenar özellikleri.

2.4. Soliter pulmoner nodüllerde benign kalsifikasyon özellikleri.

2.5. Soliter pulmoner nodüllerde malign kalsifikasyon özellikleri.

2.6. Soliter pulmoner nodüllerde benign kalsifikasyon özelliklerinin BT görünümü.

2.7. Soliter pulmoner nodüllerde malign kalsifikasyon özelliklerinin BT görünümü.

2.8. Hamartom olgusunda yağ atenüasyonunun BT görünümü.

2.9. Nodülde kavitasyon ve sabun köpüğü özelliklerinin BT görünümü.

2.10. Akciğer kanserinin loblara göre görülme sıklığı.

2.11. Soliter pulmoner nodülün fissür ilişkisi, intrapulmoner lenf nodu olgusu.

2.13. Soliter pulmoner nodüllerin tespitinde PET/BT'nin rolü.

4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre dağılımları.

4.2. Malign soliter pulmoner nodüllerin tanı dağılımı.

4.3. Benign soliter pulmoner nodüllerin tanı dağılımı.

4.4. Malign ve benign soliter pulmoner nodüllerin cinsiyete göre dağılımı.

4.5. Malign ve benign soliter pulmoner nodüllerin boyuta göre dağılımı.

4.6. Malign ve benign soliter pulmoner nodüllerde spikülasyon ve lobülasyon kenar özelliklerinin dağılımı.

4.7. Benign ve malign soliter pulmoner nodülleri ayırmada SUVmax kestirim değerinin ROC eğrisi.

4.8. Soliter pulmoner nodüllerde malign patoloji ayırımı için geliştirilen modelin ROC analizi sonucu.

TABLOLAR

2.1. Soliter pulmoner nodüllerinin ayırıcı tanısı.

2.2. Akciğer kanseri riski taşıdığı bilinen meslekler ve endüstriler.

2.3. Brock Üniversitesi malignite risk tahmin modeli.

2.4. ACCP malignite risk tahmin modeli.

2.5. Fleishner Derneği kılavuzuna göre solid nodüllerin takibi ve yönetimi.

2.6. Fleishner Derneği kılavuzuna göre subsolid ve buzlu cam nodüllerin takibi ve yönetimi.

4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri.

4.2. Benign ve malign soliter pulmoner nodülü olan hastaların demografik ve özgeçmiş özelliklerinin kıyaslanması.

4.3. Benign ve malign soliter pulmoner nodülü olan hastaların radyolojik özelliklerinin kıyaslanması.

4.4. Soliter pulmoner nodüllerin malign veya benign olma olasılığını öngören değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

4.5. Soliter pulmoner nodüllerde malign patoloji ayırımı için geliştirilen modelin geçerlilik ölçütleri.

1.GİRİŞ

Soliter pulmoner nodül (SPN) maksimum çapı 3 cm ve daha küçük olan, akciğer parankimiyle çevrili, tek olan lezyonlardır. SPN'lerin birçoğu benign olmasına rağmen, akciğer kanseri gibi malignitelerin erken evresini temsil edebilecekleri için tanılanması önem arz etmektedir. Benign nedenler arasında granülom, hamartom, organize pnömoni, mantar enfeksiyonu, tüberküloz (TB), kondrom, granülomatoz polianjitis, arteriyovenöz malformasyon, sarkoidoz, hematom, yuvarlak atelektazi ve bronkopulmoner sekestrasyonlar gibi pek çok tanı yer almaktadır (1,2). Malign etiyolojiler ise primer akciğer kanseri ve başka bir organdan metastatik hastalıklar olarak belirtilebilir.

SPN'lerde malignite riskinin belirlenmesinde hastayla ilişkili risk faktörlerinin yanı sıra, radyolojik risk faktörleri de belirleyici olmaktadır. Malign nodüller için hasta ile ilişkili risk faktörleri: ileri yaş, kadın cinsiyet, aktif sigara içiciliği ve uzun sigara içiciliği öyküsü, mesleki maruziyet riski, düşük sosyoekonomik durum, asbest maruziyeti, idiopatik pulmoner fibrozis (İPF), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve TB geçirme gibi bazı akciğer hastalıkları, amfizematöz akciğer varlığı, özgeçmişte malignite varlığı, birinci derece akrabalarda akciğer kanseri öyküsü ve hastanın eşlik eden akciğer dışı ek hastalıkları olarak sıralanabilir (3). Toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de saptanan SPN'lerin bazı radyolojik özellikleri, bize malignite riski ile ilgili ipuçları verebilir. Bu özellikler, nodülün yerleşim yeri, boyutu, kenar özelliği, kalsifikasyonu, iç yapı özellikleri, yağ dansitesi, kavitasyonu, fissür ile ilişkisi, nodül içinde hava bronkogramı bulunması olarak sıralanabilir (4).

Artan sayıda yüksek çözünürlüklü BT kullanımı ve mevcut çalışmalarla birlikte, rastlantısal saptanan SPN'lere daha sık rastlanılmaktadır (5). Bu sebeple SPN'ler tanımlandıktan sonra bu nodüllerin optimal yönetimi, benign karakterdeki nodüller için tetkikler yapılmasını en aza indirirken, malignitelerin erken teşhisini sağlayabilir (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma, yüksek riskli bir popülasyonda toraks BT taramasının uygulanmasıyla, akciğer kanseri kaynaklı ölümlerin yılda 309/100.000'den, 247/100.000'e düştüğünü, mortalitede %20'lik bir azalma olduğunu göstermiştir (7). Potansiyel malignite ve ilerlemiş akciğer

kanserinin kötü prognozu nedeniyle, malign SPN'nin hızlı tanımlanması ve rezeksiyonu çok önemlidir, bu durum örneğin küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (KHDAK)'nın evre-1'inde, 5 yıllık %60-80'lik bir sağ kalım oranına katkıda bulunur (8). Buna karşın SPN'lerin takibi oldukça pahalıdır ve hastalar için psikolojik olarak külfetlidir (9). Bu durum bize SPN'lerde malignite riskini belirlemenin, SPN'nin optimal yönetiminde ne kadar elzem olduğunu göstermektedir. SPN'ler için doğru bir malignite riski analizi, malign nodülleri olan hastalar için erken tanıyı ve uygun tedaviyi sağlarken; benign nodülleri olan hastalar içinse gereksiz müdahalelerin, tetkiklerin ve invaziv prosedürlerden kaynaklanan morbiditenin en aza indirgenmesine olanak sağlayacaktır.

Bu tez çalışmasında 1 Ocak 2010 ile 30 Haziran 2023 tarihleri arasında kliniğimizde rastlantısal olarak saptanan, SPN nedeniyle tetkik edilen ve kesin histopatolojik tanısı konulan hastalarda malign nodül olmayı öngören değişkenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Soliter Pulmoner Nodül

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

SPN, akciğer parankimi ile çevrili, lenfadenopati, atelektazi ile ilişkisi olmayan, plörezinin eşlik etmediği, çapı 3 cm ve daha küçük, tek olan akciğer lezyonları olarak tanımlanmaktadır. Klinikte sık karşılaşılan bir problemdir. Akciğer nodüllerinin yıllık görülme sıklığının 1,57 milyon olduğu tahmin edilmektedir (10). SPN'lerin prevalansı yaşla birlikte artar ve sigara içme, eski enfeksiyonlar, çevresel maruziyetler gibi risk faktörleri ile ilişkilidir (11).

Görüntüleme yöntemlerinin daha fazla kullanılmasıyla birlikte, rastlantısal saptanan SPN'lerle daha sık karşılaşılmaktadır (5). Genel popülasyonda, akciğer grafilerinin %0.1 ila %0.2'sinde ve BT taramalarının %13'ünde tesadüfen SPN bulunur (12) Sigara içme öyküsü veya önceden malign hastalık öyküsü olanlar gibi malignite açısından yüksek risk taşıyan kişilerde, akciğer grafilerinin %9'unda ve düşük doz BT taramalarının %33'ünde SPN saptandığı belirtilmiştir (12). Kalsifiye olmayan akciğer nodüllerinin prevalansı, malignite açısından risk faktörlerinin daha fazla olduğu tarama ve tarama dışı çalışma popülasyonlarında sırasıyla %33 (%17-53) ve %13 (%2-24) olarak rapor edilmiştir (13). 2019 tarihli bir çalışmada, 893 hastada SPN tespit edilmiş ve 5 yıllık takipte, bu hastaların %14.9'unda akciğer kanseri teşhisi konulduğu belirtilmiştir (14).

2.1.2. Etiyoloji

SPN'ler çoğunlukla benign karakterde olmasına karşın, hekimlerde maligniteye dair endişe oluşturmaktadır. Benign tanılar arasında granülom (TB gibi enfeksiyoz, sarkoidoz gibi enfeksiyöz olmayan), hamartom, organize pnömoni, mantar enfeksiyonu (histoplazmoz, koksiodiomikoz gibi), kondrom, granülamatöz polianjitis, arteriyovenöz malformasyon gibi vasküler hadiseler, bronkojenik kist ve bronkopulmoner sekestrasyonlar gibi konjenital nedenler ve yuvarlak atelektazi yer almaktadır (3). Benign etyolojilerde enfeksiyoz granülomlara (%80) ve hamartomlara (%10) sıkça rastlanmaktadır (4).

Malign etiyolojiler arasında ilk sırada akciğerin epitelyal kökenli kanserleri (adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom vb.), nöroendokrin tümörleri (küçük hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom vb.) gibi malign akciğer tümörleri, ikinci sıklıkta başka bir organdan akciğere metastaz yapan tümörler ve daha nadir olarak da akciğerin mezenkimal hücrelerden (sarkom), hematolenfoid hücrelerden köken alan primer tümörleri (MALT lenfoma vb.) yer almaktadır (4)(15). Her etiyolojinin tahmini prevalansı farklı popülasyonlar arasında değişiklik gösterir. Malignite riski yüksek olan sigara içenlerde yapılan tarama çalışmalarında bile saptanan tüm nodüller dikkate alındığında malign nodüllerin sayısı daha azdır. Kanada'da yapılan bir çalışmada 12.029 nodülün yalnızca 144'ü (%1) malign nodül olarak saptanmıştır (16).

Malign etyolojiler arasında en sık akciğer adenokarsinomları (%60), ardından skuamöz hücreli akciğer karsinomları (%20) ve soliter organ metastazları (%10) görülmekte olup, tanı anında genellikle ileri evrede saptanan küçük hücreli akciğer kanserleri ise daha nadir (%4) görülmektedir (17). SPN'lerinin ayırıcı tanısı Tablo 2.1.'de görülmektedir.

Tablo 2.1. Soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısı.

Etiyoloji	**Tanı**
Neoplastik	
Malign	Primer akciğer maligniteleri Soliter organ metastazları
Benign	Hamartom Kondrom Adenom Papillom PEComa
İnflamatuar	
Enfeksiyöz	Granülomatöz enfeksiyonlar (TB vb.) Parazitler (Paragonimus, ekinokok vb.) Mantar enfeksiyonları (Histoplazma, koksiodiomikoz vb.)

Tablo 2.1. ‘’Devamı’’ Soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısı.

	Nokardia Pnömoni Septik emboli
Enfeksiyöz olmayan	Sarkoidoz Romatoid nodül Amiloidoz Granülomatoz polianjitis Bronkosel
Vasküler	Arteriyovenöz malformasyon Pulmoner enfarktüs
Konjenital	Sekestrasyon Bronkojenik kist
Diğer	Psödotümör İntraparankimal lenf nodu Mukus tıkacı Yuvarlak atelektazi Fibromlar

PEComa: Perivasküler epiteloid hücreli tümör; TB: Tüberküloz. ((3,4,15) No’lu kaynaklardan uyarlanmıştır.)

2.1.3. Klinik Özellikler

Hasta ile İlgili Özellikler

Malign nodüller için hasta ile ilişkili risk faktörleri ileri yaş, kadın cinsiyet, aktif sigara içiciliği, uzun süre sigara içiciliği öyküsü, mesleki maruziyet riski, düşük sosyoekonomik durum, asbest maruziyeti, bazı akciğer hastalıkları (İPF, KOAH, TB geçirme öyküsü vb.), amfizematöz akciğer varlığı, özgeçmişte malignite varlığı ve birinci derece akrabalarda akciğer kanseri öyküsü olarak sıralanabilir.

Sigara içimi akciğer kanseri için açık ara en büyük risk faktörüdür ve kansere bağlı ölümlerin %85'inde rol oynar (18). Malign nodüllere dair bilinen en büyük risk faktörlerinin başında gelen sigara ile ilgili yapılan bir çalışmada, ağır sigara içicilerde

yaşam boyu akciğer kanseri riski %30 bulunmuş ve aynı çalışmada akciğer kanseri gelişimindeki en önemli risk faktörü sigara olarak tespit edilmiştir(19). Buna karşılık, başka bir çalışmada hiç sigara içmeyenlerin yaşam boyu riskinin %1'den az olduğu saptanmıştır (20). Başka bir çalışmada, sigara içmeyenlerde düzensiz kenarlı nodüllerin oranı sigara içenlere göre daha düşük bulunmuştur. Ancak, 'yüksek riskli' nodüllerin oranı sigara içmeyenler ve sigara içenler arasında benzer saptanmış olup, sigara içmeyenler ve sigara içenler arasında solid akciğer nodüllerinin BT temelli özelliklerinin büyük ölçüde benzer olduğu ve bu durumun takip önerilerini etkileyebileceği belirtilmiştir (21).

Bilimsel literatür, kadınlarda ve erkeklerde akciğer kanseri riskinin farklı olduğunu göstermektedir (22). Farkın esas nedeni, erkekler ve kadınlar için değişen sigara içme ve tütün alışkanlığı ile ilişkilendirilmiştir (23). Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir; bazıları erkeklerle karşılaştırıldığında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri riskinin daha yüksek olduğunu gösterirken, diğer çalışmalar ya hiçbir fark bulmamış ya da erkekler için daha yüksek bir risk bulmuştur (24). Ayrıca, hiç sigara içmeyenler arasında akciğer kanseri kadınlarda erkeklere göre daha yaygın bulunmuştur; bunun nedeni muhtemelen kadınlar arasında pasif sigara içiciliğinin daha fazla görülmesi ve ayrıca farklı karsinojenik yolaklardır (25). 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada, önceki çalışmalara benzer şekilde kadınlarda, sigara içmeyen popülasyonda SPN saptanma insidansı, erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun, kadınlar için daha yüksek bir pulmoner adenokarsinom insidansına yol açtığı gözlenmiştir (14).

SPN saptanan hastalarda ileri yaş, daha yüksek bir malignite riskine karşılık gelir. Altmış yaşından büyük hastalarda saptanan nodüllerin %50'sinden fazlasının malign olduğu kanıtlanırken, 40 yaşından küçük hastalarda bu oran sadece %3'tür (26). 2023 yılında yayımlanan, ortalama yaşı 67 olan 7.240 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, ileri yaşın artan akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (27). Akciğer kanseri de dahil olmak üzere tüm kanserlerin yarısı 70 yaş üzerinde gelişmektedir (28).

Mesleki maruziyet, akciğer kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Çeşitli tozlar, metaller ve dumanlar akciğer kanseriyle nedensel olarak ilişkilendirilmiştir

(29). Eş zamanlı olarak sigara dumanına maruz kalmak sinerjistik etki göstererek akciğer kanseri riskini daha da artırır (30,31). Asbeste maruz kalan sigara içmeyen kişilerde akciğer kanseri gelişimi için risk, asbeste maruz kalmayan kişilere göre neredeyse iki kat daha yüksektir. Sigara içenlerde ilgili risk yaklaşık dokuz kat daha yüksektir (31). Radon maruziyetinin akciğer kanseri riskini artırdığı bilinmektedir (32). *International Agency For Research On Cancer* (IARC)'ye göre akciğer kanseri riski taşıdığı bilinen meslekler ve endüstriler Tablo 2.2.'de görülmektedir.

Tablo 2.2. Akciğer kanseri riski taşıdığı bilinen meslekler ve endüstriler.

Endüstri	Meslek/İşlem
Tarım	Üzüm bağcıları (1970 öncesi arsenikli insektisit kullanımı)
Madencilik ve taş ocakçılığı	Arsenik, uranyum, demir cevheri, asbest, talk madenciliği
Kimyasal (temel endüstriyel kimyasallar)	Pigment kromat üretimi
Pestisit üretimi	Arsenikli insektisit üretimi ve paketleme
Asbest üretimi	Yalıtım malzemesi üretimi (asbestli çimento ürünleri, borular, levhalar, giysiler, maskeler)
Metaller (demir ve çelik temel endüstriler)	Demir ve çelik dökümü
Metaller (demir dışı, eritme, alaşımlama, arıtma, döküm)	Bakır-çinko eritme, kadmiyum-alüminyum-nikel kromat üretimi, kadmiyum-berilyum arıtma ve işleme
Gaz	Kömür ve gaz üretim işçiliği
İnşaat	Yalıtım ve boru kaplama, çatı ve asfalt işçiliği
Gemi inşaatı, motorlu taşıtlar, demiryolu ekipmanı üretimi	Tersane, motorlu taşıt, demiryolu üretim işçiliği
Diğer	Boyacılık (inşaat, otomotiv endüstrisi)

((33) No'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

Akciğer kanseri geçiren hastalarda, ikinci bir primer akciğer kanseri riskinin belirgin olarak yükseldiği gözlenmiştir (34). Rezeksiyon uygulanan Evre 1 KHDAK

hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, ikinci bir akciğer kanseri görülme sıklığı, diğer akciğer kanseri vakalarına göre yedi kat daha yüksek bulunmuştur (35). Baş-boyun skuamöz hücreli karsinomu, mesane veya pankreas kanseri gibi sigarayla ilişkili maligniteleri olan hastalar da akciğer kanseri açısından normal popülasyona göre yüksek risk altındadır (36,37).

Nitadori ve ark.'nın Japonya'da yapılan, 102.255 kişinin 13 yıl takip edildiği çalışmasında, ailede birinci derece akrabada akciğer kanseri öyküsü, akciğer kanseri riskinin anlamlı derecede artmasıyla ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki kadınlarda erkeklere göre daha güçlü saptanmıştır. Ailede genel kanser öyküsü ise, akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkili bulunamamıştır (38). 2020 tarihli bir meta-analizde özellikle genç bireylerde (yaş ≤50), birden fazla etkilenmiş akrabası olan bireylerde, hiç sigara içmemiş bireylerde ve Asya'daki hiç sigara içmemiş kadınlarda ailevi akciğer kanseri riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (39). 2021 yılında yayımlanan, Singapur'daki Çinli kadınlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, ailede kanser öyküsü olan bireylerde akciğer kanseri riskinin, özellikle hiç sigara içmemiş bireyler arasında daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, aile öyküsünün, akciğer adenokarsinom riskini etkileyen önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (40).

KOAH ile akciğer kanseri arasında, sigara içme ortak etiyolojisinin ötesine geçen güçlü ve bağımsız bir ilişki mevcuttur (29). Bu ilişkiye kronik inflamasyon ve bronşiyal epitelyal gen ifadesindeki değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir (41). 2015 yılında yapılan bir çalışmada KOAH hastalarında akciğer kanseri riski, normal akciğer fonksiyonuna sahip olanlarla karşılaştırıldığında iki kat daha yüksek saptanmıştır (42).

Akciğer kanseri, İPF'nin önemli bir komorbiditesi olarak kabul edilmektedir ve bu hasta grubunda tahmini prevalansı yaklaşık %10'dur (43). Sigara içmenin her iki durum için de ortak bir risk faktörünü temsil etmesine rağmen, pulmoner fibrozisin, mekanizması henüz net olmamakla birlikte kendi başına karsinogenezi teşvik ettiği düşünülmektedir (29).

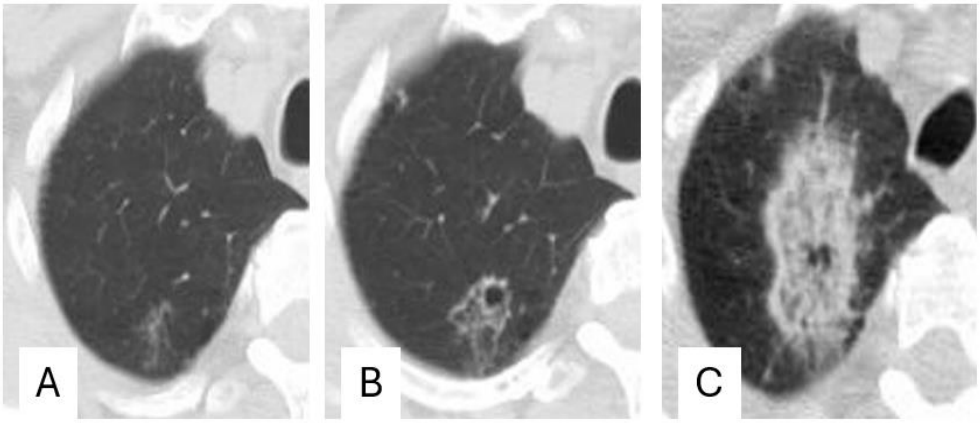
Nodülün Radyolojik Özellikleri

Toraks BT taraması, SPN yakalama olasılığı en yüksek olan yöntemdir. Ayrıca nodül boyutundaki 1- 2 mm'lik değişiklikleri dahi tespit edebildiği için, nodül takibinde toraks BT ilk tercih olarak kullanılır (4).

Toraks BT'de saptanan SPN'lerin bazı radyolojik özellikleri, bize malignite riski ile ilgili ipuçları verebilir. Bu özellikler, nodülün yerleşim yeri, boyutu, kenar özelliği (spiküle, lobüle, düzgün), kalsifikasyonu (düzgün, ekzantrik, noktasal, patlamış mısır tarzında), iç yapı özellikleri (solid, subsolid, buzlu cam), yağ dansitesi, kavitasyon, fissür ile ilişkisi, nodül içinde hava bronkogramı bulunması olarak sıralanabilir.

Nodül boyutu, malignite riski ile yakından ilişkilidir (16)(44). Boyut arttıkça malignite riskinin arttığı görülmektedir (45,46). Yapılan birkaç çalışmada 5 mm'den küçük bir nodülde %1'den daha az malignite riski, 5-9 mm'lik bir nodülde %2-6 malignite riski, 10-20 mm'lik bir nodülde %18 malignite riski, 20 mm veya daha büyük bir nodülde ise %50'den daha fazla malignite riski olduğu saptanmıştır (47)

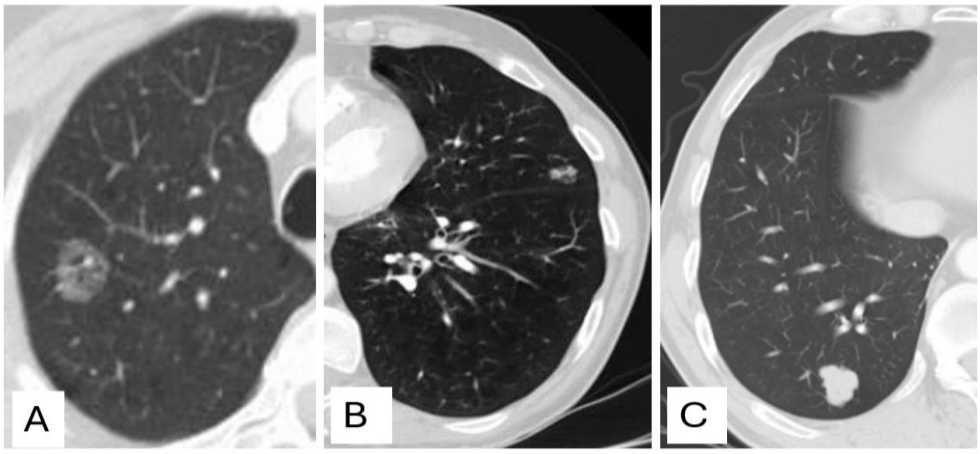
Bir SPN'nin büyüme hızı da malignite potansiyelini değerlendirmek için kullanılabilmektedir. Hacimin iki katına çıkma süresi (*volume doubling time*- VDT), klinik pratikte nadiren uygulansa da büyüme hızı tahmini için kullanılan en duyarlı yaklaşımdır (48). Nodül hacminin iki katına çıkması, nodül çapında %26'lık bir artışa karşılık gelir. Çoğu malignite hacim olarak 20 ila 400 gün arasında ikiye katlanır (49). Yirmi günden daha kısa sürede ikiye katlanan nodüllerin enfektif olması muhtemeldir. Benzer şekilde 400 günden daha uzun bir süre de genellikle benign bir süreci gösterir. Bununla birlikte, 400 günden daha uzun bir sürede hacmin ikiye katlanması maligniteyi dışlamaz. Horeweg ve ark.'nın çalışmasında VDT'si 400 ile 600 gün arasında olan katılımcılarda malignite olasılığının anlamlı derecede arttığı ve buna karşın VDT'si ≥ 1000 gün olan hastaların %1'inde akciğer kanseri tanısı konulduğu görülmüştür (44). Bu vakaların çoğu akciğer adenokarsinomudur (50). Aşağıda da belirtildiği üzere buzlu cam nodüllerini bunun dışında tutmak gerekebilmektedir. Şekil 2.1'de adenokarsinom tanısı konulan yavaş seyirli bir buzlu cam nodülü görülmektedir.



Şekil 2.1 Büyüme hızı yavaş olan akciğer adenokarsinomu olgusu. (A) İlk saptandığı sırada buzlu cam dansitesinde, (B) 3. yılda sabun köpüğü içermekte, (C) 5. yılda boyut artışı ve solid bileşen oluşumu görülmektedir.

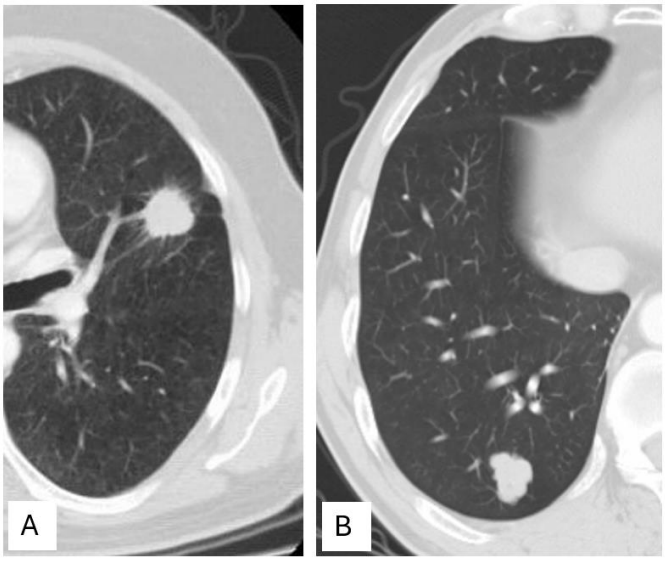
SPN'ler yoğunluğuna göre solid, subsolid veya buzlu cam özelliklerinde olabilir. Bu ayırıma göre farklı patolojileri temsil edebildikleri düşünülerek ayrı ayrı değerlendirilmelidir. *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC)'deki tanımına göre solid nodüller tamamen opak olan ve çevre dokudan net bir şekilde ayrılan nodüllerdir (51). Solid nodüller, malignite riski taşıyan lezyonlar arasında yer alır ve boyutlarına, şekillerine ve büyüme hızlarına göre değerlendirilir (52). Subsolid nodüller, IASLC'de hem buzlu cam bileşeni hem de solid bileşeni içeren nodüller olarak tanımlanmıştır (51). Subsolid nodüller, malignite riski yüksek olmasına rağmen, malign olduğunda genellikle yavaş ilerleyen bir davranış sergilerler (53). Buzlu cam nodülleri ise opaklığı tam olmayan, akciğer dokusunun altındaki yapıları görebildiğimiz, daha az yoğun nodüllerdir. Buzlu cam nodülleri, özellikle boyutları, solid bileşenlerinin oranı ve zaman içindeki büyüme hızlarına bağlı olarak malignite riski taşıyabilir (54). Buzlu cam nodüllerinin yönetimi ve izlemi için mevcut kılavuzlar, 5-10 mm aralığındaki saf buzlu cam nodüllerinde boyut artışı veya takip sürecinde solid bileşen gözlemlendiğinde, biyopsi yöntemleri veya cerrahi rezeksiyonun uygulanmasını tavsiye etmektedir. İlaveten, yeni solid bileşen gelişimi veya mevcut solid bileşenin büyümesi saptandığında, multidisipliner bir ekip ile durumun değerlendirilmesi önerilmektedir (55). Yayınlanmış en büyük akciğer kanseri tarama veri setinin analizi sonucunda, subsolid nodüllerin, solid nodüllerle karşılaştırıldığında daha yüksek bir malignite riskine sahip olduğu

(olasılık oranı 1.4), saf buzlu cam nodüllerinin en düşük malignite riskine sahip olduğu belirtilmiştir (16). Subsolid nodüllerin adenokarsinomu temsil etme olasılığının, diğer primer akciğer kanserlerine göre daha fazla olduğu dikkat çekmektedir (3). Nodüllerin yoğunluk özellikleri Şekil 2.2.'de görülmektedir.



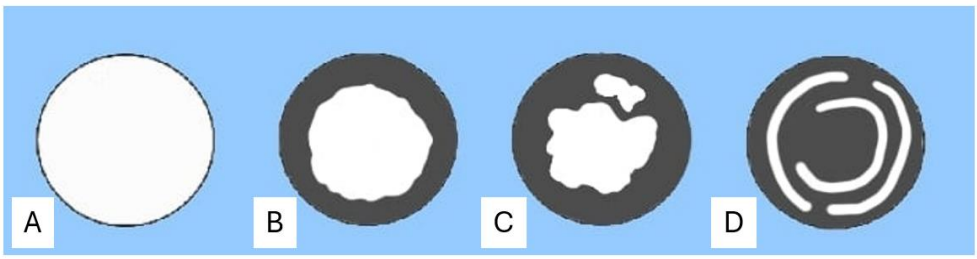
Şekil 2.2. Nodüllerin yoğunluk özellikleri. (A) Akciğer adenokarsinom tanısı alan buzlu cam ve (B) subsolid nodül, (C) Skuamöz hücreli karsinom tanısı alan solid nodüllerin BT görünümü.

Spikülasyon, tümör içindeki alveol duvarı, lenfatik duvar, vasküler duvar boyunca büyüyen tümör hücreleri veya fibröz doku hiperplazisi nedeniyle oluşur (56). Spikülasyon yüksek oranda maligniteyi düşündürür. Bir çalışmada, spikülasyon varlığında SPN'nin malignite olasılığının %88-94 olduğu gösterilmiştir (57). Malign nodüllerin pulmoner interstisyum içinde yayılan malign hücreler nedeniyle düzensiz, lobüle veya spiküle sınırlarının olması daha olasıdır. Benign nodüller düzgün, yuvarlak sınırlarla ilişkilidir (58). Bununla birlikte, hastanın bilinen bir ekstratorasik kanser öyküsü varsa, yuvarlak, düzgün sınırları olan bir SPN, hematojen yolla yayılan bir tümörden pulmoner metastaz olabilir (5). Pulmoner nodüllerin spiküle ve lobule kenar özelliklerine örnek BT görünümleri Şekil 2.3.'te görülmektedir.

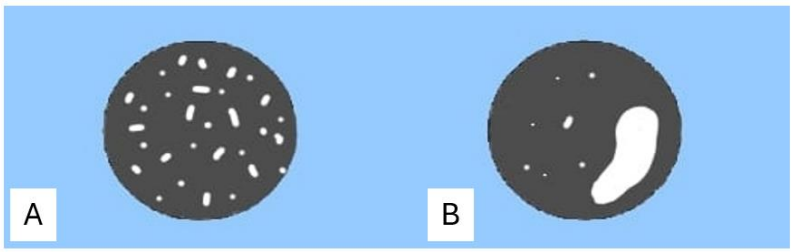


Şekil 2.3. Pulmoner nodüllerin kenar özellikleri. (A) Spiküle kenarlı ve (B) Lobüle kenarlı pulmoner nodüllerin BT görünümü.

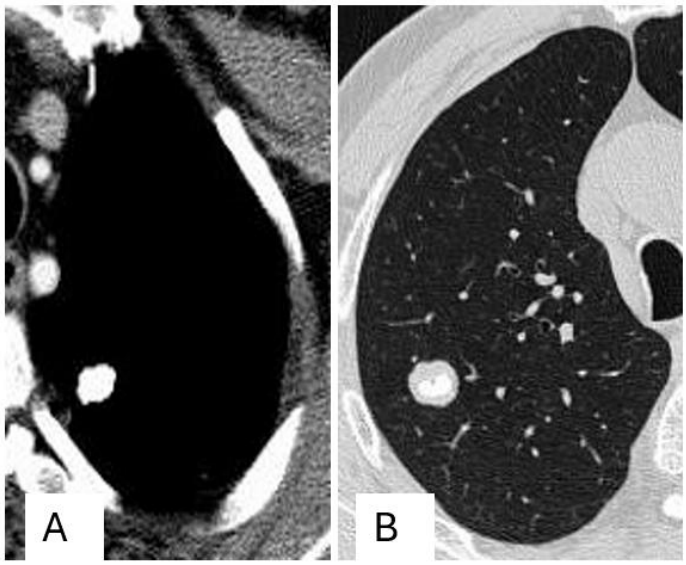
Kalsifikasyon benign ve malign SPN'lerde görülebilir. Primer akciğer kanserlerinin %6-10 kadarı BT'de kalsifikasyon içerir ve sarkomlar da dahil olmak üzere belirli metastatik maligniteler kalsifikasyon içerebilir (59). Eksantrik veya noktalı kalsifikasyonların malign olma olasılığı daha yüksekken, yaygın, santral, lamine veya "patlamış mısır" kalsifikasyonlarının, tipik olarak granülomlar veya hamartomlar gibi benign olma olasılığı daha yüksektir (17,60). SPN'lerde benign ve malign kalsifikasyon özellikleri Şekil 2.4. ve 2.5.'te şematize edilmiştir. Şekil 2.6. ve 2.7'de ise SPN'lerde benign ve malign kalsifikasyon özelliklerinin BT görünümü yer almaktadır.



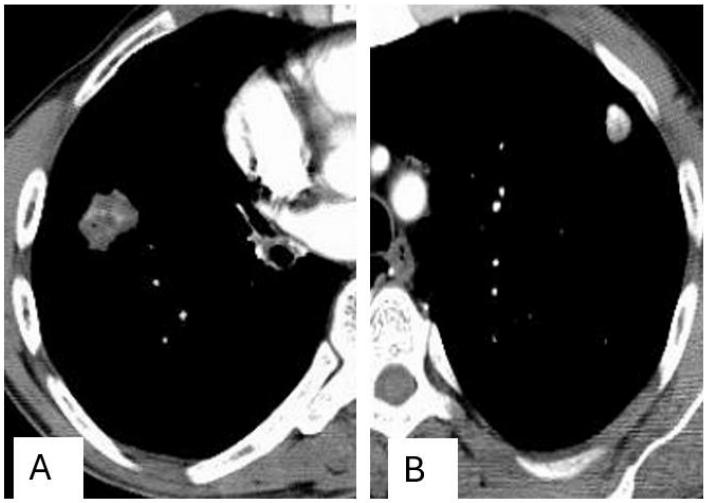
Şekil 2.4. Soliter pulmoner nodüllerde benign kalsifikasyon özelliklerinin şematize edilmesi. (A) Difüz, (B) Santral (C) Patlamış mısır, (D) Laminar. ((17) No'lu kaynaktan uyarlanmıştır).



Şekil 2.5. Soliter pulmoner nodüllerde malign kalsifikasyon özelliklerinin şematize edilmesi. (A) Noktasal, (B) Ekzantrik. ((17) No'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

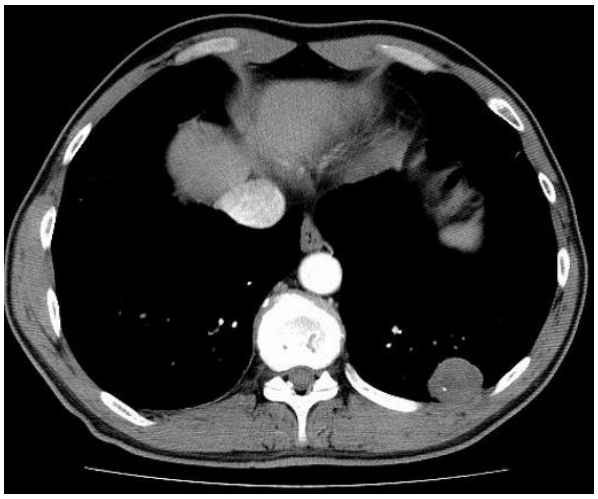


Şekil 2.6. Soliter pulmoner nodüllerde benign kalsifikasyon özelliklerinin BT görünümü. (A) Diffüz kalsifikasyon, (B) Popcorn (patlamış mısır) kalsifikasyon.



Şekil 2.7. Soliter pulmoner nodüllerde malign kalsifikasyon özelliklerinin BT görünümü. (A) Noktasal, (B) Ekzantirik kalsifikasyon.

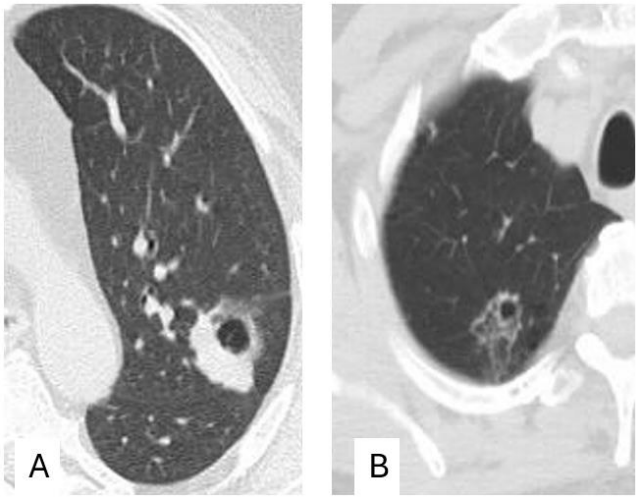
Yağ içeriği hamartomlar için karakteristik bir özelliktir ve potansiyel bir neden olarak primer akciğer kanserini dışlar (61). Bir nodülde yağ dansitesindeki farklılıklar, lipoid pnömoniyi veya liposarkom veya renal hücreli karsinom gibi pulmoner metastazları düşündürebilir (62). Hamartom olgusunda yağ atenüasyonunun BT görünümü Şekil 2.8.'de görülmektedir.



Şekil 2.8. Hamartom olgusunda yağ atenüasyonunun BT görünümü.

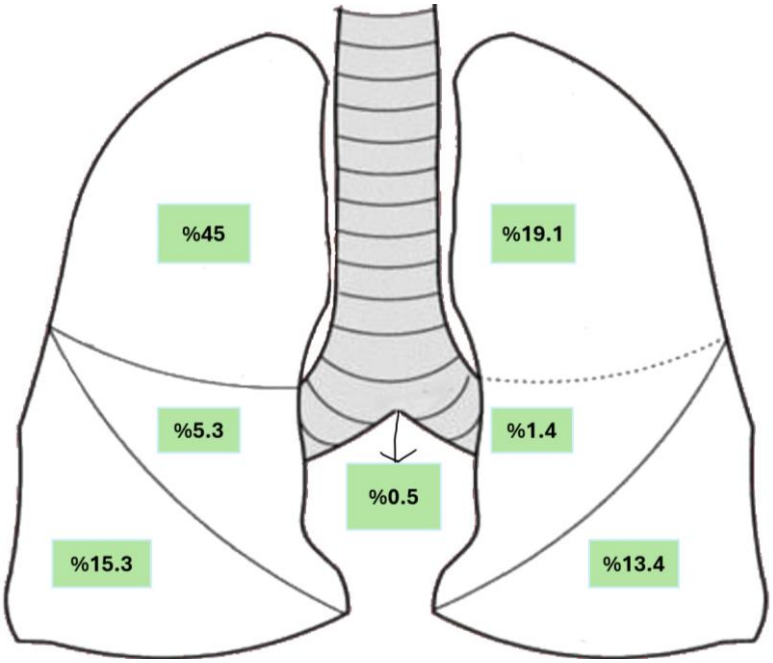
Kavitasyon hem apse, enfeksiyöz granülomlar, vaskülit, pulmoner enfarktüsler gibi benign hem de primer ve metastatik akciğer maligniteleri gibi malign hadiselerde görülebilir (61). İnce, düzgün duvarlı kaviter nodüller tipik olarak benign iken, kalın, düzensiz duvarlı nodüllerin malign olma olasılığı daha yüksektir.

Duvar kalınlığı <5 mm olan kaviter nodüllerin %92'si benigndir. Duvar kalınlığı >15 mm olanların ise %95'i maligndir (63). Nodülde kavitasyon ve sabun köpüğü özelliklerinin BT görünümü Şekil 2.9.'da görülmektedir.



Şekil 2.9. Nodülde kavitasyon ve sabun köpüğü özelliklerinin BT görünümü. (A) Düzensiz ve kalın kenarlı bir kavitasyon (B) Sabun köpüğü.

Üst lob yerleşimi, artan malignite riski ile ilişkilidir (16,64). 2013 tarihli bir çalışmada akciğer kanserlerinin çoğunun sağ akciğerde (%65.6) ve büyük bir kısmının (tüm akciğer kanserlerinin %45.0'i) sağ üst lobda lokalize olduğu gözlenmiştir. Akciğer kanserlerinin ağırlıklı olarak akciğerlerin periferinde lokalize olduğu da saptanmıştır. Bu durum kanser türüne göre de değişiklik gösterebilmektedir. Primer adenokarsinomların yarısından fazlası periferik SPN olarak ortaya çıkarken, skuamöz hücreli karsinom sıklıkla santral bir lezyon olarak ortaya çıkmaktadır (65). Akciğer kanserinin loblara göre görülme sıklığı Şekil 2.10.'da görülmektedir.

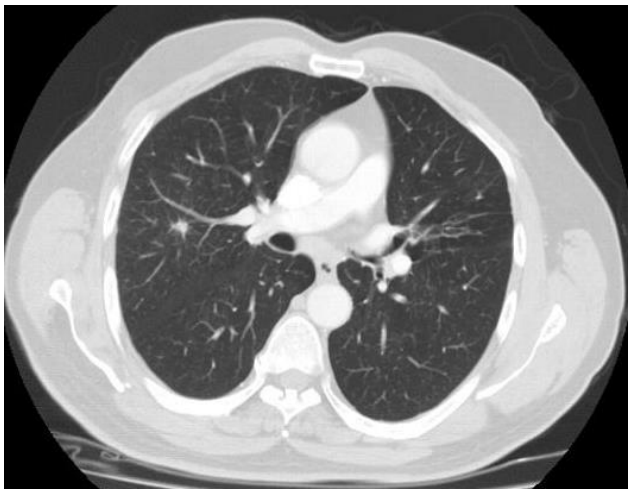


Şekil 2.10. Akciğer kanserinin loblara göre görülme sıklığı ((65) No'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

2013 tarihli bir çalışmada plevraya uzanan fokal buzlu cam nodüllerinin malign olma olasılığı, uzantısı olmayanlara göre yaklaşık dokuz kat daha fazla saptanmıştır. Vasküler yakınsama işareti (*vascular convergence sign*), nodülün kenarına bitişik olan veya temas etmeden bir nodüle yaklaşan damarlar olarak tanımlanır (66). Hu ve ark. bu işareti gösteren nodüllerde malignite oranının %85.2 olduğunu bildirmişlerdir (67). Başka bir çalışmada vasküler yakınsama işareti gösteren fokal buzlu cam nodüllerinin malignite olasılığı 23 kattan fazla bulunmuştur. Malignite olasılığı hava bronkogramı içeren nodüller için 7 kat artış olarak rapor edilmiştir (68). Havasız akciğer ile çevrelenmiş hava dolu bir bronş olarak tanımlanan hava bronkogram belirtisi, enfeksiyöz konsolidasyonda sıklıkla görülür (69). Ancak SPN'lerde hava bronkogramları daha çok malign nodüllerde görülür. SPN'deki hava bronkogramları en yaygın olarak adenokarsinomlarla ilişkilidir ve bazı çalışmalarda epidermal büyüme faktörü mutasyonunun varlığıyla ilişkilendirilmiştir (70–72).

Fissür veya plevral yüzey ile temas halinde olan solid nodüller olarak tanımlanan perifissüral nodüller çoğunlukla benign olarak kabul edilir ve büyük oranda intrapulmoner lenf nodlarını temsil ederler (73)(74). Bundan dolayı BTS

kılavuzları <10 mm, homojen, pürüzsüz perifissüral ve subplevral nodüller için ileri tetkik yapılmasını önermemektedir (13). Fleischner derneği kılavuzları ise, perifissüral veya subplevral yerleşimin tek başına malignite olasılığını kesin olarak ortadan kaldırmadığını ve risk faktörlerinin dikkate alınması gerektiğini özellikle belirtmektedir (45). SPN'nin fissür ilişkisi, intrapulmoner lenf nodu olgusu, Şekil 2.11.'de görülmektedir.



Şekil 2.11. Soliter pulmoner nodülün fissür ilişkisi, intrapulmoner lenf nodu olgusu.

Düşük doz BT taramalarında amfizem görülmesinin akciğer kanseri riskini artırdığı saptanmış olup, aktif sigara içicisi, içip bırakmış ve hiç sigara içmeyenlerin takibinin belirlenmesinde önem arz etmektedir. 2015 tarihli bir çalışmada halen sigara içenler arasında akciğer kanseri prevalansı, amfizemi olmayanlarda %1.1 iken amfizemi olanlarda %2.3 idi ve hiç sigara içmeyenler için bu oranlar %0.4'e karşı %2.6 idi (75).

İnflamatuar SPN'lerin BT özellikleri ve patolojik bulguları arasındaki ilişkiyi inceleyen 2021 tarihli bir çalışmada, araştırmacılar inflamatuar SPN'lerin sıklıkla malignite olarak yanlış teşhis edildiğini belirtmişler ve doğru tanı stratejilerini geliştirmek için BT özellikleri ve patolojik bulgularını araştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmaya 225 inflamatuar SPN ve 310 malign SPN'si olan hasta dahil edilmiş, nodüller, önemli BT özelliklerine dayanarak Tip I, homojen ve iyi tanımlanmış nodüller; Tip II, düzensiz sınırlara, periferik yamalara veya her ikisine sahip nodüller; Tip III, heterojen yoğunluğa sahip nodüller ve Tip IV, çokgen nodüller

olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Malign nodüllere kıyasla, Tip I nodüller inflamatuar SPN'lerde daha az sıklıkta bulunurken, Tip II ve IV nodüller inflamatuar SPN'lerde daha sık bulunmuştur. Tip I alt türü ve Tip III nodüllerin sıklıkları iki grup arasında benzer olmasına rağmen, BT özellikleri önemli ölçüde farklı bulunmuştur. Her bir inflamatuar SPN tipinin ana patolojik bulgularının büyük ölçüde benzediği görülmüş olup (%82.2-100) malign nodüller ve inflamatuar SPN'ler arasında BT özelliklerinde belirgin farklılıklar bulunduğu ve Tip II/IV nodüllerin inflamatuar SPN'ler için ayırt edici olduğu sonucuna varılmıştır (51).

2.1.4. SPN'de Görüntüleme Yöntemleri

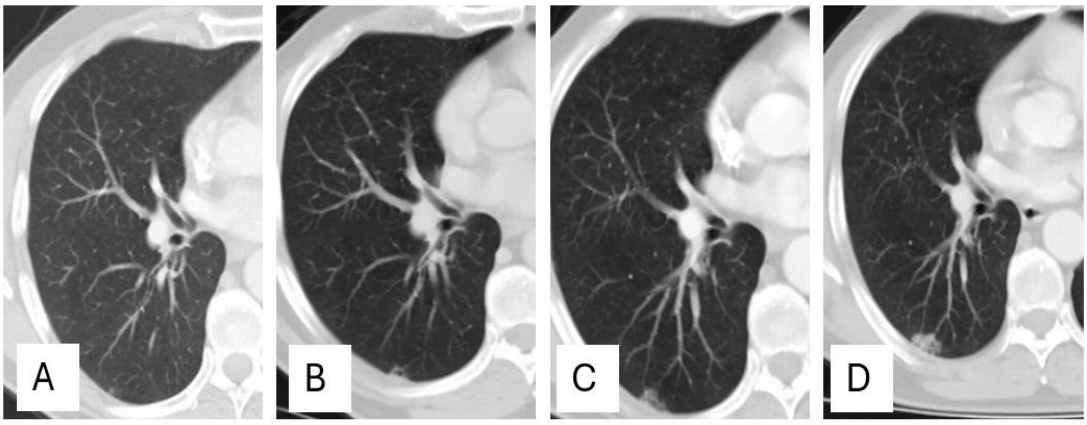
Bilgisayarlı Tomografi

Toraks BT, SPN'nin değerlendirilmesi için önerilen yöntemdir. Düşük doz BT ile tarama, akciğer kanserini erken aşamada tespit etmenin etkili bir yoludur. Mevcut akciğer kanseri tarama programlarında ileri tetkiklerin yalnızca düşük doz BT taramalarındaki nodül boyutlarına göre yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte, pulmoner nodüllerin sınıflandırılmasına yönelik bu yöntemin klinik olarak uygulanması kolay olmasına rağmen, yüksek oranda yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Aksine, pulmoner nodül boyutu, kalsifikasyon, yoğunluk ve diğer ilgili görüntüleme bilgilerine dayanan risk tahmin modelleri, yüksek riskli grupların tanımlanmasını kolaylaştırabilir, yanlış pozitiflik oranını önemli ölçüde azaltabilir ve tarama programının etkinliğini artırabilir (76). Bu nedenle, bu yöntem artık düşük doz BT taramasının yüksek yanlış pozitif oranını azaltmak için çeşitli klinik kılavuzlarda önerilmektedir (77). *Fleischner Society, British Thoracic Society* (BTS), *American College of Chest Physicians* (ACCP) ve *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) gibi bilimsel kuruluşlar, SPN'lerin yönetimi için algoritmalarında Toraks BT kullanımını önermektedir (29).

Liu ve ark.'nın 2021 tarihli meta-analizi, BT'nin altın standart olduğunu ancak yüksek radyasyon yüküne sahip olduğunu belirtmiş, manyetik rezonans (MR) ile BT arasında, pulmoner nodüllerin tespiti için tanısal doğruluğu karşılaştırmayı amaçlamıştır. Bu çalışmada MR için duyarlılık %91 (95%CI: 0.80–0.96), BT için ise %100 (95%CI: 0.95–1.00) olarak belirlenmiştir (78). Sonuç olarak, bu çalışma hem BT hem de MR'nin pulmoner nodüllerin teşhisinde yüksek tanısal doğruluğa sahip

olduğunu öne sürmektedir, ancak BT, duyarlılık ve özgüllük açısından MR'dan üstün bulunmuştur. Çalışmada, MR'ın pulmoner nodüllerin teşhisi konusunda BT'nin yerini alamayacağı sonucuna varılmıştır (78).

Pulmoner nodüllerin boyutunu ölçmek ve karakterizasyonunu doğru yapmak için BT görüntüleri <1.5 mm'lik aksiyal ince kesitler ve koronal ve sagittal görüntülerle yeniden oluşturulmalıdır (45). Kalın kesitler, küçük nodüllerin yoğunluğu, kalsifikasyon ve kısmen solid morfolojilere göre karakterizasyonunu optimal değerlendirmede yanıltıcı olabilir. Kalın kesit toraks BT gerek boyut / hacim gerek yoğunluğunun değerlendirilmesi bakımından nodül takibi için uygun değildir. Kümülatif hasta radyasyon dozunu azaltmak için müteakip gözetim taramalarında mümkün olduğunca düşük doz BT (<3 mGy) kullanılmalıdır (79). SPN'lerin saptanmasında ve takibinde Toraks BT'nin rolü Şekil 2.12.'de görülmektedir.



Şekil 2.12. Soliter pulmoner nodüllerin saptanmasında ve takibinde Toraks BT'nin rolü. (A) İlk BT, (B) 1 yıl sonra, (C) 2 yıl sonra, (D) 4 yıl sonra elde edilen BT görünümleri. Akciğer adenokarsinom tanısı alan olguda başlangıçta buzlu cam opasitesinde olan nodülün zaman içinde boyut ve solid bileşeninin arttığı dikkati çekmektedir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

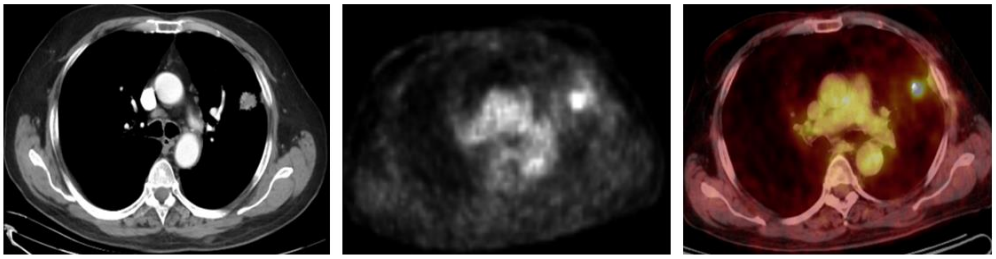
SPN'nin değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografisi (PET)- BT de kullanılmaktadır. Maligniteler tipik olarak yüksek metabolik aktiviteye sahiptir ve bu nedenle 18-floro-2-deoksi-D-glikoz (FDG) tutulumu yüksektir.

PET-BT'nin ana rolü, belirsiz BT özellikleri olan SPN'yi daha fazla karakterize etmektir. İkinci bir endikasyon ise bir nodülün metabolik olarak en aktif ve dolayısıyla en yüksek verimli bölgesinden biyopsi alınmasına rehberlik etmesidir (47). Diğer taraftan primer akciğer malignitesi olarak düşünülen, tanı ve gerekirse tedavi amaçlı cerrahi planlanan hastalarda mediastinal ve uzak metastaz olasılığının dışlanmasını da sağlayabilmektedir.

Malign SPN'yi belirlemek için Maksimum Standartize Tutulum Değeri (Maximum Standardized Uptake Value, SUVmax) eşik değeri> 2.5 olarak alındığında FDG-PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %87 ve %83 olarak rapor edilmiştir (80). SUVmax eşik değeri> 2.5 olarak alan başka bir çalışma, PET-BT'nin malign SPN'leri belirlemede duyarlılığını %86.7 ve özgüllüğünü %50 olarak saptamış ve PET-BT'nin SPN tanısında yararlı olduğunu, ancak "altın standart" doku tanısının yerini alamayacağını belirtmiştir (81).

Ancak PET-BT'nin çapı 8–10 mm'nin altında olan nodüllerde duyarlılığı düşüktür. Bronkoalveoler karsinom, karsinoid tümörler ve müsinöz adenomlarda, yanlış negatiflikler görülebilir. Yanlış pozitifliğin nedenleri arasında ise TB, romatoid nodüller, sarkoidoz ve endemik mikozlar dahil olmak üzere enflamatuar ve enfeksiyöz durumlar sayılabilir (82).

Yılmaz ve ark. tarafından 2015 tarihinde Türkiye'de yapılan bir çalışmaya SPN'si olan 241 hasta dahil edilmiş, PET taramalarının SPN'lerin değerlendirilmesindeki duyarlılığı incelenmiş ve PET-BT'nin, özellikle 1 cm'den büyük nodüllerde malign/benign ayrımında önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. Ancak, 1 cm'den küçük nodüller, küçük tek metastatik nodüller ve bazı yüksek SUVmax değerlerine sahip benign nodüller için PET-BT'nin yetersiz olabileceği ifade edilmiştir (83). SPN tespitinde PET-BT'nin rolü Şekil 2.13.'te görülmektedir.



Şekil 2.13. Soliter pulmoner nodüllerin tespitinde PET-BT'nin rolü. Akciğer adenokarsinom olgusunda SUVmax: 6.7 olan nodül.

Dinamik MR ve SPECT

MR teknolojisinin pulmoner nodül ve kitle değerlendirmesi alanında yaşanan teknik gelişmeler sayesinde önemli ilerlemeler kaydettiği bilinmektedir. MR'ın avantajları arasında, radyasyon içermemesi ve yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edebilmesi yer almaktadır. MR'ın dezavantajları ise, yüksek maliyeti ve uzun tetkik süreleridir. Ayrıca, MR'ın metalik implantlar veya bazı tıbbi cihazlarla uyumsuz olması da ciddi bir sınırlamadır.

Ohno ve ark. MR ile ilgili son teknolojik gelişmeleri ele aldıkları yayınlarında, MR'ın pulmoner nodüllerin tespitinde ve değerlendirilmesinde oldukça hassas olduğunu ve özellikle düşük doz BT ile yapılan akciğer kanseri taramalarında saptanan nodüllerin yönetiminde etkili olduğunu belirtmektedir. Araştırmacılar, MR'ın, pulmoner nodüllerin benign veya malign olup olmadığını ayırt etmede tek başına kullanımıyla değil de PET-BT veya Toraks BT'ye tamamlayıcı olarak kullanıldığında daha iyi sonuçlar alınabileceği kanaatine varmışlardır (84).

Cronin ve ark. tarafından yapılan geniş bir meta-analizde, PET (22 çalışma), dinamik toraks BT (10 çalışma), dinamik MR (6 çalışma) ve SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) taramasının (7 çalışma) SPN'nin değerlendirilmesindeki yeri analiz edilmiştir (85). Bu meta analizin sonuçlarına göre duyarlılık değerleri, dinamik BT için %93, dinamik MR için %94, hem PET hem de SPECT için %95 olarak; özgüllük değerleri, dinamik BT için %76, dinamik MR için %79 ve hem PET hem de SPECT için %82 olarak rapor edilmiş, aralarında fark olmadığı belirtilmiştir (85).

2.1.5. SPN'de Malignite Risk Modelleri

SPN'lerde malignite risk modelleri, bu nodüllerin kanser olma ihtimalini tahmin etmek için kullanılan araçlardır. Bu modeller, çeşitli klinik ve radyolojik verileri kullanarak, bir nodülün benign ya da malign olduğunu belirlemeye yardımcı olur (86).

Malignite risk modelinin önemi, özellikle erken evre akciğer kanserinin teşhisinde yatmaktadır. Erken teşhis, tedavi başarısını artırabilir ve hasta sağ kalım oranlarını iyileştirebilir. Bu modeller, gereksiz biyopsi veya cerrahi müdahalelerin önlenmesine yardımcı olarak hem hasta konforunu artırır hem de sağlık sistemine olan yükü azaltır (87). Bu tür modeller, klinik karar verme sürecinde önemli bir rol oynar ve potansiyel akciğer kanseri hastalarının doğru tanı almasına katkıda bulunur. Bu nedenle, SPN'lerde malignite risk modeli, akciğer kanseri yönetiminde kritik bir öneme sahiptir. Bu modellerin en bilinenleri; Mayo Klinik Modeli (64), *Veterans Administration* (VA) Modeli (88), Brock Üniversitesi Modeli (16) ve *American College of Chest Physician* (ACCP) risk modelidir (47).

Mayo Klinik Modeli, en eski model olup 1984 ve 1986 yılları arasında tek bir merkezde akciğer grafisinde yeni saptanan nodülleri olan 629 hastayı içeren retrospektif bir kohortta geliştirilmiştir (64). Akciğer grafisinde 7-30 mm nodül tespit edilen 419 hasta değerlendirilmiş ve AUC değeri 0.83 olarak hesaplanmıştır. Kohortun küçük olması ve 7 mm'nin altındaki nodüllerin akciğer grafisi ile yeterince değerlendirilememesi bu çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca akciğer grafisi ile özellikle subsolid ve buzlu cam nodüllerinin de yeterince doğru değerlendirilemediği söylenebilir. İlerleyen yıllarda nodül karakterizasyonu için PET görüntüleme daha sık kullanılmaya başlandıkça, konu edilen kısıtlılıkların önüne geçmek için Mayo modeline PET tutulum düzeyini ekleyen ve modelin performansını artıran Herder modeli geliştirilmiştir (89).

Brock Modeli, 2008-2010 yılları arasında 8 Kanada sağlık merkezinde Pan-Kanada Akciğer Kanseri Erken Tespiti Çalışması'nın (PanCan) bir parçası olarak, düşük doz BT ile akciğer kanseri taramasına dahil edilen 1.090 hastayı içeren bir kohorttan oluşturulmuştur (16). Bu tarama programına dahil edilen hastalar akciğer kanseri açısından riskli grupta yer alan, 50-75 yaşları arasında, sigara öyküsü olan

hastalardı. Bu durum genel popülasyonda, özellikle sigara içmeyen hastalarda bir kısıtlılığa yol açabilir. Bu modelde daha önce akciğer kanseri olan hastalar hariç tutulmuştu. Toplamda 12.039 nodül tespit edilmiş, AUC değeri 0.94-0.97 olarak belirlenmiştir. Brock Üniversitesi malignite risk tahmin modeli Tablo 2.3.'te görülmektedir.

Tablo 2.3. Akciğer nodüllerinde Brock Üniversitesi malignite risk tahmin modeli.

Özellik	**Brock Üniversitesi modeli**
Risk hesaplamasına dahil edilen kriterler	**Klinik Kriterler:** Yaş Cinsiyet Ailede akciğer kanseri öyküsü **Radyolojik kriterler:** Amfizem Nodül boyutu Üst lob yerleşimi Subsolid nodül Nodül sayısı Spikülasyon
Hariç tutma kriterleri	Önceki akciğer kanseri

((16) No'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

Fleischner Derneği ise rehberinde ACCP risk modelini önermektedir (90). Bu modelde düşük risk ifadesi <%5 malignite olasılığı için kullanılmıştır. Kriterler ise genç yaş, sigara içmiyor olmak, nodül çapının küçük olması, düzgün kenar özelliği, üst lob dışında yerleşmiş olmasıdır (47). Fleischner derneği rehberinde, ACCP orta (%5–65) ve yüksek (>%65) malignite riski birlikte yüksek risk olarak alınıp algoritma oluşturulmuştur (90). ACCP yüksek risk kriterleri; ileri yaş, yoğun sigara maruziyeti, büyük nodül çapı, irregüler veya spiküler kontur ve üst lob lokalizasyonudur. Orta risk kriterleri ise düşük ve yüksek risk kriterlerinin bazılarının

birlikte olmasıdır (47). ACCP malignite risk tahmin modeli Tablo 2.4.'te görülmektedir.

Tablo 2.4. Akciğer nodüllerinde ACCP malignite risk tahmin modeli.

Değerlendirme kriterleri	**Malignite olasılığı**		
	Düşük (<%5)	**Orta (%6-%65)**	**Yüksek (>%65)**
Klinik faktörler	Genç yaş, daha az sigara tüketimi, küçük nodül boyutu, kanser öyküsünün olmaması, düzenli kenar özelliği, üst lob yerleşiminin olmaması	Düşük ve yüksek olasılık özelliklerinin karışımı	İleri yaş, daha fazla sigara tüketimi, büyük nodül boyutu, kanser öyküsünün olması, düzensiz kenar özelliği, üst lob yerleşiminin olması
PET tarama sonuçları	Düşük-orta klinik olasılık ve düşük PET aktivitesi	Düşük veya orta derece PET aktivitesi	Yoğun hipermetabolik nodül
Cerrahi olmayan biyopsi sonuçları (bronkoskopi veya TTİB)	Spesifik benign tanı	Non-diagnostik	Malignite açısından şüpheli
BT tarama izlemi	Rezolüsyon ya da tama yakın rezolüsyon, boyutta ilerleyici veya kalıcı azalma veya ≥ 2 yıldan (solid nodül) veya ≥ 3-5 yıldan fazla büyüme olmaması	Yok	Büyümenin açık kanıtı olması

BT: Bilgisayarlı Tomografi; PET: Pozitron Emisyon Tomografisi; TTİB: Trans Torasik İğne Biyopsisi. ((47) No'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

Veterans Administration Modeli, akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde BT'nin PET'e kıyasla doğruluğunu değerlendiren prospektif bir çalışmanın parçası olarak 10 VA bölgesindeki 375 hastadan alınan veriler kullanılarak geliştirilmiştir (88).

Senent-Valero ve ark.'nın 2021 yılında yayınladıkları sistematik derlemede 15 adet SPN malignite risk tahmin modeli incelenmiş olup bu derlemenin sonucunda, SPN'de malignite riskini belirleyen birden fazla faktöre ilişkin bilimsel kanıtlar bulunmasına rağmen, nodül yoğunluğu, büyüme hızı, ırk, amfizem, fibrozis, pasif tütün dumanı veya asbest, uranyum ve radona maruz kalma gibi önemli faktörlerin çalışmaların çoğunda dikkate alınmadığı belirtilmiştir. Ayrıca bu derleme, dahil edilen çalışmalar incelendiğinde, farklı popülasyonlarda SPN'nin malignitesine ilişkin risk faktörlerinin belirlenmesinin önemine de dikkat çekmektedir (87).

Wu ve ark.'nın 2022 tarihli sistematik derlemesinde 41 makale ve 43 adet SPN malignite risk tahmin modeli incelenmiş olup bu modellerin, özellikle görüntüleme özellikleri klinik, davranışsal özellikler ve diğer biyobelirteçlerle birleştirildiğinde, yüksek riskli pulmoner nodüllerin tanımlanmasında iyi bir performans gösterdiği belirtilmiştir (76).

2.1.6. Soliter Pulmoner Nodüllerin Yönetimi

Fleishner Kılavuzu, akciğer nodüllerinin yönetimi için kullanılan bir rehberdir. Bu kılavuz, radyolojik bulgulara dayalı olarak, hangi nodüllerin ne kadar takip veya biyopsi gerektirdiğini ve hangilerinin invaziv işlem veya izlem gerektirmediğini belirlemek için hekimlere yol göstericidir. Son yayımlanan Fleishner Kılavuzu klinisyenlere ve hastalara, bireysel risk faktörleri ve tercihleri doğrultusunda daha fazla takdir hakkı tanımak için, rutin takibe alınacak minimum nodül eşik boyutunu artırmak ve önerilen takip aralıklarını kesin bir zaman dilimi yerine bir aralık olarak sunmayı amaçlamıştır (45). Kılavuz, 35 yaşın altındaki hastalar veya birincil kanser öyküsü veya immünosupresyonu olan hastalar için geçerli değildir. Solid nodüller, subsolid nodüller hakkında bilgiler içerir ve nodüllerin boyutuna, sayısına ve tipine göre takip önerileri sunar.

SPN yönetiminde kullanılan kılavuzlar, radyolojik görüntülerde saptanan nodüllerin benign veya malign olma ihtimalini değerlendirmek ve uygun takip stratejilerini belirlemek için kullanılır. Fleischner kılavuzlarına göre, düşük riskli SPN < 6 mm (<100 mm^3) grubunda malignite riski <%1 olduğundan tipik olarak sürekli takip gerektirmez. Yüksek riskli SPN < 6 mm'de (<100 mm^3), bireysel klinik duruma göre 12. ayda isteğe bağlı bir BT uygun olabilir. SPN ≥ 6 mm, boyut ve risk

faktörlerine göre önerilen aralıklarla BT ile sürekli izleme gerektirir. Büyüme veya şüpheli morfoloji ile SPN > 8mm (>250 mm^3) histolojik değerlendirme veya PET-BT taraması ile daha fazla sorgulanmalıdır. Solid ve subsolid nodüller ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Takip hastaya göre ayarlanmalı ve malignite olasılığı ve nodül özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır (45).

Solid pulmoner nodüllerin büyüme stabilitesini doğrulamak için 2 yıl süreyle izlenmesi önerilirken, subsolid nodüller daha yavaş büyüyen malign süreçleri temsil edebildiğinden 5 yıl süreyle izlenmelidir (3). En son Fleischner yönergeleri, boyutun ve büyümenin izlenmesi için bir seçenek olarak nodül hacmini de dahil etmiştir ve özellikle daha küçük nodüllerde, BT'de hacim belirlemenin çap ölçümünden daha tekrarlanabilir olduğunu gösteren son çalışmaların bulgularını kabul etmektedir (45).

Seri BT taramalarında net büyüme gösteren SPN'nin malignite olasılığı yüksektir ve biyopsi veya cerrahi rezeksiyon ile daha fazla değerlendirilmelidir. Biyopsi seçenekleri arasında BT kılavuzluğunda transtorasik akciğer biyopsisi, endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) biyopsisi ve cerrahi eksizyon yer alır. Seçilen biyopsi yöntemi nodül yerleşimi, morfolojisi ve hasta komorbiditelerini dikkate almalıdır. Genel olarak; biyopsiye uygun olmayan şüpheli özelliklerle büyüyen nodüller, cerrahi rezeksiyon için sevk edilebilir (3,45). Fleishner Derneği kılavuzuna göre solid nodüllerin takibi ve yönetimi Tablo 2.5.'te, subsolid ve buzlu cam nodüllerin takibi ve yönetimi ise Tablo 2.6.'da görülmektedir.

Tablo 2.5. Fleishner Derneği Kılavuzuna göre tek solid nodüllerin takibi ve yönetimi.

Durum	Düşük Riskli Hastalar	Yüksek Riskli Hastalar
<6 mm	Rutin takip gerekmez	Opsiyonel BT, 12 ay sonra
6-8 mm	6-12 ay sonra BT, daha sonra 18-24. ayda BT düşünülebilir	6-12 ay sonra BT, daha sonra 18-24. ayda BT düşünülebilir
>8 mm	3 ay sonra BT, PET-BT veya doku örneklemesi düşünülebilir	3 ay sonra BT, PET-BT veya doku örneklemesi düşünülebilir

BT: Bilgisayarlı Tomografi; PET: Pozitron Emisyon Tomografisi. ((45) No'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

Tablo 2.6. Fleishner Derneği Kılavuzuna göre tek subsolid ve buzlu cam nodüllerin takibi ve yönetimi.

Durum	Öneriler
Buzlu cam nodül <6 mm	Rutin takip gerekmez
Buzlu cam nodül ≥6 mm	6-12 ay sonra BT, eğer devam ederse 5 yıl boyunca her 2 yılda bir BT
Subsolid nodül ≥6 mm	3-6 ay sonra BT, eğer devam ederse ve solid komponent 6 mm kalırsa, 5 yıl boyunca yıllık BT

BT: Bilgisayarlı Tomografi. ((45) No'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 1 Ocak 2010 ile 30 Haziran 2023 arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran, SPN nedeniyle tetkik edilen ve kesin histopatolojik tanısı olan 229 hasta dahil edilmiştir.

Çalışma için (ESOGÜ) Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş, 04 Ekim 2022 tarihli 33 numaralı karar ile çalışma onaylanmıştır.

3.2. Araştırmaya Alınma Kriterleri

- 1 Ocak 2010 ile 30 Haziran 2023 arasında SPN nedeniyle tetkik edilen ve kesin histopatolojik tanısı konulan hastalar,
- 18 yaşından büyük hastalar,
- Toraks tomografi görüntülemesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

- SPN saptanan ancak histopatolojik tanısı olmayan hastalar
- 18 yaşından küçük hastalar
- Akciğer kanseri öyküsü olan hastalar
- Toraks BT görüntülemesi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Araştırmada Değerlendirilen Parametreler/ Klinik Bulgular

SPN'li hastaların ilişkin verileri, primer akciğer kanseri olanlar Akciğer ve Plevra Kanserleri Uygulama ve Araştırma Merkezi veritabanından, benign hastaların verileri hastane kayıtlarından retrospektif olarak taranarak elde edildi. Aşağıda belirtilen parametreler kaydedildi.

- Yaş
- Cinsiyet

- Sigara öyküsü: Yaşamı boyunca 100'den az sigara içmiş hastalar sigara öyküsü olmayan, içip bırakmış veya halen içmekte olanlar sigara öyküsü olan olarak tanımlandı (91).
- Mesleki maruziyet öyküsü: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansına göre Grup 1 karsinojenlerle mesleki teması olma olarak alındı (33).
- Asbest maruziyeti
- Akciğer hastalıkları (İPF, KOAH, TB öyküsü vb.)
- Amfizematöz akciğer varlığı: Toraks BT kesitlerinin parankim penceresi incelenerek değerlendirildi.
- Özgeçmişte malignite varlığı
- Birinci derece akrabalarda akciğer kanseri öyküsü
- Nodülün yerleşim yeri: sağ-sol, periferik-santral, üst (orta-lingula)-alt lob olarak kaydedildi.
- Boyut: Nodül boyutu mm olarak kaydedildi.
- Kenar özelliği: Nodülün kenar özelliği spiküle, lobüle, düzgün kenarlı olarak kaydedildi.
- Kalsifikasyon
- İç yapı özellikleri: Nodülün iç yapı özellikleri solid, subsolid ve buzlu cam olarak kaydedildi.
- Yağ dansitesi
- Kavitasyon
- Fissür ile ilişkisi
- SUVmax değeri
- Tanı yöntemi
- Histopatolojik tanı

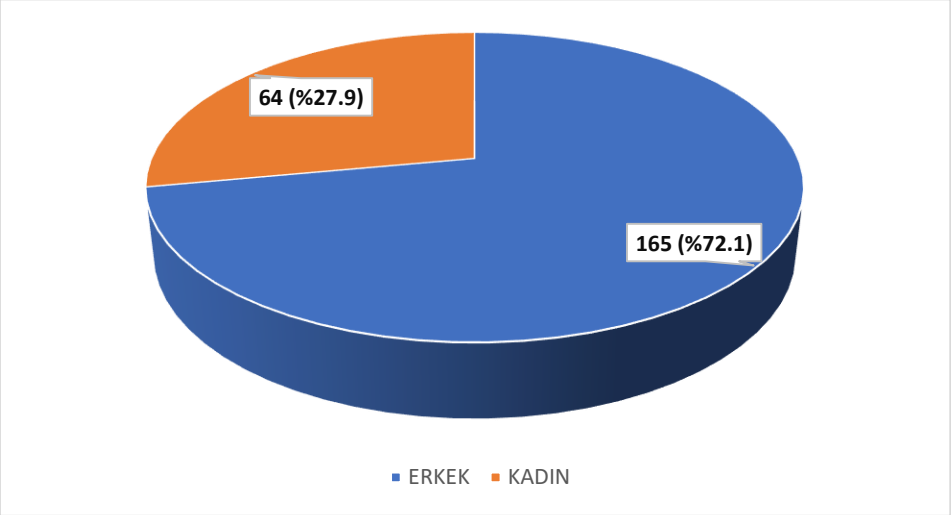
3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ve MedCalc (version 19.1.16, Medcalc Software Ltd, Ostend, Belgium) programları kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile ifade edildi. Çalışmanın sürekli verileri ortalama ± standard deviation (SD) değeriyle verildi. Nicel verilerin karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. Nitel verilerin kıyaslanmasında X^2 analizi

yapıldı. SPN'lerde maligniteyi öngören değişkenlerin belirlenmesinde tek değişkenli analizlerde 0.25'ten küçük anlamlılık veren ve gözlem sayıları yeterli olan değişkenlerle çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analiziyle oluşturulan modelde her bir nodülün malign olma olasılığı hesaplandı. Modelin maligniteyi belirlemedeki olasılık değerleri 0.109 ile 0.986 arasında olup, ortanca değeri 0.884 idi. SUVmax kestirim değeri ve modelin kestirim değeri *Receiver operating characteristic (ROC)* analizi ile belirlendi ve *Area Under the Curve* (AUC) ± standart hata hesaplandı. Nodüllerin patoloji sonuçları altın standart test kabul edilerek modelin belirlediği malign ya da benign olma durumunun duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif olabilirlik oranı, negatif olabilirlik oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 229 SPN'li hastanın yaş ortalamaları 61.69±10.64 (20-88) yıl olup, 165 (%72,1)'i erkek, 64 (%27,9)'ü kadındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre dağılımları Şekil 4.1.'de görülmektedir.



Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre dağılımları.

Hastaların özgeçmiş özelliklerine bakıldığında 176 (%72.7) hastanın sigara öyküsü, 27 (%11.8) hastanın IARC tarafından akciğer kanseri açısından riskli kabul edilen mesleklerde çalışma öyküsü ve 70 (% 30.6) hastanın çevresel asbest teması öyküsü, 67 (%29.3)'sinde akciğer kanseriyle ilişkili oldukları bilinen akciğer hastalığı öyküsü, 62 (%27.1)'sinde ise akciğer dışı malign hastalık öyküsü mevcuttu. On altı (%7) hastanın ailesinde akciğer kanseri öyküsü varken, 30 (%13.1) hastanın ailesinde akciğer dışı malign hastalık öyküsü bulunuyordu. Hastaların demografik, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri.

Değişkenler	
Yaş (ortalama ± SD)	61.69±10.64
Yaş, n (%) <65 ≥65	 136 (59.4) 93 (40.6)
Cinsiyet, n (%)	

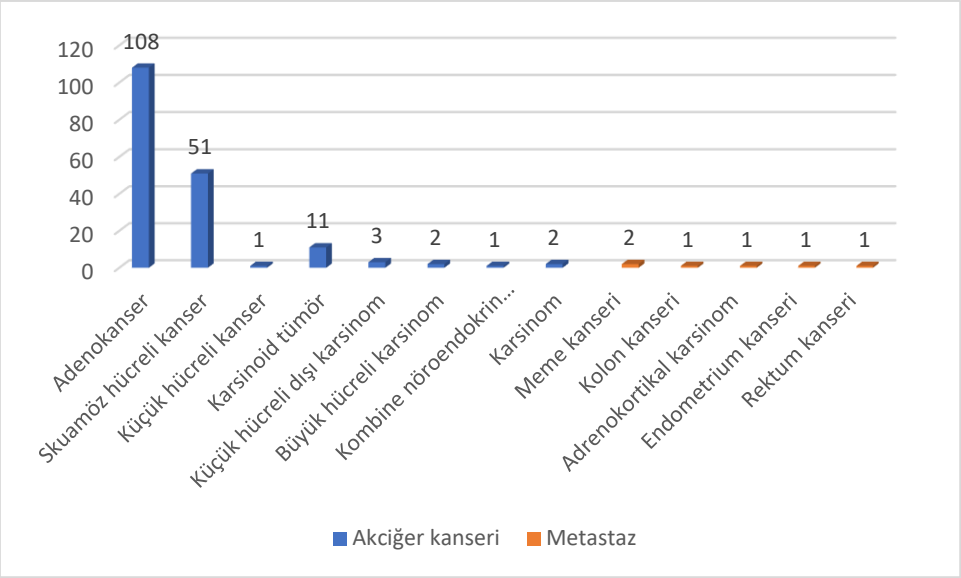
Tablo 4.1. ‘’Devamı’’ Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri.

Erkek	165 (72.1)
Kadın	64 (27.9)
Sigara öyküsü, n (%)	
Yok	53 (27.3)
Var	176 (72.7)
Mesleksel risk faktörü, n (%)	
Yok	202 (88.2)
Var	27 (11.8)
Asbest teması öyküsü, n (%)	
Yok	159 (69.4)
Var	70 (30.6)
Akciğer hastalığı öyküsü, n (%)	
Yok	162 (70.7)
Var	67 (29.3)
Özgeçmişte kanser öyküsü, n (%)	
Yok	167 (72.9)
Var	62 (27.1)
Ailede akciğer kanseri öyküsü, n (%)	
Yok	213 (93.0)
Var	16 (7.0)
Ailede kanser öyküsü, n (%)	
Yok	199 (86.9)
Var	30 (13.1)

SD: Standart sapma

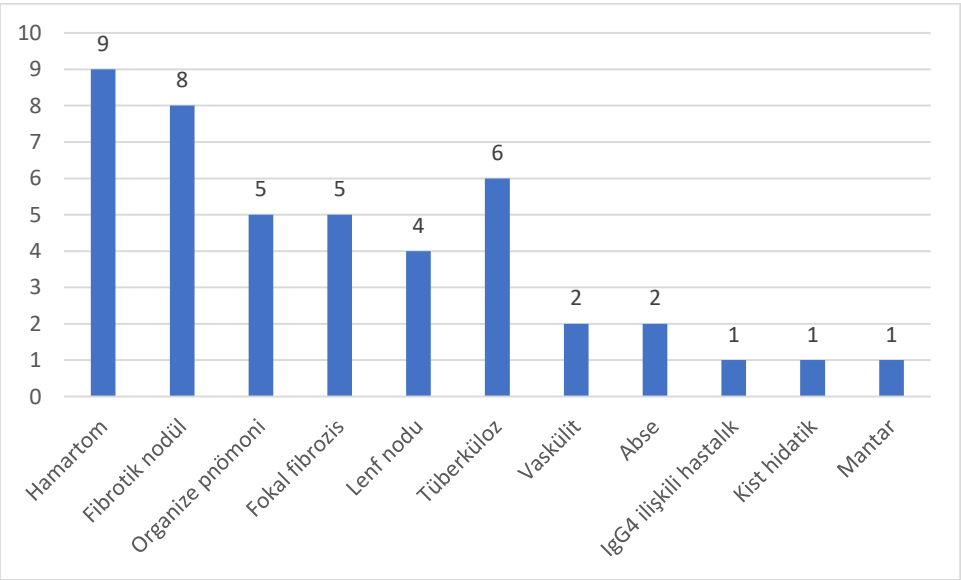
Toplam 229 SPN’li hastanın 147 (%64.2)’sine cerrahi biyopsi, 82 (%35.8)’sine transtorasik biyopsi ile tanı konuldu. Hastaların 185 (%80.8)’inde malign SPN, 44 (%19.2)’ünde benign SPN tespit edildi. Malign tanılar arasında 179 hasta ile akciğer kanseri, benign tanılar arasında ise 9 hasta ile hamartom ilk sırada gelmekteydi.

Akciğer kanseri tanısı konulan 179 malign SPN’nin, 108’i akciğer adenokarsinom, 51’i skuamöz hücreli karsinom, 11’i karsinoid tümör, 3’ü küçük hücreli dışı karsinom, 2’si büyük hücreli karsinom, 1’i küçük hücreli karsinom, 1’i kombine nöroendokrin karsinom, 2’si karsinom idi. Metastatik SPN’lerin ise 2’si meme kanseri, 1’i kolon kanseri, 1’i adrenokortikal karsinom, 1’i endometrium kanseri ve 1’i rektum kanseri metastazı idi. Malign SPN’lerin tanı dağılımı Şekil 4.2.’de görülmektedir.



Şekil 4.2. Malign soliter pulmoner nodüllerin tanı dağılımı (n).

Benign SPN'lerin 9'u hamartom, 8'i fibrotik nodül, 6'sı TB, 5'i organize pnömoni, 5'i fokal fibrozis, 4'ü intrapulmoner lenf nodu, 2'si vaskülit, 2'si apse, 1'i IgG4 ilişkili hastalık, 1'i kist hidatik, 1'i mantar olarak raporlandı. Benign SPN'lerin tanı dağılımı Şekil 4.3'te görülmektedir.

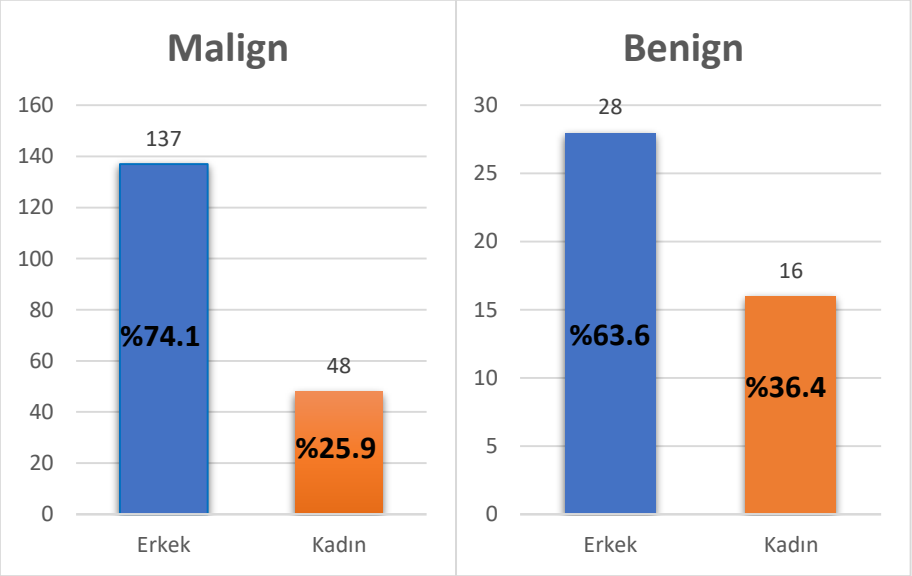


Şekil 4.3. Benign soliter pulmoner nodüllerin tanı dağılımı (n).

Çalışmamıza dahil edilen benign SPN'li hastaların yaş ortalaması 54.93±10.64 yıl, malign SPN'li hastaların yaş ortalaması 63.30±10.02 yıl olup, malign SPN'ye sahip hastalar daha yaşlıydı ($p<0.001$). Ayrıca, benign SPN saptanan

hastalar arasında 65 yaşın altındaki hasta oranı malign SPN saptanan hastalara göre daha fazlaydı (%84.1'e karşın %53.5; p<0.001).

Bening SPN'ye sahip hastaların 28 (%63.6)'i, malign SPN'ye sahip hastaların 137 (%74.1)'si erkek olup iki grup arasında cinsiyet dağılımı bakımından fark saptanmadı (p=0.166). Malign ve benign SPN'lerin cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.4'te görülmektedir.



Şekil 4.4. Malign ve benign soliter pulmoner nodüllerin cinsiyete göre dağılımı.

Çalışmamızda benign SPN'li hastaların 32 (%72.7)'sinin, malign SPN'li hastaların ise 144 (%77.8)'ünün sigara öyküsü vardı. Benign SPN'li hastaların 7 (% 17.9)'si, malign SPN'li hastaların 20 (% 11.2)'si akciğer kanseri için riskli olan bir meslek grubunda çalışmaktaydı. Benign SPN'li hastaların 13 (%29.5)'ü, malign SPN'li hastaların ise 57 (%30.8)'si asbest teması tariflemekteydi. İki grup arasında sigara içme, mesleksel risk faktörü ve asbest teması bakımından fark tespit edilmedi (Sırasıyla p=0.470; p=0.244; p=0.870).

Çalışmamızda benign SPN'li hastaların 7 (%15.9)'sinin, malign SPN'li hastaların 60 (%32.4)'ının eşlik eden akciğer hastalık öyküsü bulunmaktaydı. Malign SPN'li hastalar arasında, benign SPN'li hastalara göre eşlik eden akciğer hastalığı oranı daha yüksekti (p=0.030). Benign SPN'li hastaların 11 (%25.0)'inin, malign SPN'li hastaların 51 (%27.6)'inin özgeçmişinde akciğer kanseri dışında kanser

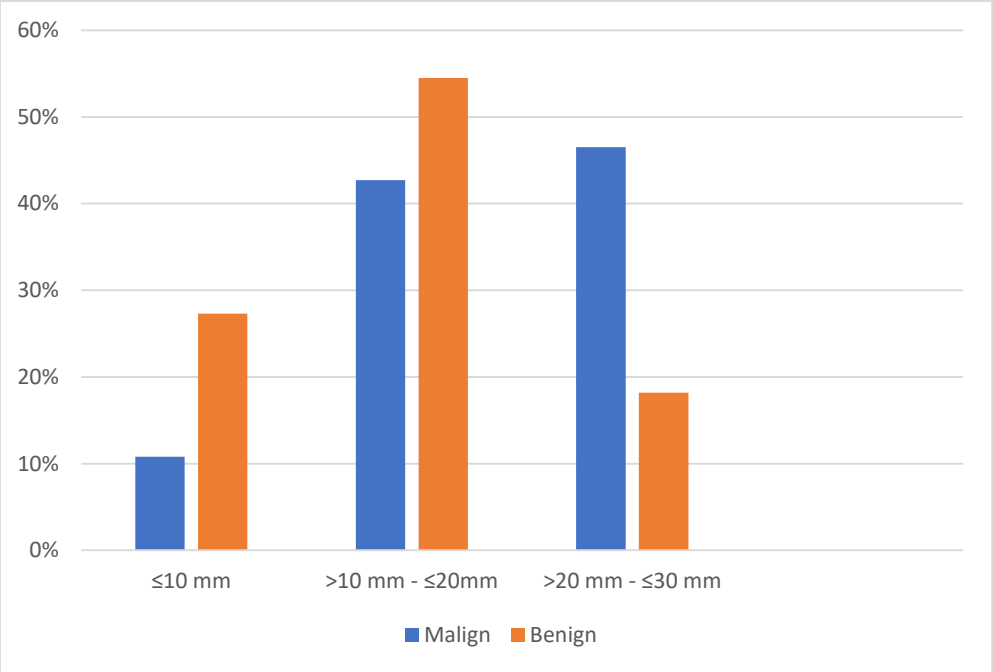
öyküsü bulunuyordu. Benign SPN'li 3 (%6.8) hastanın, malign SPN'li 13 (%7.0) hastanın birinci derece akrabalarında akciğer kanseri öyküsü vardı. Yine benign SPN'li hastaların 7 (%15.9)'sinin, malign SPN'li hastaların 23 (%12.4)'ünün ailesinde akciğer kanseri dışında kanser öyküsü vardı. İki grup arasında özgeçmişte akciğer dışı kanser öyküsü, ailede akciğer ve akciğer dışı kanser öyküsü bakımından fark bulunamadı (Sırasıyla p=0.730, p=0.961, p=0.539). Benign ve malign SPN'li hastaların demografik ve özgeçmiş özelliklerinin kıyaslanması Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Benign ve malign soliter pulmoner nodülü olan hastaların demografik ve özgeçmiş özelliklerinin kıyaslanması.

Değişkenler	**Benign SPN (n=44)**	**Malign SPN (n=185)**	**p değeri**
Yaş, X±SD, yıl	54.93±10.64	63.30±10.02	**<0.001**
Yaş, n (%)			
<65	37 (84.1)	99 (53.5)	**<0.001**
≥65	7 (15.9)	86 (46.5)	
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	28 (63.6)	137 (74.1)	0.166
Kadın	16 (36.4)	48 (25.9)	
Sigara öyküsü, n (%)			
Yok	12 (27.3)	41 (22.2)	0.470
Var	32 (72.7)	144 (77.8)	
Mesleksel risk faktörü, n (%)			
Yok	32 (82.1)	159 (88.8)	0.244
Var	7 (17.9)	20 (11.2)	
Asbest teması öyküsü, n (%)			
Yok	31 (70.5)	128 (69.2)	0.870
Var	13 (29.5)	57 (30.8)	
Akciğer hastalığı öyküsü, n (%)			
Yok	37 (84.1)	125 (67.6)	**0.030**
Var	7 (15.9)	60 (32.4)	
Özgeçmişte kanser öyküsü, n (%)			
Yok	33 (75.0)	134 (72.4)	0.730
Var	11 (25.0)	51 (27.6)	
Ailede akciğer kanseri öyküsü, n (%)			
Yok	41 (93.2)	172 (93.0)	0.961
Var	3 (6.8)	13 (7.0)	
Ailede kanser öyküsü, n (%)			
Yok	37 (84.1)	162 (67.6)	0.539
Var	7 (15.9)	23 (12.4)	

SD: Standard Sapma; SPN: Soliter pulmoner nodül.

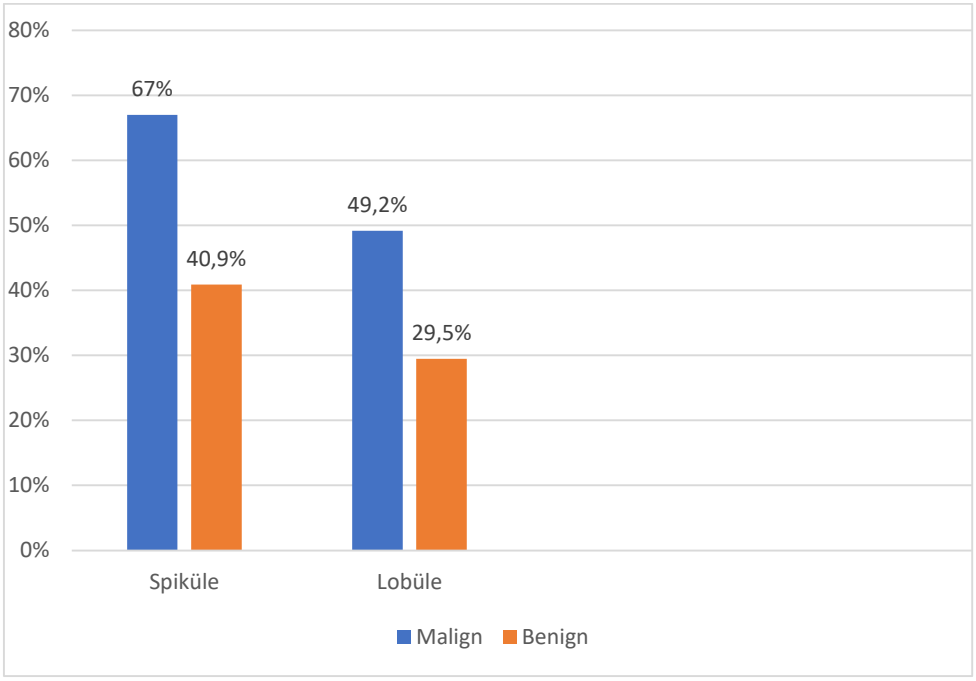
Çalışmamızda nodül boyutu benign SPN'li hastaların 12 (%27.3)'sinde ≤10 mm, 24 (%54.5)'ünde >10 mm ile ≤20 mm arası, 8 (%18.2)'inde >20 mm olarak ölçüldü. Nodül boyutu malign SPN'li hastaların 20 (%10.8)'sinde ≤10 mm, 79 (%42.7)'unda >10 mm ile ≤20 mm arası, 86 (%46.5)'sında >20 mm olarak ölçüldü. İki grup arasında nodül boyutunun dağılımları farklı olup, benign SPN'ler arasında 2 cm ve altındaki nodül oranı daha fazla iken, malign SPN'ler arasında 2 cm ve üzerindeki nodül oranı daha fazla saptandı (p=0.001). Malign ve benign SPN'lerin boyuta göre dağılımı Şekil 4.5.'te görülmektedir.



Şekil 4.5. Malign ve benign soliter pulmoner nodüllerin boyuta göre dağılımı.

Çalışmamızda benign SPN'lerin 23 (%52.3)'ü sağ hemitoraksta bulunurken, 21 (%47.7)'i sol hemitorakstaydı. Malign SPN'lerin ise 102 (%55.1)'si sağ hemitoraksta saptanırken, 83 (%44.9)'ü sol hemitoraksta saptandı. Benign SPN'erin 29 (%65.9)'u üst lobda (orta lob-lingula), 15 (%34.1)'i alt lobda, malign SPN'lerin 119 (%64.3)'u üst lobda (orta lob-lingula), 66 (%35.7)'sı alt lobda görüldü. Benign SPN'lerin 37 (%84.1)'si, malign SPN'lerin 140 (%75.7)'ı periferik yerleşimliydi. Çalışmamızda benign ve malign SPN'li hastalar arasında, nodülün bulunduğu taraf (sağ veya sol), lob ve periferik yahut santral yerleşimli olması bakımlarından fark saptanmadı (Sırasıyla p=0.732, p=0.843, p=0.231).

SPN'lerin kenar özelliklerine baktığımızda, benign SPN'lerin 18 (%40.9)'inin, malign SPN'lerin ise 124 (%67.0)'ünün spikülasyon gösterdiği, benign SPN'lerin 13 (%29.5)'ünün, malign SPN'lerin ise 91 (%49.2)'inin lobülasyon gösterdiği tespit edildi. Malign SPN'ler arasında benignlere göre spikülasyon ve lobülasyon gösteren kenar özelliğinin daha fazla olduğu görüldü (Sırasıyla p=0.001 ve p=0.019). Malign ve benign SPN'lerde spikülasyon ve lobülasyon kenar özelliklerinin dağılımı Şekil 4.6'da görülmektedir.



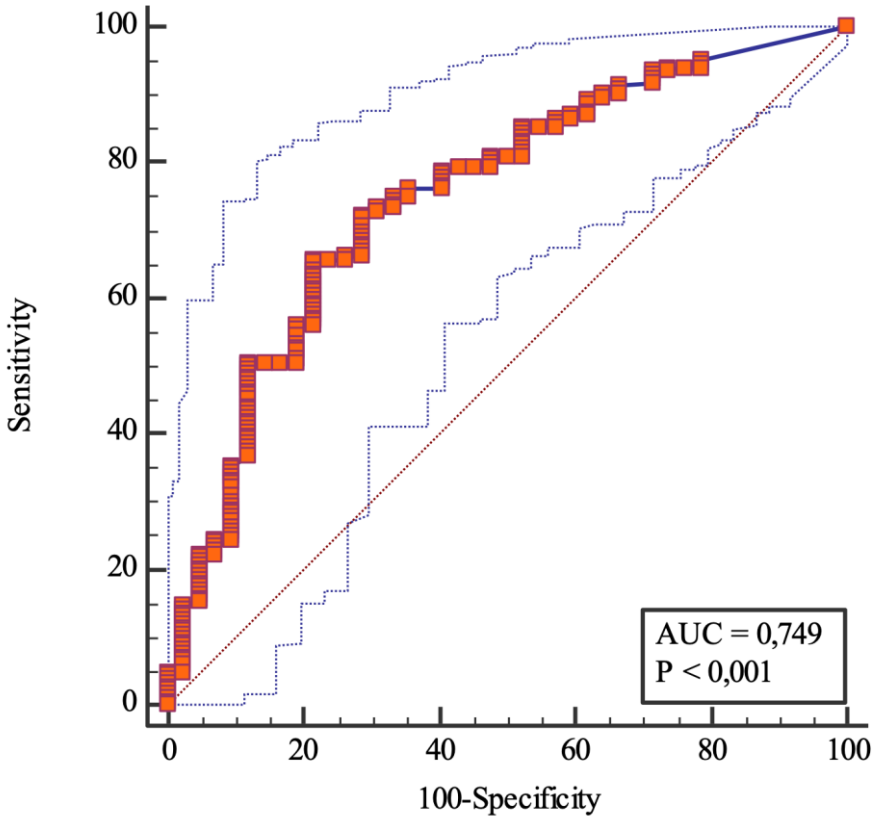
Şekil 4.6. Malign ve benign soliter pulmoner nodüllerde spikülasyon ve lobülasyon kenar özelliklerinin dağılımı.

Çalışmamızda SPN'lerin iç yapısı benign tanı alan hastaların 1 (%2.3)'inde buzlu cam, 15 (%34.1)'inde subsolid, 28 (%63.6)'inde ise solid özellikte idi. Malign histopatolojisi olan hastalardan ise 7 (%3.8)'si buzlu cam, 57 (%30.8)'si subsolid, 121 (%65.4)'i solid nodüle sahipti. İki grup arasında SPN'nin iç yapısı bakımından fark bulunamadı (p= 0.831). Benign SPN'li hastaların 5 (%11.4)'inin, malign SPN'li hastaların 20 (%10.8)'sinin BT'sinde kavitasyon/sabun köpüğü tespit edildi. İki grup arasında nodülün kavitasyon/sabun köpüğü göstermesi bakımından fark bulunamadı (p=0.916).

Çalışmamızda benign SPN'lerin 8 (%18.2)'i kalsifik bileşen içermekteyken, malign SPN'lerin hiçbirinde kalsifik bileşen saptanmadı. Benign SPN'li hastaların 3 (%6.8)'ünde nodül yağ atenüasyonu içermekteyken, malign nodülü olan hastaların hiçbirinde yağ atenüasyonu içermiyordu. Benign SNP'lerin 6 (%13.6)'sı, malign SPN'lerin ise 7 (%3.8)'si fissürle ilişkili idi. Tek değişkenli analizde kalsifikasyon, yağ atenüasyonu içerme ve fissürle bağlantılı nodülü olan hasta oranı benign SPN'lerde malignlere göre daha yüksek bulundu (Sırasıyla $p<0.001$, $p=0.007$, $p=0.011$).

Çalışmamızda benign nodülü olan hastalar arasında 18 (%40.9)'inin, malign nodülü olan hastalar arasında 10 (%57.3)'unun BT'sinde amfizem varlığı tespit edildi. Benign nodülü olan hastalarla karşılaştırıldığında, malign nodülü olan hastalar arasında BT'de amfizem görülme oranı daha yüksekti ($p=0.050$).

PET-BT'nin SUVmax değerlerinin ortalama±SD değeri 5.67±4.58, ortanca 4.71 (0.0–24.58) idi. Benign ve malign SPN'leri ayırmada SUVmax kestirim değerini belirlemek amacıyla yapılan ROC analizinde AUC ± standart hata 0.749±0.0422, %95 güven aralığı ise 0.688–0.804 olarak bulundu ($p<0.001$). Kestirim değeri > 3.96 olarak belirlendi. Bu değerin duyarlılık ve %95 güven aralığı %65.8 (58.4-72.6), özgüllüğü ise %78.6 (63.2-89.7) idi (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Benign ve malign soliter pulmoner nodülleri ayırmada SUVmax kestirim değerinin ROC eğrisi.

PET-BT'nin SUVmax değerleri incelendiğinde, benign SPN'li hastaların 10 (%23.8)'unda, malign SPN'li hastaların 121 (%65.8)'inde SUVmax değeri> 3.96 idi. Malign SPN'li hastalar arasında PET-BT SUVmax değeri> 3.96 olan hasta oranı, benign gruba göre daha yüksekti (p<0.001). Benign ve malign SPN'li hastaların radyolojik özelliklerinin kıyaslanması Tablo 4.3.'te yer almaktadır.

Tablo 4.3. Benign ve malign soliter pulmoner nodülü olan hastaların radyolojik özelliklerinin kıyaslanması.

Değişkenler, n (%)	**Benign SPN (n=44)**	**Malign SPN (n=185)**	**p**
Boyut, mm			
≤10 mm	12 (27.3)	20 (10.8)	**0.001**
>10 mm ≤20mm	24 (54.5)	79 (42.7)	
>20 mm ≤30 mm	8 (18.2)	86 (46.5)	
Taraf			
Sağ	23 (52.3)	102 (55.1)	0.732
Sol	21 (47.7)	83 (44.9)	

Tablo 4.3.''Devamı'' Benign ve malign soliter pulmoner nodülü olan hastaların radyolojik özelliklerinin kıyaslanması.

Lob			
Üst (orta-lingula)	29 (65.9)	119 (64.3)	0.843
Alt	15 (34.1)	66 (35.7)	
Yerleşim			
Perifer	37 (84.1)	140 (75.7)	0.231
Santral	7 (15.9)	45 (24.3)	
Kenar özelliği, spikülasyon			
Yok	26 (59.1)	61 (33.0)	**0.001**
Var	18 (40.9)	124 (67.0)	
Kenar özelliği, lobulasyon			
Yok	31 (70.5)	94 (50.8)	**0.019**
Var	13 (29.5)	91 (49.2)	
Kalsifikasyon			
Yok	36 (81.8)	185 (100.0)	**<0.001**
Var	8 (18.2)	0 (0.0)	
Yoğunluk			
Buzlu cam	1 (2.3)	7 (3.8)	0.831
Subsolid	15 (34.1)	57 (30.8)	
Solid	28 (63.6)	121 (65.4)	
Yağ			
Yok	41 (93.2)	185 (100.0)	**0.007**
Var	3 (6.8)	0 (0.0)	
Kavitasyon			
Yok	39 (88.6)	165 (89.2)	0.916
Var	5 (11.4)	20 (10.8)	
Fissür ilişkisi			
Yok	38 (86.4)	178 (96.2)	**0.011**
Var	6 (13.6)	7 (3.8)	
BT'de Amfizem			
Yok	26 (59.1)	79 (42.7)	**0.050**
Var	18 (40.9)	10 (57.3)	
SUVmax*			
<3.96	32 (76.2)	63 (34.2)	**<0.001**
≥3.96	18 (23.8)	146 (65.8)	

BT: Bilgisayarlı Tomografi; SUVmax: Standardize Edilmiş Maksimum Tutulum Değeri; SPN: Soliter pulmoner nodül. *: 3 hastanın PET-BT'si yoktu.

SPN'nin malign veya benign olma olasılığını öngören değişkenleri belirlemek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda yaşın ≥ 65 (OR; %95GA: 3.51; 1.31-9.45) yıl ve SUVmax değerinin ≥ 3.96 olması durumunun (4.55; 1.84-11.27) malign SPN'yi öngördüğü, nodülün fissür ile bağlantılı olmasının (0.10; 0.02-0.44) ise benign SPN'yi öngördüğü tespit edildi. SPN'nin malign olma

olasılığını öngören değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.4'te yer almaktadır.

Tablo 4.4. Soliter pulmoner nodüllerin malign veya benign olma olasılığını öngören değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

Değişkenler	**OR**	**%95 GA**	**P**
Yaş	3.514	1.307-9.448	**0.013**
Cinsiyet	1.360	0.540-3.429	0.514
Akciğer Hastalığı	1.277	0.424-3.847	0.664
Boyut	1.601	0.895-2.867	0.113
Spikülasyon	1.624	0.726-3.635	0.238
Lobülasyon	1.324	0.565-3.104	0.518
SUVmax	4.552	1.839-11.265	**0.001**
Fissür bağlantısı	0.099	0.022-0.441	**0.002**
BT'de amfizem varlığı	1.384	0.555-3.452	0.486
Kat sayı	0.156		0.017

OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı; SUVmax: Standardize Edilmiş Maksimum Tutulum Değeri.

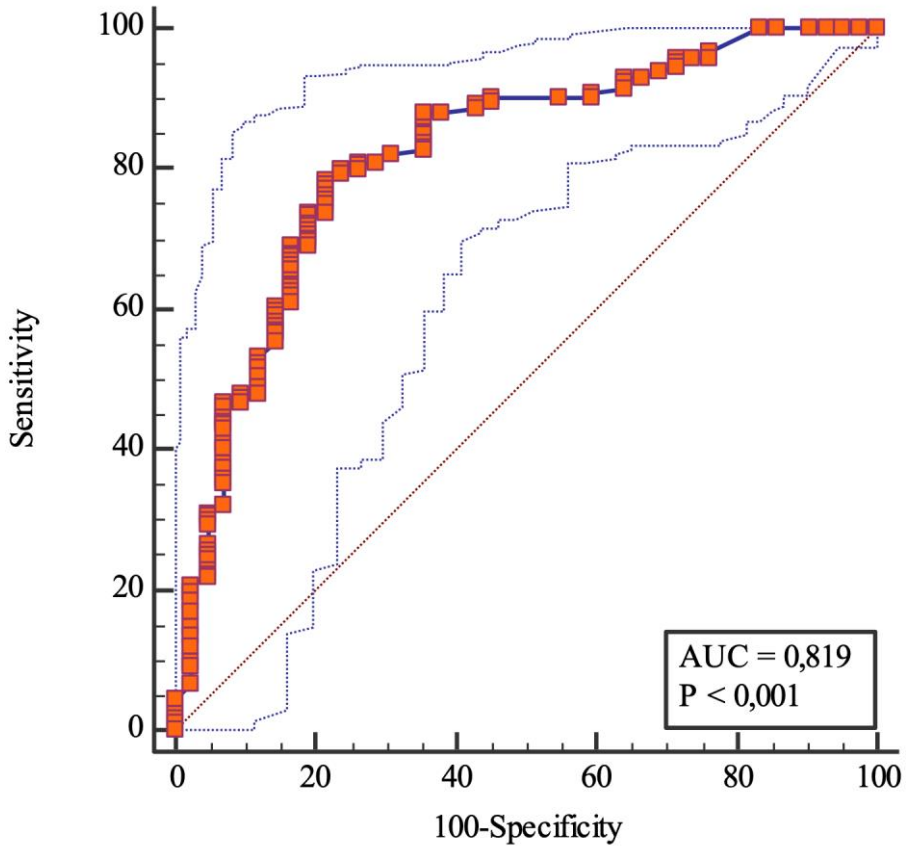
Malign soliter pulmoner nodüllerin ayırımı için geliştirilen modelin duyarlılığı %78.3, özgüllüğü %78.6, pozitif olabilirlik oranı 3.65, negatif olabilirlik oranı 0.28 olarak saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Malign soliter pulmoner nodüllerin ayırımı için geliştirilen modelin geçerlilik ölçütleri.

Geçerlilik ölçütleri	**Değer**	**%95 GA**
Duyarlılık, %	78.3	71.6-84.0
Özgüllük, %	78.6	63.2-89.7
Pozitif olabilirlik oranı (+LR)	3.65	2.0-6.5
Negatif olabilirlik oranı (-LR)	0.28	0.2-0.4

GA: Güven Aralığı; LR: Likelihood ratio (olabilirlik oranı)

Modelin malign SPN'yi belirleme olasılık değerlerinin kestirim noktasını tespit etmek için nodülün benign olma durumuna göre yapılan ROC analizinde AUC ± standart hata 0.819±0.0377, %95 güven aralığı ise 0.763 – 0.867 olarak bulundu ($p<0.001$). Kestirim değeri > 0.75703 olarak belirlendi (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Soliter pulmoner nodüllerde malign patoloji ayırımı için geliştirilen modelin ROC eğrisi.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında SPN tespit edilen ve kesin histopatolojik tanıya ulaşılan 229 hasta değerlendirildi. Malign ve benign SPN'li hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri kıyaslandı ve SPN'nin malign veya benign olma durumunu öngören değişkenler belirlendi. Tek değişkenli analiz sonucunda malign SPN'li hastalar arasında ileri yaş (<0.001), akciğer hastalığı öyküsü olan (p=0.030), nodül çapı > 2 cm (p=0.001), spiküle kenar özelliği (p=0.001), lobule kenar özelliği (p=0.019), tomografide amfizem bulgusu (p=0.050) ve SUVmax değeri ≥ 3.69 nodülü (p<0.001) olan hasta oranı benign SPN'li hastalara göre daha yüksek saptandı. Buna karşın benign SPN'li hastalar arasında kalsifikasyon (p<0.001) ve yağ (p=0.007) içeren nodül ile fissürle bağlantılı nodülü (p=0.011) olan hasta oranı malign SPN'li hastalara göre daha yüksekti. SPN'nin malign veya benign olma olasılığını öngören değişkenleri belirlemek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda ise yaşın ≥ 65 (OR; %95GA: 3.51; 1.31-9.45) yıl ve SUVmax değerinin ≥ 3.96 olması durumunun (4.55; 1.84-11.27) malign nodülü öngördüğü, nodülün fissür ile bağlantılı olmasının (0.10; 0.02-0.44) ise benign nodülü öngördüğü tespit edildi. Malign SPN'lerin ayırımı için geliştirilen modelin duyarlılığı 78.3, özgüllüğü 78.6, pozitif olabilirlik oranı 3.7, negatif olabilirlik oranı 0.3 idi. Modelin malign SPN'yi belirleme olasılık değerlerinin kestirim noktasını tespit etmek için yapılan ROC analizinde AUC ± standart hata 0.819±0.0377, %95 güven aralığı 0.763 – 0.867 (p<0.0001) ve kestirim değeri > 0.75703 olarak belirlendi.

SPN, rutin klinik uygulamada görüntüleme tetkikleri yapılırken sık karşılaşılan bir klinik sorundur. Bu nodüllerin büyük çoğunluğu benign olup sadece küçük bir kısmının malign olduğu dikkati çekmektedir (87). Rutin klinik uygulamada nodülün malign olma durumunu öngören parametrelerin bilinmesi, SPN'nin tanısal yönetiminin daha iyi yapılmasına yardımcı olacaktır. Malign nodüllerin erken tanınması klinikte önem arz etmektedir. Akciğer kanseri gibi malign tanıya sahip nodüllerin erken teşhisi, tedavi başarısını artırırken, mortaliteyi de belirgin şekilde azaltacaktır. Benign nodüllerin öngörülmesi ise hem takiplerde ortaya çıkan yüksek maliyetler nedenli sağlık sisteminin mali yükünü azaltacak, hem de hastaları takip

sürecinde ve ileri işlemler sırasında oluşabilecek psikolojik külfetten kurtaracaktır. Ayrıca benign nodüllere yapılacak invaziv işlemlerden ve bu işlemlerin komplikasyonlarından sakınmaya da yardımcı olacaktır. Bu nedenle çalışmamızda nodül malignitesinin öngörücüsü olabilecek parametreleri değerlendirdik.

Hastalarımızın 185 (%80.8)'inde malign, 44 (%19.2)'ünde benign nodül tespit edildi. Malign tanılar arasında 179 hasta ile en sık akciğer kanseri, benign tanılar arasında ise 9 hasta ile hamartom ilk sırada gelmekteydi. En sık saptanan malign SPN'ler 108 hastada akciğer adenokarsinom, 51 hastada skuamöz hücreli karsinom, 11 hastada karsinoid tümör ve 6 hastada metastatik akciğer kanseriydi. En sık saptanan benign SPN'ler ise 9 hastada hamartom, 8 hastada fibrotik nodül, 6 hastada TB, 5 hastada organize pnömoni, 5 hastada fokal fibrozis ve 4 hastada intrapulmoner lenf nodu idi. Xiang ve ark.'nın 2016 yılında yayımladığı çalışmada Ocak 2012'den Aralık 2014'e kadar Shanghai Göğüs Hastanesi'nde cerrahi sonrası kesin patolojik tanı konulan 203 SPN hastasının (110 erkek ve 93 kadın) verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Bu vaka serisinde çalışmamıza benzer şekilde 159 (%78.3) malign ve 44 (%21.7) benign nodül mevcuttu. Yine vaka serimize benzer şekilde malign tanılar arasında 153 hasta ile en sık akciğer kanseri (133 adenokanser), benign tanılar arasında ise 11 hasta ile hamartom ilk sırada gelmekteydi (92).

Çalışmamıza dahil edilen benign nodüle sahip hastaların yaş ortalaması 54.93±10.64 yıl, malign nodüle sahip hastaların yaş ortalaması ise 63.30±10.02 yıl olarak saptandı ($p<0.001$). Benign nodül saptanan hastaların 37 (%84.1)'sinin 65 yaştan küçük olduğu görülürken, sadece 7 (%15.9) hastanın yaşının ≥ 65 olduğu dikkat çekicidir. Malign nodüle sahip hastalarda ise 99 (%53.5) hasta 65 yaştan küçük iken, 86 (%46.5) hastanın ≥ 65 yaş olduğu kaydedilmiştir. Çalışmamızda ileri yaşın malign nodülü öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bir parametre olduğu görülmüştür. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yaşın ≥ 65 (OR %95GA: 3.51; 1.31-9.45) yıl olması durumu malign nodülü öngören bir parametre olarak saptanmıştır ($p=0.013$). Yukarıda bahsedildiği üzere SPN'lerin büyük çoğunluğunu primer akciğer kanserleri oluşturmaktadır. Akciğer kanserinin görülme sıklığının ileri yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Deppen ve ark. tarafından, Vanderbilt'te akciğer kanseri prevalansı %72 olan 492 hastada geliştirilen TREAT modeli çalışması da

ileri yaşın akciğer kanseri gelişimiyle yakın ilişkili olduğunu vurgulamıştır (93). Çalışmamızla benzer hasta popülasyonuna sahip başka bir çalışmada ise ileri yaş, spikülasyon, kalsifikasyon ve PET-BT'de tutulum, SPN'li hastalarda malignite için bağımsız öngörücüler olarak belirlenmiştir (92). Erdoğdu ve ark.'nın çalışmasında çok değişkenli analizle, yaşın 61'in üstünde olması malignite için anlamlı öngördürücüler arasında belirlenmiştir (94). Farjah ve ark. 2023 yılında yayınladığı, 2005 ile 2015 yılları arasında BT görüntülemesinde rastlantısal olarak tespit edilen nodülü saptanan, ortalama yaşı 67 olan 7.240 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, ileri yaşın artan akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (27). Buna karşın aksini belirten çalışmalar da mevcuttur. Tanner ve ark.'nın, 2015 yılında 377 hastanın dahil edildiği çok merkezli gözlemsel çalışmasında ileri yaş, ailede kanser öyküsü veya coğrafi konumun nodülün malignitesini öngörmesine dair herhangi bir fark bulunamamıştır (95). Çalışmamız literatürdeki birçok çalışmayla benzer şekilde, ileri yaş ile malign nodül gelişimi arasında anlamlı ilişki kurmuştur.

Çalışmamızda 165 (%72.1) hasta erkek, 64 (%27.9) hasta kadındı. Benign nodüle sahip hastaların 28 (%63.6)'i, malign nodüle sahip hastaların 137 (%74.1)'si erkekti. Çalışmamızda cinsiyet ile nodülün malignite riski arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0.166). Bilimsel literatür, kadınlarda ve erkeklerde akciğer kanseri riskinin farklı olduğunu göstermektedir (22). Akciğer kanser riskindeki bu farkın, iki cinsiyet arasında değişen sigara içme ve tütün alışkanlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (23). Ancak literatürdeki çalışmalar, çelişkili sonuçlar göstermektedir; bazıları erkeklerle karşılaştırıldığında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri riskinin daha yüksek olduğunu gösterirken, diğer çalışmalar ya hiçbir fark bulmamış ya da erkekler için daha yüksek bir risk bulmuştur (24). Ayrıca, hiç sigara içmeyenler arasında akciğer kanseri kadınlarda erkeklere göre daha yaygın bulunmuştur; bunun nedeni muhtemelen kadınlar arasında pasif sigara içiciliğinin daha fazla görülmesi ve ayrıca farklı karsinojenik yolaklardır (25). Polisiklik aromatik hidrokarbon düzeylerinin yüksek olması, sitokrom P450 (CYP 1A1) kodlayan genin daha yüksek düzeyde ifadesi, p53'te daha sık G: C'den T: A'ya dönüşümlerin gözlenmesi ve epidermal büyüme faktörü reseptör mutasyonlarının erkeklere göre kadınlarda daha fazla olması suçlanan karsinojenik mekanizmalar

olarak dikkat çekmektedir (96,97). De Cote ve ark. 2009 tarihli çalışmasında östrojenin akciğer kanseri gelişiminde rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Kadınlarda akciğer adenokarsinomlarına yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu, hiç sigara içmeyen kadınların daha yüksek risk altında olduğunu belirtmektedir (98). 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada, önceki çalışmalara benzer şekilde kadınlarda, sigara içmeyen popülasyonda SPN saptanma insidansı, erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun, kadınlar için daha yüksek bir pulmoner adenokarsinom insidansına yol açtığı gözlenmiştir (14).

Henschke ve ark. 1993-2005 yıllarında, Kuzey Amerika'da, sigara öyküsü olan toplam 7498 kadın ve 9427 erkek hastanın tarandığı etiyolojik çalışmada kadınların tütün kanserojenlerine karşı duyarlılığının yüksek olduğu, ancak erkeklerle karşılaştırıldığında akciğer kanserinin ölümcül sonuç oranının daha düşük olduğu kanaatine varmışlardır (99). Wakai ve ark. tarafından toplam 8 kohort ve 14 vaka kontrol çalışmasının değerlendirildiği sistematik incelemede, halen sigara içenlerde göreceli risk, hiç sigara içmeyenlere göre erkeklerde 4.4 ve kadınlarda 2.8 kat artmış bulunmuştur (100). Kreuzer ve ark. üç Alman ve üç İtalyan merkezinde akciğer kanserine ilişkin bir vaka kontrol çalışması gerçekleştirmiş, 3723 erkek ve 900 kadın vaka ile 4075 erkek ve 1094 kadın kontrol vakasının yaşam boyu sigara içme alışkanlıklarını kaydetmişlerdir. İlgili çalışmada sigara içen grup ile hiç sigara içmemişleri kıyaslayan akciğer kanseri riski, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Sigara kullanma alışkanlıklarına yönelik düzeltmelerin ardından, risk tahminleri cinsiyetler arasında kayda değer bir farklılık göstermediğinden bahsi geçen çalışmada tütün dumanına benzer maruziyet durumunda akciğer kanseri riskinin kadınlarda ve erkeklerde benzer olduğu sonucuna varılmıştır (101). Literatürdeki çalışmaların çoğu kadın cinsiyeti malignite riski açısından anlamlı bulsa da bu konuda mutabakat yoktur. Erkeklerde riskin yüksek bulunduğu ve cinsiyetin anlamlı olmadığı birçok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda da cinsiyetin malignite riskini artırmada anlamlı etkisi bulunmamıştır.

Çalışmamızda benign nodüle sahip hastaların 32 (%72.7)'sinin, malign nodüle sahip hastaların 144 (%77.8)'ünün sigara içme öyküsü olup, sigara öyküsü ile malignite riski arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0.470). Literatürde sigara kullanımı akciğer kanseri için en önemli risk faktörlerindendir ve kansere bağlı

ölümlerin %85'inde rol oynar (18). Samet ve ark., ağır sigara içicilerde yaşam boyu akciğer kanseri riskini %30 bulmuş ve akciğer kanseri gelişimindeki en önemli risk faktörünü sigara olarak tespit etmişlerdir (19). Buna karşılık, başka bir çalışmalarında hiç sigara içmeyenlerin yaşam boyu riskin %1'den az olduğunu saptamışlardır (20). Yang Li ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmalarında, 1 Ocak 2011 ile 30 Mart 2016 tarihleri arasında, Çin popülasyonunda, SPN'lerin kanser risk faktörlerini değerlendirmek için, BT eşliğinde iğne biyopsisi yapılan 1422 SPN'li hastanın, klinik ve görüntüleme verilerini retrospektif olarak analiz etmişlerdir. Bu çalışmada sigara paket yılının (OR 1.756, %95 GA 1,139–2,707; p<0,05) nodülün malignite olasılığının artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (102). Cai ve ark. 2022 yılında yapılan, toplamda 1.639 kişinin dahil edildiği başka bir çalışmada, Hollanda popülasyonunda sigara içenlerle karşılaştırıldığında hiç sigara içmeyenlerde BT özelliklerinin dağılımında küçük farklılıklar bulunmuştur. Hiç sigara içmeyenlerde tespit edilen yüksek malignite riski taşıyan nodüllerin, halen sigara içenlerle karşılaştırıldığında eşit derecede yaygın olduğu dikkat çekmiştir (21). Valero ve ark. tarafından yapılan SPN malignitesinin öngörücü modellerini geliştirmeyi amaçlayan 15 adet çalışmanın değerlendirildiği sistematik incelemede, modellerde en sık tanımlanan SPN malignitesinin bağımsız belirleyicilerinin ileri yaş, SPN çapı ve sigara içimi olduğu belirtilmiştir (87). Erdoğdu ve ark.'nın 2022 yılında yayımlanan çalışmasında, SPN'si olan 223 hasta tek değişkenli analizde değerlendirildiğinde sigara öyküsü 30 paket-yıl'dan fazla olan (p=0.016) ve sigara içen (p=0.014) hastalarda malign SPN oranı anlamlı derecede daha yüksekti. Ancak çok değişkenli analizde, malignite için anlamlı öngördürücüler arasında sigara öyküsü ve aktif sigara kullanımı, bizim çalışmamızla benzer şekilde anlamlı bulunmamıştır (94). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %76'sının sigara kullanım öyküsü bulunmaktaydı. Çalışma grubunun büyük bölümünün sigara kullanım öyküsünün olması, çalışmamızda sigarayla nodülün malignite riski arasında anlamlı ilişki kurulamama sebebi olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda benign nodülü olan hastaların 7 (% 17.9)'si, malign nodülü olan hastaların 20 (% 11.2)'si IARC tarafından akciğer kanseri gelişimi için riskli kabul edilen meslek kollarında çalışmaktaydı. Çalışmamızda meslek ve nodülün malign olması arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0.244). Literatürde çeşitli

tozların, metallerin ve dumanların akciğer kanseri gelişimiyle ilintili olduğu söylenmektedir (29). Bu maruziyetlere eş zamanlı olarak sigara dumanı maruziyeti sinerjistik etki göstererek akciğer kanseri riskini daha da artırır (30)(31). Ott ve ark. 2012 tarihli makalelerinde, SPN'nin malign olma risk faktörleri arasında karasal radyasyon ve radon gazının neden olduğu iç mekan radyasyonundan oluşan doğal iyonik radyasyona maruz kalma, solunabilir toz ve dizel motor emisyonlarına maruz kalma, asbest ve polisiklik aromatik hidrokarbonların yer aldığını ve vakaların çoğunda, maruziyet ile kanserin gelişmesi arasında onyıllarca vakit geçtiğini ve bu durumun, kişinin ilgili maddelere mesleki olarak kümülatif maruziyetiyle alakalı olduğunu öne sürmüştür (103). Sancini ve ark.'nın 2010 yılında yaptığı çalışmada, kentsel kirleticilere maruz kalan büyük bir İtalyan şehrinde yaşayan 100 trafik polisinden ve mesleki olmayan kirleticilere maruz kalan 100 kontrolden oluşan bir örnek üzerinde akciğer lezyonlarının erken tespiti değerlendirilmiştir. Kontrollere (sigara içenler ve içmeyenler dahil) kıyasla trafik polislerinde (sigara içenler ve içmeyenler dahil) çapı 5 ila 10 mm arasında en az bir akciğer nodülü olan vaka bulmanın risk oranı 1.94 kat fazla bulunmuştur. Ayrıca sigara kullanan çalışanların şüpheli akciğer nodülleri geliştirme riski daha yüksek olmasına rağmen, kentsel kirleticilere rutin olarak maruz kalmanın aynı türde risk artışına neden olmadığı görülmüştür. Sigara kullanımının ve kentsel kirleticilere maruziyetin etkileşiminin, şüpheli akciğer nodüllerinin gelişme riskini büyük ölçüde artırdığı kanaatine varılmıştır (104).

Tersane işçilerinin, inşaat işçilerinin, otomotiv endüstrisi işçilerinin (özellikle fren-balata ile uğraşanlar) ve tesisatçıların asbest maruziyetinin fazla olduğu bilinmektedir. Asbeste maruz kalan sigara içmeyen kişilerde akciğer kanseri gelişimi için risk, asbeste maruz kalmayan kişilere göre neredeyse iki kat daha yüksektir. (31). Leuraud ve ark.'nın 2011 tarihli, 1046 akciğer kanseri vakası ve 2492 kontrol vakasının ayrıntılı radona maruz kalma verilerini içeren bir çalışmada, Avrupa'daki uranyum işçilerinin radona maruziyetinden bu yana geçen sürenin, radon maruziyeti ile akciğer kanseri riski arasındaki ilişkinin önemli bir değiştiricisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, radonun kanserojen etkisinin, sigara içimi için ayarlama yapıldığında bile devam ettiğini doğrulamaktadır (32). Steenland ve ark. 2014 tarihli makalesinde madenci, değirmenci, seramik işçisi, camcı, granit

ocağı işçisi, döküm işçilerinde ve kot kumlamacılarında silika maruziyetinin olduğunu, kümülatif silika maruziyeti ile akciğer kanseri gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu belirtmektedir (105). Schubauer-Berigan ve ark.'nın iki alaşım fabrikasında çalışan işçilerin dahil edildiği 2017 tarihli çalışmasında, düşük seviyelerde berilyum maruziyetine sahip olan işçilerin bile akciğer kanseri gelişimi riski altında olabileceğini göstermektedir (106). Lubin ve ark.'nın 8014 bakır dökümhanesi işçisini incelediği çalışmalarında, işçiler arasında solunum yoluyla arsenik birikiminin akciğer kanseri riskinin, daha yüksek bir konsantrasyonda ve daha kısa sürede maruz kalındığında, daha düşük bir konsantrasyonda ve daha uzun sürede maruz kalınmasına oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (107). Grimsrud ve ark.'nın Norveç'li nikel rafinerisi işçileri üzerinde yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında, suda çözünebilen nikel türlerinin akciğer kanseri gelişiminde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (108). Park ve ark.'nın 2012 tarihli çalışmasında, 1940-2002 yılları arasında Denver, Colorado'da bulunan bir kadmiyum dökümhanesinde çalışan 606 işçinin verileri retrospektif incelenmiştir. Bulgular kadmiyumun akciğer kanseri mortalitesi riskinde bağımsız bir etkisini desteklemektedir. Yaklaşık 2.4 $\mu g/m^3$'lük kadmiyuma hava yoluyla maruz kalma nedeniyle yaşam boyu akciğer kanserinden ölüm riskinin 1/1000'den fazla olduğu tahmin edilmektedir (109). Çalışmamızda, literatürdeki çalışmaların aksine mesleğin malign nodül ile anlamlı bir ilişkisi saptanamamıştır.

Çalışmamızda benign nodüle sahip hastaların 13 (%29.5)'ünde, malign nodüle sahip hastaların ise 57 (%30.8)'sinde asbest teması vardı. Tek değişkenli analizde asbest ve malign nodül arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0.870). Gürbüz ve ark.'nın 2004 yılında yayımladığı, Mayıs 1997'den Aralık 2000'e kadar 301 vakanın dahil edildiği çalışmada, asbest maruziyetinin adenokanser sıklığını artırabileceği bulunmuştur. Çevresel olarak asbeste maruz kalan adenokanser vakalarının epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin, mesleki olarak asbeste maruz kalan adenokanser vakalarından farklılık göstermediği dikkat çekmiştir (110). Clin ve ark. 2011 tarihli çalışmasında, asbeste maruz kalmış kişilerde akciğer kanseri ve akciğerdeki nodüller arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla Fransa'da toplam 5662 asbeste maruz kalmış bireyin verilerini değerlendirmiştir. Asbeste maruz kalmış bireylerde akciğer nodülleri ile akciğer kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğu

gözlenmiştir. Ancak, akciğer nodüllerinin varlığı ile asbeste maruz kalma düzeyi arasında bir ilişki bulunmamıştır (111). Metintaş ve ark.'nın 2012 yılında yayınlanan saha bazlı bir epidemiyolojik araştırmasında, kırsal alanda çevresel asbest maruziyetinin akciğer kanseri riski ile ilişkisini araştırmak amacıyla asbeste maruz kalan 15 köyde 3143 kişi ve kontrol olarak seçilen asbest maruziyeti olmayan 12 köyde 2175 kişi olmak üzere toplamda 5318 kişi incelenmiştir. Köylülerin maruz kaldığı asbest lif türü genellikle tremolit veya tremolit, aktinolit, krizotil karışımları olarak tespit edilmiştir. Asbeste maruz kalan köylerde akciğer kanserinin erkeklerde 135,21/100.000 kişi/yıl, kadınlarda ise 47,28/100.000 olduğu; kontrol köylerinde ise bu oranın erkeklerde 60,15/100.000 kişi/yıl, kadınlarda ise 15,06/100.000 olduğu dikkat çekmiştir. Çalışma, asbest maruziyetinin akciğer kanseri riskini artırdığını belirlemiştir. Özellikle, kırsal alanda çevresel asbest maruziyetinin, sigara içme durumundan bağımsız olarak, akciğer kanseri için bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (112).

Çalışmamızda benign nodüle sahip hastaların 7 (%15.9)'sinin, malign nodüle sahip hastaların 60 (%32.4)'ının akciğer kanseri açısından risk oluşturabileceği bilinen bir akciğer hastalığı vardı. Tek değişkenli analizde akciğer kanseri açısından riskli akciğer hastalığı olan hastalarda malign nodül görülme riski daha yüksekti (p=0.030). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise akciğer hastalık öyküsü, malign nodülü öngörmede anlamlı bulunmadı. Literatürde KOAH ile akciğer kanseri arasında, sigara içmenin altında yatan ortak etiyolojinin ötesine geçen güçlü ve bağımsız bir ilişki olduğu belirtilmektedir (29). Young ve ark.'nın çalışmasında KOAH ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi incelemek için akciğer kanseri tanısı almış 602 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş randomize seçilmiş bir kontrol grubunda 8 hasta olmak üzere toplamda 610 hasta analiz edilmiştir. Araştırma, akciğer kanseri tanısı almış hastalarda KOAH prevalansının yüksek olduğunu göstermektedir. Sonuçlar, akciğer kanseri olan hastalarda KOAH prevalansının kontrol grubuna göre belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ve bu ilişkinin sigara içme öyküsü ile daha da güçlendiğini göstermektedir. Bu çalışma, KOAH'ın akciğer kanseri için hem yaygın hem de önemli bir bağımsız risk faktörü olduğunu öne sürmektedir (113). Young ve ark. 2015 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise KOAH hastalarında akciğer kanseri riskini, akciğer fonksiyonu normal

olan vakalarla kıyasladıklarında iki kat daha yüksek saptamıştır (42). Akciğer kanseri ve KOAH arasındaki bu ilişkiye kronik inflamasyon veya bronşiyal epitelyal gen ifadesindeki değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir (41). Dunham ve ark.'nın 2015 tarihli makalesinde akciğer kanseri ve KOAH'ın, altta yatan bir genetik yatkınlık, telomer kısalması, mitokondriyal işlev bozukluğu gibi mekanizmalarda benzerlik gösterdiği belirtilmiştir. Her iki hastalıkta da sigaraya bağlı olarak süperoksit dismutazlar gibi antioksidanlar, anti-proteazlar ve DNA onarım mekanizmalarında mutasyonlar meydana gelebileceği görülmüştür. Ayrıca KOAH'ın, oksidatif stresin artması ve buna bağlı ortaya çıkan DNA hasarı, proinflamatuar sitokinlere kronik maruziyet, DNA onarım mekanizmalarının baskılanması ve hücresel replikasyonun artması yollarıyla akciğer kanserinde tetikleyici bir faktör olabileceği vurgulanmıştır (114).

Akciğer kanseri, IPF'nin önemli bir komorbiditesi olarak kabul edilmektedir ve bu hasta grubunda tahmini prevalansı yaklaşık %10'dur (43). Ballerter ve ark.'nın 2019 yılındaki çalışmasında, sigara kullanımının her iki hastalık için de ortak bir risk faktörünü temsil etmesine rağmen, İPF'nin bağımsız olarak akciğer kanseri gelişme riskini artırabileceği ve bu riskin artmasında çeşitli mekanizmaların rol oynayabileceği belirtilmiştir. Bu mekanizmalar arasında miyofibroblast/mezenkimal geçiş, miyofibroblast aktivasyonu ve kontrolsüz proliferasyon, endoplazmik retikulum stresi, büyüme faktörlerinin ifadesindeki değişiklikler, oksidatif stres ve genetik/epigenetik varyasyonlar gibi faktörler sıralanmıştır (115).

Keikha ve ark. 2018 tarihli makalesinde TB'nin akciğer kanseri gelişiminde önemli bir rol oynadığını ve TB'ye bağlı kronik inflamasyon ve fibrozin, genetik mutasyonlara neden olarak akciğer kanseri riskini artırabileceğini belirtmiştir. Bu ilişkinin altında yatan patolojik mekanizmalar arasında, bağışıklık sistemi aracılarının oluşması (özellikle morfolojik vasküler varyasyonlar, lenfositoz süreçleri ve interlökinler gibi), nekroz ve apoptozun veya TB reaktivasyonunun indüklenebilir olması ve bu durumun IL-17 ve TNF-α'nın artmasına neden olması gibi faktörlerin yer aldığı belirtilmektedir (116). Cukic ve ark.'nın 2017 yılında yayımlanan, 2012-2016 yılları arasında Podhrastovi Akciğer Hastalıkları ve TB Kliniği'nde tedavi edilen, toplamda 2608 akciğer kanseri hastası arasında, TB tanısı alan 34 hastanın dahil edildiği çalışmasında, akciğer kanseri ve TB ilişkisi incelenmiştir. Uzun süreli

TB sürecinin, bronş ve alveolar mukozada metaplazi ve hücresel proliferasyona neden olabileceği ve bu durumun sonradan malign değişikliklere yol açabileceği belirtilmiştir. TB'nin neden olduğu kronik inflamasyonun karsinogeneze katkıda bulunabileceği ve reaktif oksijen veya azot türlerinin DNA'ya bağlanarak genetik hasara ve neoplastik dönüşüme neden olabileceği de öne sürülmektedir. İlgili çalışma, tedavi edilmiş pulmoner TB'si olan hastaların akciğer kanseri gelişme riski taşıdığını ve TB'nin akciğer mukozasında bıraktığı metaplazik ve proliferatif değişikliklerin, sonradan malign değişiklikler için olası bir risk olarak göz ardı edilemeyeceğini vurgulamaktadır (117). Buna karşılık Koshiol ve ark.'nın EAGLE çalışmasında, TB akciğer kanseri ile (OR:0.96; %95GA:0.62–1.48) ilişkilendirilememiştir (118).

Kim ve ark.'nın 2022 yılında yayımlanan çalışmasında, Güney Kore'de 2009 yılında Ulusal Sağlık Tarama Programı'na katılan 3,858,422 kişi (bronşiektazi olan 65,305 kişi ve olmayan 3,793,117 kişi) Aralık 2018 tarihine kadar takip edilmiş, bronşiektazi olan grupta akciğer kanseri insidansı, bronşiektazi olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bronşiektazi grubunda, hiç içmeyenler için düzeltilmiş tehlike oranı (*Hazard Ratio,* HR) 1.28, sigara içenler için ise 1.26 olarak bulunmuştur. Bronşiektazinin altta yatan KOAH olmadığında da akciğer kanseri riskiyle anlamlı bir ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Bronşiektazinin kronik sistemik inflamasyonla, tekrarlayan hava yolu hasarı ve yüksek hücre yenilenme hızlarına neden olduğu düşünülmektedir. Bu durumun da akciğer kanseri oluşumunda rol oynayabileceği, ayrıca bronşiektaziye eşlik eden enfeksiyonların, inflamatuar displaziden kansere geçişe neden olabileceği vurgulanmıştır (119).

Brenner ve ark.'nın akciğer kanseri için risk faktörleri olarak önceki akciğer hastalıklarıyla ilgili epidemiyolojik kanıtları gözden geçirmek amacıyla 2011 yılında yaptığı meta-analizde KOAH, amfizem, kronik bronşit, pnömoni ve TB ile akciğer kanseri riski arasında tutarlı bir pozitif ilişki gözlemlenmiştir. Pnömoniyle ilişkili artan risk, pnömoninin akciğer dokusundaki inflamatuar etkilerine bağlanmıştır. İnflamasyonun bazı mekanizmalarla kanser gelişim riskini artırabileceği belirtilmiştir. Bu mekanizmalar artan genetik mutasyonlar, anti-apoptotik sinyalleme ve artan anjiyogenez olarak belirtilmiştir (120). Koshiol ve ark. ise EAGLE çalışmasında, 1,890 vaka ve 2,078 kontrolde, kaydolmadan bir yıl önce pnömoni

tanılarıyla ilgili verileri toplamış, bu çalışma sigara kullanımı ve kronik bronşiti de içeren çeşitli faktörler için ayarlandıktan sonra, pnömoniyi akciğer kanseri riskinde azalma ile ilişkilendirmiştir (OR: 0.79; %95GA: 0.64–0.97), özellikle pnömoni tanısı olmayanlara kıyasla üç veya daha fazla pnömoni tanısı alan bireylerde (OR:0.35; %95GA:0.16–0.75). Birden fazla pnömoni tanısı alan bireylerde pnömoninin gözlemlenen koruyucu etkisinin, bağışıklık yanıtındaki farklılıklara işaret ettiği belirtilmiştir (118). Çalışmamızda literatürün aksine, akciğer hastalık öyküsü ile malign nodül gelişme riski arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda benign nodüle sahip hastaların 11 (%25.0)'inin, malign nodüle sahip hastaların 51 (%27.6)'nin akciğer dışı malignite öyküsü vardı. Morris ve ark.'nın baş ve boyun bölgesi skuamöz hücreli karsinomu olan hastalarda ikinci primer malignite riskini araştıran, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 1975 ile 2006 yılları arasındaki popülasyonu kapsayan kohort çalışmasında, baş ve boyun bölgesinde skuamöz hücreli karsinomu olan hastalarda en sık gelişen ikinci primer solid tümörün akciğer kanseri olduğu vurgulanmıştır (121). Talwar ve ark.'nın 2017 yılında yayımlanan çalışmasında, nodül tespitinden önce bilinen kanser öyküsü olan hastaların, malign nodül ile başvurma olasılığı daha yüksek bulunmuştur (p=0.001) (122). Yang Li ve ark.'nın 1078 hastayı içeren çalışmasında, 54 hastanın akciğer dışı kanser öyküsü mevcuttu. Akciğer dışı malignitesi olan hastalarda malign nodül saptanma olasılığında, malignite öyküsü olmayanlara göre anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.789) (102). Jacob ve ark. 2022 tarihli çalışmasında, akciğer dışı kanser öyküsü olan hastalarda, nodüllerin malign olma olasılığını daha yüksek bulmuştur ($p<0.05$) (123).

Çalışmamızda benign nodüle sahip hastaların 3 (%6.8)'ünde, malign nodüle sahip hastaların 13 (%7.0)'ünde ailede akciğer kanseri öyküsü vardı. Ailede akciğer kanseri öyküsü bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.961). Hammer ve ark.'nın 2018 tarihli çalışmasında kesin histopatolojik tanısı olan 86 hastanın verileri analiz edilmiş, benign nodülü olan 27 hastanın 5 (19%)'inde, malign nodüle sahip 59 hastanın 10 (17%)'unda ailede akciğer kanseri öyküsü tespit edilmiştir. İlgili çalışmada ailede akciğer kanseri öyküsünün malign nodülü tahmin etmede anlamlı fark göstermediği dikkat çekmiştir (p=0.54) (124). Loverdos ve ark. birinci derece yakınlarında akciğer kanseri öyküsü bulunanların, malign nodül

gelişme riskinin iki kat daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Daha genç yaşta tanı alan, birden fazla aile üyesinde akciğer kanseri öyküsü olanların, akciğer kanserine yakalanma riskinin daha fazla olduğu dikkat çekmektedir (29). Chen ve ark.'nın Çin popülasyonunda, küçük (8-20 mm) solid SPN'lerin malignitesini tahmin etmek için bir nomogram geliştirmeyi amaçladığı çalışmaya, Aralık 2012 ile Aralık 2016 arasında tedavi edilen, 493 hasta dahil edilmiş, malign nodüle sahip hastaların %14'ünde ailede akciğer kanseri öyküsü tespit edilirken, benign nodüle sahip hastaların %15'inde ailede akciğer kanseri öyküsü saptanmıştır. Bu çalışma da ailede akciğer kanseri öyküsünün malign nodülü tespit etmede anlamlı olmadığını belirtmiştir (p=0.384) (125).

Çalışmamızda benign nodüle sahip hastaların 7 (%15.9)'sinde, malign nodüle sahip hastaların 23 (%12.4)'ünde ailede akciğer dışı kanser öyküsü anamnezi alınmıştır. Çalışmamızda ailede akciğer dışı kanser öyküsü bulunmasının malign nodülü tahmin etmede istatistiksel anlamlılığı bulunamamıştır (p=0.539). Xinli ve ark'nın. BT'de buzlu cam nodülü olan 90 hastanın klinik verilerini topladığı ve tüm olgulara torakoskopik cerrahi uyguladığı 2022 tarihinde yayımlanan çalışmasında, buzlu cam nodülü olan olgular arasında başlangıç yaşına, cinsiyete, sigara içme öyküsüne ve ailede malign tümör öyküsüne ilişkin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı belirlenmiştir (sırasıyla p=0.158, p=0.947, p=0.746, p=0.566) (126). Wang ve ark.'nın 2.274 hastanın demografik verileri, serum tümör belirteçleri ve BT görüntülerini retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmasında, tespit edilen SPN'nin ailede malign tümör öyküsü olanlarda daha fazla olduğu dikkat çekmiştir (p <0.05) (127).

Çalışmamızda nodül boyutu benign nodüle sahip hastaların 12 (%27.3)'sinde ≤10 mm, 24 (%54.5)'ünde >10 mm ile ≤20mm arası, 8 (%18.2)'inde >20 mm olarak ölçüldü. Nodül boyutu malign nodüle sahip hastaların 20 (%10.8)'sinde ≤10 mm, 79 (%42.7)'unda >10 mm ≤20mm, 86 (%46.5)'sında >20 mm olarak ölçüldü. Çalışmamızda nodül çapının > 2 cm olması ile nodülün malign olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0.001). Literatürde nodül boyutunun, malignite olasılığıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve nodül değerlendirmesinde önerilen tüm algoritmalarda önem taşıdığı görülmektedir (13),(45,47). Mazzone ve ark. 6 mm'den küçük tüm nodüller için malignite

olasılığının %1'den az olduğunu, 6 mm ila 8 mm arası nodüller için ise %1 ila %2 olduğunu belirtmiştir (6). Chung ve ark. tarafından 2018 yılında, akciğer kanseri taramalarında elde edilen geniş bir subsolid nodül veri seti üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, subsolid nodüllerin morfolojisi ve boyut artışının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinin, malign lezyonların tanımlanmasını büyük ölçüde artırabileceği gösterilmiştir. Bu sonuç, malignite olasılığının değerlendirilmesinde boyut ve büyümeye ek bir parametre olarak morfolojinin önemini vurgulamaktadır (128). Jacob ve ark. tarafından yapılan 2022 tarihli bir çalışmada, Portekiz popülasyonunda malignite olasılığını değerlendirmek amacıyla perkütan BT eşliğinde transtorasik biyopsi uygulanan 121 hastanın klinik ve BT verileri retrospektif olarak analiz edilmiş ve maligniteyi belirlemek için çoklu lojistik regresyon kullanılmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi, malignitenin altı bağımsız belirleyicisi olarak yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, mevcut akciğer dışı kanser, hava bronkogramı ve nodül boyutunu tespit etmiştir. Bu çalışmada malign nodüllerin ortalama boyutu 16.45 mm iken, benign nodüllerin ortalama boyutu 11.68 mm olarak hesaplanmıştır. Nodül boyutundaki artış ile malign nodülü öngörme arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0.001$) (123). Bizim çalışmamızda da tek değikenli regresyon analizinde literatürdeki diğer çalışmalara benzer olarak nodül boyutundaki artış ile nodülün malignite riskinin artması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p=0.001$) saptansa da çok değişkenli lojistik regresyon analizinde boyutun malign nodülü öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulduk ($p=0.113$).

Çalışmamızda benign nodüllerin 23 (%52.3)'ü sağ hemitoraksta, 21 (%47.7)'i sol hemitoraksta, malign nodüllerin 102 (%55.1)'si sağ hemitoraksta, 83 (%44.9)'ü sol hemitoraksta saptanmıştır. Benign nodüllerin 29 (%65.9)'u üst lobda (orta lob-lingula dahil), 15 (%34.1)'i alt lobda, malign nodüllerin 119 (%64.3)'u üst lobda (orta lob-lingula dahil) ve 66 (%35.7)'sı alt lobda görülmüştür. Çalışmamızda nodülün bulunduğu taraf ($p=0.732$) ve lob ($p=0.843$) ile malignite riski arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Toplamda 15.822 katılımcıyla Avrupa'nın en büyük akciğer kanseri BT tarama çalışmalarından biri olan NELSON çalışmasında, akciğer kanserlerinin çoğunun sağ akciğerde (%66) ve büyük bir kısmının (tüm akciğer kanserlerinin %45'i) sağ üst lobda lokalize olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumun, ilk

inspirasyon sırasında sağ üst lob bölgesine artan hava akımının ve özellikle sigara içicilerinde, inhale edilen kanserojenlere maruziyetin artmasının bir sonucu olarak ortaya çıktığı teorisi öne sürülmüştür (65). Fleischner kılavuzları da akciğer kanserlerinin üst loblarda daha sık görüldüğünü belirtmektedir (45). Çalışmamızda literatürün aksine nodülün lokasyonu ile malignite riski arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu duruma malign SPN'lere benzer şekilde sıklıkla üst lobda yerleşen TB'nin, Türk popülasyonu arasında görülme oranının Avrupalılar ve Amerikalılar'dan daha yüksek olması neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda benign nodüllerin 37 (%84.1)'si periferik, 7 (%15.9)'si santral, malign nodüllerin ise 140 (%75.7)'ı periferik, 45 (%24.3)'i santral yerleşimliydi. Horeweg ve ark.'nın çalışmasında akciğer kanserlerinin ağırlıklı olarak akciğerlerin periferinde lokalize olduğu ancak bu durumun kanser türüne göre değişiklik gösterebildiği belirtilmiştir. Bahsi geçen çalışmada primer adenokarsinomların yarısından fazlası periferik yerleşim gösterirken, skuamöz hücreli karsinomların sıklıkla santral yerleşim gösterdiği dikkat çekmiştir (65). Jacob ve ark.'nın 2022 tarihinde 121 hastayı dahil ettiği çalışmada ise, 11 nodül santral yerleşimli olup, bunların 10 tanesi malign bulunmuştur. Bu çalışma santral nodül yerleşimi ile nodülün malign olma olasılığı arasında anlamlı ilişki saptamıştır (p=0.008) (123). Çalışmamızda literatürün aksine nodülün santral ya da perifer yerleşimli olmasının malign riski öngörmede anlamlı olmadığı sonucuna varıldı (p=0.231).

Çalışmamızda benign nodüllerin 18 (%40.9)'inin malign nodüllerin ise 124 (%67.0)'ünün spikülasyon gösterdiği saptandı. Tek değişkenli analizde spiküle kenar özelliği gösteren nodüllerin malign olma olasılığını daha yüksek bulduk (p=0.001). Ancak çok değişkenli lojistik regresyon analizinde spiküle kenar özelliği, istatistiksel anlamlılık göstermemekteydi. Spikülasyonun, tümör hücrelerinin veya fibröz doku hiperplazisinin, tümör içindeki alveol duvarı, lenfatik duvar veya vasküler duvar boyunca büyümesi sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (129). Choromanska ve ark., malign nodüllerin pulmoner interstisyum içinde yayılan malign hücreler nedeniyle düzensiz, lobüle veya spiküle sınırlara sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu belirtmiştir (58). NELSON çalışmasından elde edilen veriler, spikülasyonun ve lobülasyonun, pürüzsüz, yuvarlak veya çokgen şekle kıyasla nodülün malign olma olasılığını artığını göstermektedir (56). Subsolid nodüllerde

spikülasyonun, invazivliğin öngörücü bir özelliği olduğu belirtilmektedir (129). Spiküle nodüle sebep olabilecek benign hadiseler arasında enfeksiyon, tüberkülom, inflamatuar psödotümör, fokal atelektazi ve fibrozis bulunabilmektedir (66). Chen ve ark.'nın 2019 tarihli çalışmasında, spikülasyonun malign nodül için bağımsız bir öngörücü olduğu belirtilmektedir ($p<0.001$) (125). Yang ve ark.'nın 2017 yılında geliştirdiği SPN'lerde malignite tahmin modelinde, lobüle ve spiküle kenarların (OR 13.433, %95 GA 2.512–71.833, $p<0.001$) ve tek başına spikülasyonun (OR 1.556, %95 GA 0.766–3.162, $p<0.05$) malign SPN'ler için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ye ve ark. tarafından 2024 yılında yayınlanan, 601 SPN hastasının dahil edildiği retrospektif kohort çalışmasında, olguların %79'unda malign ve %21'inde benign nodüller tespit edilmiştir. Lojistik regresyon analizi ile, SPN'li hastalarda malignitenin bağımsız belirleyicileri arasında spikülasyon varlığı anlamlı bulunmamıştır ($p=0.176$). Buna karşın spikülasyon varlığının, minimal invazif adenokarsinom ve invaziv adenokarsinom arasında anlamlı farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir (130).

Lobülasyon, yuvarlak veya oval nodüllerin sınırında görülen girinti olup, önemli bir radyolojik işarettir. Çalışmamızda benign nodüllerin 13 (%29.5)'ünün, malign nodüllerin ise 91 (%49.2)'inin lobüle olduğu görüldü. Tek değişkenli analizde lobüle kenar özelliği ($p=0.019$) gösteren nodüllerin malign olma olasılığını daha yüksek bulduk. Ancak yaptığımız çok değişkenli lojistik regresyon analizinde lobülasyon malign nodülü öngörmedi. Literatürde lobülasyonun, benign nodüllerin %25'inde bulunabilmesine rağmen, çoğunlukla malign lezyonlarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (131). Çin kohortunda SPN'lerin risk tahmin modelini oluşturmayı amaçlayan, 1422 hastayı dahil eden 2017 tarihli bir çalışma, lobüle ve spiküle kenarları (OR 13.433, %95 GA 2.512–71.833, $p<0.001$) ve tek başına lobülasyonu (OR 2.203, %95 GA 1.100–4.416, $p<0.05$) malign SPN'ler için risk faktörü olarak saptamıştır (102). Chen ve ark.'nın 2022 yılında yayınladığı meta-analizde, SPN'si olan toplam 13.857 hasta incelenmiştir. Çalışma, 12 tane parametrenin SPN'lerin malign olma riski ile ilişkisini araştırmıştır. Özellikle solid SPN'lerin malignite tahmininde, nodüllerin spikülasyon ve lobülasyon göstermesinin anlamlı olduğu bulunmuştur (132).

Çalışmamızda benign nodüllerin 8 (%18.2)'inde kalsifik bileşen mevcuttu. Malign nodüllerin ise hiçbirinde kalsifik bileşen saptamadık. Tek değişkenli analizde kalsifikasyon içeren nodüllerin benign nodül olma durumunu daha yüksek bulduk ($p<0.001$). Ancak gözlem sayıları yeterli olmadığı için 'kalsifikasyon' çok değişkenli analize dahil edilemedi. Literatürde kalsifikasyonlar genellikle benign hadiselerle ilişkilendirilse de primer akciğer kanserlerinin %6-10 kadarı BT görüntülerinde kalsifikasyon gösterir (59). Ayrıca, sarkomlar da dâhil olmak üzere belirli metastatik maligniteler tipik olarak kalsifikasyon gösterir (60). Eksantrik veya noktalı kalsifikasyonların malign olma olasılığı daha yüksektir, ancak yaygın, merkezi, lamine veya patlamış mısır kalsifikasyonlarının, genellikle granülomlar veya hamartomlar gibi benign durumları temsil etme olasılığı daha yüksektir (17). Ye ve ark.'nın 2024 tarihli çalışmasında SPN'li hastalarda malignitenin bağımsız belirleyicileri olarak yaş ve cinsiyet gibi iki klinik özellik ile kalsifikasyon yokluğu, vasküler yakınsama, plevral çekilme işareti ve yoğunluk gibi dört radyolojik özellik tanımlanmıştır (130). Wu ve ark., 2022 yılında Çin popülasyonunda SPN'lerin malignite olasılığını değerlendirmek amacıyla 2061 hastanın verilerini analiz etmiş ve bu analiz sonucunda, kalsifikasyon varlığı ($p=0.05$) dahil olmak üzere, istatistiksel olarak anlamlı olan maligniteyi öneren yedi bağımsız değişken tanımlamıştır (133).

Çalışmamızda benign tanı alan hastaların 1 (%2.3)'i buzlu cam nodülüne, 15 (%34.1)'i subsolid nodüle, 28 (%63.6)'i ise solid nodüle sahipti. Malign histopatolojisi olan hastalardan ise 7 (%3.8)'si buzlu cam nodülüne, 57 (%30.8)'si subsolid nodüle, 121 (%65.4)'i solid nodüle sahipti. Tek değişkenli analizde nodülün yoğunluğu ile malign nodül gelişme riski arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p= 0.831$). Erdoğu ve ark.'nın 2021 tarihli çalışmasında, SPN nedenli opere edilen 270 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edilmiş ve subsolid nodüllerin malign olma riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$) (134). 2022 tarihli başka bir çalışmada subsolid lezyonlar, malign nodülleri ön görmede anlamlı bulunmuştu ($p=0.006$) (94). Fleishner Derneği'nin son rehberleri nodül dansitesinin SPN malignitesini öngörmede belirleyici bir faktör olduğunu vurgulamaktadır. Subsolid nodüllerin malignite riskinin solid nodüllere göre fazla olduğu, bu nedenle stabil solid nodüllerin 2 yıl boyunca takibinin yeterli olabileceği, buna karşın subsolid nodüller için ise takip süresinin 5 yıla uzatılmasının uygun olduğu

belirtilmektedir. Saf buzlu cam nodüllerinin ise benign lezyonlara işaret etmesinin daha olası olduğu vurgulanmaktadır (45).

Çalışmamızda benign tanısı olan hastaların 3 (%6.8)'ünde nodül yağ atenüasyonu içermekteyken, malign histopatoloji raporlanan hastaların hiçbirinde nodül yağ atenüasyonu içermiyordu. Tek değişkenli analizde yağ atenüasyonu içeren nodüllerin benign nodül olma durumunu daha yüksek bulduk (p=0.007). Ancak gözlem sayıları yeterli olmadığı için yağ atenüasyonu çok değişkenli analize dahil edilmedi. Truong ve ark. çalışmasında pulmoner nodülde yağ atenüasyonu görülmesinin hamartom için neredeyse kesin bir tanı koydurucu olduğunu ve primer akciğer kanserini dışlayacağını savunmuştur (61). Abbott ve ark. patlamış mısır tipi kalsifikasyon ve lezyon içi yağ atenüasyonunun, pulmoner hamartom tanısı koyduğunu belirtmektedir (135). Usmani ve ark. 2023 tarihli vaka raporunda iyi sınırlı SPN'de yağ atenüasyonu varlığı ve düşük metabolik aktivitenin, hamartomu karakterize etmede yarar sağladığını göstermiştir (136).

Çalışmamızda benign tanısı olan hastaların 5 (%11.4)'inde, malign tanısı olan hastaların 20 (%10.8)'sinde kaviter lezyon tespit edildi. Tek değişkenli analizde kavitasyon varlığı ile nodülün malign olması arasında anlamlı ilişki bulamadık (p=0.916). Benign nodüllerde, kavitasyon genellikle apse (bakteriyel), akciğer TB'si, histoplazmoz, aspergillom ve diğer mantar enfeksiyonları, granülomatoz polianjitis, Churg-Strauss sendromu, romatoid artrit ile ilişkilidir. Enfeksiyöz nedenlere bağlı olduğunda dahi, sıklıkla enfeksiyonun klinik semptomları olmadığından tanı zorlaşabilir. Malign SPN'lerdeki kavitasyon, merkezi bölgedeki nekrozdan kaynaklanır ve genellikle skuamöz hücreli karsinom ve metastazlarda görülür (66). Nin ve ark.'nın çalışmasında, malign ve benign kaviter akciğer lezyonları arasında, BT taramalarında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. İlgili çalışmaya göre malign olmayan lezyonlar genellikle daha ince duvarlara sahiptir, ancak malign lezyonlara kıyasla daha fazla perilezyonel konsolidasyon ve sentrilobüler nodüller gösterme eğilimindedir. Bulgular, ≤7 mm ve ≥24 mm maksimum duvar kalınlıklarının sırasıyla benign ve malign lezyonların belirtisi olduğunu göstermektedir (63). Chen ve ark.'nın toplam 216 hastanın (160'ı malign ve 56'sı benign nodül) verilerini retrospektif olarak değerlendirdiği 2020 tarihli çalışmada ise nodüllerdeki kavitasyonun malign nodülü ön görmede etkili olmadığı görülmüştür (p>0.05) (137).

Çalışmamızda benign tanılı nodüllerin 6 (%13.6)'sı akciğer fissürleri ile bağlantılı iken, malign tanılı nodüllerin 7 (%3.8)'sinde nodül fissürle ilişkiliydi. Tek değişkenli (p=0.011) ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde nodülün fissür ile bağlantılı olması benign nodülü öngörüyordu (OR; %95GA: 0.10; 0.02-0.44) (p=0.002). Mets ve ark. 2018 tarihinde yayınlanan vaka kontrol çalışmasında, 2004-2012 yılları arasında rutin toraks BT çekilen, 40 yaş ve üzerindeki 16.850 hastadan oluşan kohortu inceledi ve bu kohort içerisinde akciğer kanseri tanısı alan 186 hastayı ve akciğer kanseri olmayan 511 kontrolü karşılaştırdı. Toplam 262/1.278 (%21) nodül, perifissural bir nodülü temsil ediyordu. Ortalama 4.5 yıllık takip süresince, perifissüral nodüllerden hiçbirinde akciğer malignitesine rastlanmadı. Perifissüral nodüller en sık akciğerin alt bölgelerinde bulunmaktaydı (%72, p<0.001). Medyan çapları 4.6 mm (aralık: 4,0-8,1) idi. Bazı nodüllerin 400 gün içinde büyüme gösterdiği belirlenmişti. Çalışmanın sonucu olarak araştırmacılar, insidental olarak saptanan perifissural nodüllerin, heterojen bir popülasyonda akciğer kanserini temsil etmediğini savunmaktadır (138). Pernicka ve ark.'nın 2019 tarihinde yaptıkları çalışmada onkoloji kliniğinde takipli, perifissüral pulmoner nodülü olan 62 hastanın nodülleri, ortalama takip süresi 5.7 yıl olmak üzere incelendi. Bu hastalardan 59'unda (%95) takip taramasında perifissüral nodüllerde küçülme veya stabilite gözlendi (ortalama takip süresi 5.6 yıl), 3 hastada ise (%5) büyüme saptandı (medyan takip süresi 6.3 yıl). Perifissüral nodüllerin özellikleri istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermedi. Bu nedenle, fissürle ilişkili nodüllerin büyük olasılıkla benign olduğu ve bu nodüllere yönelik agresif invaziv işlemlerden kaçınılması gerektiği sonucuna vardılar (139). Han ve ark. 2020 tarihinde NELSON çalışmasında yeni tespit edilen perifissüral nodülleri, malign olma olasılığı açısından değerlendirmiştir. NELSON çalışmasında, 1484 yeni nodül tespit edilmiştir. 2 yıllık takip veya patolojiye göre, 1393 nodülün (%93.8) benign olduğu belirlenirken, toplamda 97 (%6.5) nodülün fissüre yapışık olduğu raporlanmıştır. Yeni gelişen perifissüral nodüllerin hiçbirine malign hastalık tanısı konulmamıştır. Bu çalışma, yeni bir perifissüral nodül gelişiminde dahi malign tanı konma olasılığının oldukça düşük olduğunu iddia etmektedir (140).

Çalışmamızda benign tanıya sahip hastaların 18 (%40.9)'inin, malign tanıya sahip hastaların 10 (%57.3)'unun BT'sinde amfizem tespit edildi. Tek değişkenli

analizde tomografide amfizem bulgusu olan hastalarda malign nodül görülme riski daha yüksek bulundu (p=0.050). Ancak çok değişkenli regresyon analizinde BT'de amfizem varlığı ile nodülün malign olma olasılığı arasında anlamlı ilişki saptayamadık (p=0.486). Mouronte-Roibás ve ark.'nın 2016 tarihli meta-analizinde, amfizem varlığının, özellikle sigara içen ve yoğun tütün kullanan hastalarda, nodülün malign olma riskini artırdığı sonucuna varılmıştır (141). Chen ve ark.'nın 2019 tarihli çalışmasında amfizem varlığının, nodüllerin malign olma olasığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (p<0.05) (125). Zhao ve ark.'nın 2022 tarihli retrospektif çalışmasında, Eylül 2016 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında, patolojik tanısı olan 455 SPN hastasının klinik verileri toplanıp analiz edilmişti. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi, diğer çalışmaların aksine amfizemin malign nodül gelişmesi açısından koruyucu bir faktör olduğunu ortaya koydu (142). Susam ve ark. 305 hastayı retrospektif olarak incelemiş ve Mayo Clinic, Brock Üniversitesi ve Herder modellerine göre hastaların malignite risk olasılıklarını hesaplamıştır. 305 hastada malignite oranı %73 saptanmış ve çok değişkenli analiz, amfizemin malign nodülleri öngördüğü sonucuna varmıştır (OR: 2.498; %95GA: 1.117-5.586) (143). Zhu ve ark.'nın 2022 tarihli SPN'li hastalarda malign nodülü öngörebilecek faktörleri araştıran 32 kesitsel çalışmanın sistematik incelemesinde, 9 faktör istatistiksel olarak malign SPN'lerle ilişkili bulunurken, ailede akciğer kanseri öyküsü, amfizem, nodül sınırı ve malign SPN'ler arasında istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır (144). Peters ve ark.'nın 2023 tarihli çalışmasında BT'de pulmoner nodülleri olan toplam 251 hasta (medyan yaş 65 yıl; %37 kadın) retrospektif olarak analiz edilmiş ve nodüllerin %20'si malign, geri kalanı histolojik olarak veya en az 1 yıllık takipte benign saptanmıştır. Tüm akciğerde amfizem oranı daha yüksek ve fibrozisi daha az olan hastaların nodüllerinin malign olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur (145).

Çalışmamızda benign tanıya sahip hastaların 10 (%23.8)'unda, malign tanıya sahip hastaların 121 (%65.8)'inde SUVmax değeri ≥ 3.96 idi. Tek değişkenli (p<0.001) ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde SUVmax değerinin ≥ 3.96 olması durumu malign nodülü öngördü (OR; %95GA: 4.55; 1.84-11.27) (p=0.001). Park ve ark.'nın SPN'leri karakterize etmeyi amaçlayan 2022 tarihli çalışmasında, SUVmax değerinin ≥ 3.1 olmasının, maligniteyi öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p=0.006) (146). Gilbert ve ark. 2022 tarihli

prospektif, çok merkezli çalışmasında SPN'si olan ve yakın zamanda malignite öyküsü olmayan 380 katılımcıda dinamik kontrastlı toraks BT ve PET-BT'yi, SPN'lerdeki malign tanıyı doğruluma ve maliyet etkinliği açısından kıyasladı. Malign nodülü öngörmede PET-BT, dinamik kontrastlı BT'ye göre üstün tanısal doğruluk sağladı. Her iki tekniğin kombine şekilde kullanımının ise, tek başına her iki teste göre tanısal doğruluğu artırdığı görüldü (147). Corica ve ark. 2023 tarihli 146 hastayı dahil ettikleri çalışmasında, SPN'si olan hastalarda malignite riskini tahmin etmede PET-CT parametrelerinin güvenilirliğini değerlendirmiştir. Sitopatolojik incelemede, FDG tutulumu düşük veya hiç olmayan SPN'lerin yalnızca %20'sinin malign olduğu bulunmuştur. FDG tutulumu orta düzeyde olan SPN'lerin %45'inin ve yoğun FDG tutulumu olan SPN'lerin %90'ının malign olduğu tespit edilmiştir. SPN'si neoplastik olan hastalarda medyan SUVmax'ın 7.89±2.24, neoplastik olmayan hastalarda ise 2.24±1.73 olduğu belirlenmiştir. İlgili çalışmada SUVmax değeri maligniteyi öngörmede iyi bir duyarlılık ve özgüllük gösterdiğinden, SPN'li hastalarda malign nodülü tahmin etmede güvenilir bir parametre olarak kullanılabileceği savunulmuştur (148).

Mevcut kılavuzlar, SPN yönetiminde sonraki adımları belirlemek için klinik deneyim ve doğrulanmış klinik risk tahmin modellerini kullanarak belirsiz pulmoner nodüller için test öncesi kanser olasılığının değerlendirilmesini önermektedir (47). Düşük riskli SPN'ler (kanser olasılığı <%5) gözetim altında yönetilirken, daha yüksek risk altındaki SPN'ler fonksiyonel görüntüleme, biyopsi veya cerrahi operasyona tabi tutulur. Ne yazık ki, mevcut uygulamada pek çok hasta, benign nodüller için dahi invaziv testlere tabi tutulmaktadır (10,95,149). Benign nodüllerin dışlanması için kullanılabilecek bir biyobelirteç, hangi nodüllerin gözetim ile yönetilebileceğini belirleyerek risk sınıflandırmasına yardımcı olabilir ve böylece gereksiz invaziv prosedürleri önleyebilir (150). İki plazma proteinini (LG3BP ve C163A) beş klinik ve görüntüleme faktörüyle (yaş, sigara içme durumu, nodül boyutu, kenar ve konum) birleştiren bir proteomik entegre sınıflandırmanın, negatif öngörü ile benign nodüllerin tanımlanmasına yardımcı olduğu daha önce gösterilmiş olup, bu biyobelirtecin klinik uygulamada kullanımının invaziv test oranını %40'a kadar azaltabileceği tahmin edilmektedir (151). 2023 yılında yapılan bir çalışmada, cinsiyet, sigara içme durumu ve nodül boyutuna dayalı iki büyük prospektif kohort

kullanılarak çeşitli hasta alt grupları arasında entegre sınıflandırmanın performansı değerlendirilmiştir. Bu alt grup analizi proteomik entegre sınıflandırma için tarama tespiti, cinsiyet, sigara içme durumu veya nodül boyutuna göre farklılık göstermeyen yüksek bir negatif prediktif değer göstermiştir (150). Çalışmamıza biyobelirteç kullanımı dahil edilmemiş olup, yapılacak yeni çalışmalarda bu parametrenin dahil edilmesi, malign nodülleri ön görmede non-invaziv yöntemlerin geliştirilmesi ve gereksiz invaziv işlemlerin azaltılması açısından faydalı olabilir.

Çalışmamızda malign soliter pulmoner nodüllerin ayırımı için geliştirilen modelin duyarlılığı %78.3, özgüllüğü %78.6, pozitif olabilirlik oranı 3.65, negatif olabilirlik oranı 0.28 olarak saptandı. Modelin malign SPN'yi belirleme olasılık değerlerinin kestirim noktasını tespit etmek için nodülün benign olma durumuna göre yapılan ROC analizinde AUC ± standart hata 0.819±0.0377, %95 güven aralığı ise 0.763 – 0.867 olarak bulundu ($p<0.001$). Kestirim değeri > 0.75703 olarak belirlendi. LR+ (Pozitif Olabilirlik Oranı, *Positive Likelihood Ratio*), bir testin pozitif sonucunun hastalığı doğrulama olasılığını ifade eder. Bu oran, hastalığı olan bir kişinin pozitif test sonucu alması olasılığının, hastalığı olmayan bir kişinin pozitif test sonucu alması olasılığına bölünmesiyle hesaplanır. Eğer bir testin LR+ değeri 10'dan büyükse bu test hastalığı doğrulamada kuvvetlidir. LR+ değeri 5-10 ise hastalık olasılığı muhtemel kabul edilir. LR+ değeri 2-5 ise hastalık olasılığı zayıftır. LR+ değeri <2 ise ilgili test hastalığı doğrulamada güvenilmez kabul edilmektedir. Öte yandan, LR- (Negatif olabilirlik değeri, *Negatif Likelihood Ratio*), bir testin negatif sonucunun hastalığı dışlama olasılığını ifade eder. Bu oran, hastalığı olan bir kişinin negatif test sonucu alması olasılığının, hastalığı olmayan bir kişinin negatif test sonucu alması olasılığına bölünmesiyle hesaplanır. Eğer bir testin LR- değeri 0.1'den küçükse, bu testin hastalığı dışlama olasılığı çok yüksektir. LR- değeri 0.1-0.2 ise hastalığı dışlama olasılığı muhtemel, 0.2-0.5 ise hastalığı dışlama olasılığı zayıftır. LR- değeri>0.5 olması durumunda testin hastalığı dışlamada güvenilmez olduğu sonucuna varılır. En bilinen malignite risk tahmin modellerine baktığımızda Mayo Clinic modelinin sensitivitesi %82, spesifitesi %31, LR+ değeri 1.19, LR- değeri 0.58'dir (64). Brock Üniversitesi modelinin sensitivitesi %89, spesifitesi %74, LR+ değeri 3.42, LR- değeri 0.15'tir (16). VA modelinin sensitivitesi %73,5, spesifitesi %80.6, LR+ değeri 3.79, LR- değeri 0.33'tür (88). Herder modelinin

sensitivitesi %82, spesifitesi %95, LR+ değeri 16.4, LR- değeri ise 0.19'dur (89). Pulmoner nodüllerin malign-benign ayrımı için tarafımızca oluşturulan modelin sensitivite ve spesifite değerlerinin her ikisinin birlikte yüksek olması modelin güvenilir olduğunu göstermektedir (152). Modelin LR+ ve LR- düzeyleri ise modelin güvenilir olduğunu ancak güvenilirlik düzeyini yükseltmek için ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

Yapay zekâ, genellikle verilerden öğrenebilen ve belirli görevleri gerçekleştirebilen bilgisayar programlarını ifade eden geniş bir kavramdır. Yapay zekâ ve derin öğrenme algoritmaları kullanımının son birkaç yılda önemli ölçüde arttığı ve genel olarak geleneksel modellerden daha iyi performans gösterdiği dikkat çekmektedir. Yapay zekanın ilk uygulamalarından bazıları, röntgen ve BT incelemelerinde akciğer nodüllerinin otomatik olarak tespit edilmesine odaklanmış ve iyi bir performans sergilemiştir. Akciğer nodülü segmentasyonu için BT görüntülerine uygulanan algoritmaların, düzensiz ve buzlu cam nodüller için bile iyi performans gösterdiği görülmektedir. Yapay zekanın akciğer nodüllerinin malign ve benign olarak sınıflandırılmasında kullanılması, daha az şüpheli lezyonlar için takip BT incelemelerinin sayısını sınırlayabilir. Çeşitli algoritmalar, bir nodül saptandığında malignite riskinin tahmin edilmesinde iyi sonuçlar göstermiştir (153). Yapay zekanın akciğer nodüllerine yönelik bu farklı uygulamaları, akciğer kanseri taraması bağlamında özellikle ilgi çekicidir. Akciğer kanseri alanında, akciğer görüntülemede uygulanan yapay zekâ araçları farklı amaçlar için araştırılmaktadır. Birincisi, tümörlerin invaziv olmayan karakterizasyonunda, özellikle histolojik alt tip ve somatik mutasyon tahminlerinde potansiyel terapötik etkiye sahip bir rol oynayabilirler. Ek olarak, klinik verilerle birlikte hastanın prognozunun tahmin edilmesine yardımcı olabilirler. 2023 yılında yayımlanan bir çalışmada, önceden akciğer rezeksiyonu geçirmiş olan 75 yaş üzeri SPN'si olan 71 hastanın radyomik görüntülerinin özellikleri BT ve PET-BT bulgularına dayanarak analiz edildi. Üç farklı yapay zekâ algoritması kullanıldı. Nodüllerin %64.8'inde histoloji malign idi ve en iyi öngörü değeri J48 yapay modeliyle elde edilmişti (AUC 0.9). Radyomik özelliklerin, şüpheli SPN'leri olan yaşlı, zayıf hastalarda, yanlış pozitiflik oranını en aza indirmek ve gereksiz cerrahileri azaltmak için karar verme sürecine dahil edilebileceği belirtilmiştir (154). Tüm bu gelişmelere rağmen radyologların yapay

zekâ araçlarını değerlendirme sürecinde aktif katılımcı olmaları gerekir; çünkü bu tür araçlar günlük çalışmalarını destekleyip, zaman tasarrufu sağlayabilir. Ancak bu tür tekniklerin en iyi tedavi stratejisi, nihai sonuçlar ve maliyet/fayda oranları açısından hasta seçimi üzerindeki uzun vadeli etkisi hala net değildir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda yaş ortalamaları 61.69±10.64 (20-88) yıl, %72'si erkek olan 229 SPN'li hasta değerlendirildi. SPN kesin histopatolojik tanısına hastaların %64.2'sinde cerrahi biyopsi, %35.8'inde transtorasik biyopsi ile ulaşıldı. Çalışmamızdaki SPN'lerin büyük çoğunluğu (%80.8) malign SPN idi. Malign tanılar arasında 179 hasta ile akciğer kanseri, benign tanılar arasında ise 9 hasta ile hamartom ilk sırada gelmekteydi. Hastaların demografik, özgeçmiş ve soy geçmiş özellikleri ile nodüllerin radyolojik özellikleri analiz edilerek SPN'nin malign veya benign olma olasılığını öngören değişkenler belirlendi.

Tek değişkenli analiz sonucunda malign SPN'li hastalar arasında ileri yaş ($p<0.001$), özgeçmişte akciğer hastalığı ($p=0.030$), nodül çapı > 2 cm ($p=0.001$), spiküle kenar özelliği ($p=0.001$), lobule kenar özelliği ($p=0.019$), SUVmax değeri ≥ 3.96 nodülü ($p<0.001$) ve BT'de amfizem bulgusu olan ($p=0.050$) hasta oranı benign SPN'li hastalara göre daha yüksek saptandı. Buna karşın benign SPN'li hastalar arasında kalsifikasyon ($p<0.001$) ve yağ ($p=0.007$) içeren nodül ile fissürle bağlantılı nodülü ($p=0.011$) olan hasta oranı malign SPN'li hastalara göre daha yüksekti.

SPN'nin malign veya benign olma olasılığını öngören değişkenleri belirlemek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda ise yaşın ≥ 65 (OR; %95GA: 3.51; 1.31-9.45) yıl ve SUVmax değerinin ≥ 3.96 olması durumunun (4.55; 1.84-11.27) malign nodülü öngördüğü, nodülün fissür ile bağlantılı olmasının (0.10; 0.02-0.44) ise benign nodülü öngördüğü tespit edildi. Malign SPN'lerin ayırımı için geliştirilen modelin duyarlılığı 78.3, özgüllüğü 78.6, pozitif olabilirlik oranı 3.6, negatif olabilirlik oranı 0.3 idi. Modelin malign SPN'yi belirleme olasılık değerlerinin kestirim noktasını tespit etmek için yapılan ROC analizinde AUC ± standart hata 0.819±0.0377, %95 güven aralığı 0.763 – 0.867 ($p<0.0001$) ve kestirim değeri > 0.75703 olarak belirlendi.

Çalışmamızın sonucunda ileri yaş hastalarda nodüllerin malign olma ihtimali daha yüksek saptanmış olup, ileri yaş SPN'li hastaların yönetiminde daha dikkatli olunmalı, takip kararı daha dikkatli verilmeli, kontrendikasyon olmaması durumunda histopatolojik tanı konulmaya çalışılmalıdır. PET-BT malignite olasılığı olan hastalarda uzak metastazı da dışlayacağından, aynı anda tanı ve tedavi imkanı

sağlayan cerrahi girişimler öncesinde elde edilmesi faydalı olabilir. Bunun yanında fissürle ilişkisi olan nodüllerin benign olma olasılığı yüksek bulunduğundan, ileri invaziv işlemlerin uygulanmasında acele edilmemesi ve bu konuda daha seçici davranılması, nodüllerin takipte izlenmeleri önerilebilir. Ancak modelin pozitif ve negatif olabilirlik oranlarının yeterince iyi olmaması nedeniyle daha geniş çalışmalarda bulgularımızın doğrulanmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Ayrıca günümüzde SPN'lerin malign olma olasılığını öngörmede yapay zeka temelli modeller ve bazı biyobelirteçlerin kullanıldığı ve bunların birçok çalışmada başarılı olduğu dikkat çekmektedir. Yine de bu uygulamaların rutin kullanımı adına yeterli çalışma yoktur. Daha ileri araştırmalar, pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde dahil edilen klinik ve epidemiyolojik faktörleri genişleterek, yapay zekâ temelli modelleri ve yeni biyobelirteçleri test ederek, mevcut tarama kılavuzlarının kalitesini artırmaya odaklanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Anderson IJ, Davis AM. Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images. JAMA. 2018 Dec 4;320(21):2260–2261. doi:10.1001/jama.2018.16336
2. Gorospe L, Ajuria-Illarramendi O, Puente-Bujidos C, et al. PET/CT Findings of Granulomatosis With Polyangiitis Presenting as a Solitary Pulmonary Nodule and Mimicking Lung Cancer. J Clin Rheumatol.2020 Aug;26(5): 122-123. doi:10.1097/RHU.0000000000000994.
3. Cruickshank A, Stieler G, Ameer F. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. Intern Med J. 2019 Mar;49(3):306-315. doi: 10.1111/imj.14219.
4. Wyker A, Henderson WW. Solitary Pulmonary Nodule. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556143/
5. Chan EY, Gaur P, Ge Y, et al. Management of the Solitary Pulmonary Nodule. Arch Pathol Lab Med. 2016 Sep ;141(7):927–931. doi:10.5858/arpa.2016-0307-RA
6. Mazzone PJ, Lam L. Evaluating the Patient With a Pulmonary Nodule: A Review. JAMA. 2022 Jan 18;327(3):264–273. doi:10.1001/jama.2021.24287
7. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med. 2011 Aug 4;365(5):395-409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873.
8. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. Semin Respir Crit Care Med. 2011 Feb;32(1):44-51. doi: 10.1055/s-0031-1272868.
9. Harzheim D, Eberhardt R, Hoffmann H, et al. The solitary pulmonary nodule. Respiration. 2015;90(2):160-172. doi: 10.1159/000430996.
10. Tanner NT, Porter A, Gould MK, et al. Physician Assessment of Pretest Probability of Malignancy and Adherence with Guidelines for Pulmonary Nodule Evaluation. Chest. 2017 Aug;152(2):263-270. doi: 10.1016/j.chest.2017.01.018.

11. Gómez-Sáez N, González-Álvarez I, Vilar J, et al. Prevalence and variables associated with solitary pulmonary nodules in a routine clinic-based population: A cross-sectional study. Eur Radiol. 2014 Sep;24(9):2174-2182. doi: 10.1007/s00330-014-3249-z.

12. Khan T, Usman Y, Abdo T, et al. Diagnosis and management of peripheral lung nodule. Ann Transl Med. 2019 Aug;7(15):348. doi: 10.21037/atm.2019.03.59.

13. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, et al. British thoracic society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. Thorax. 2015 Aug;70(12):1-54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168.

14. Chilet-Rosell E, Parker LA, Hernández-Aguado I, et al. The determinants of lung cancer after detecting a solitary pulmonary nodule are different in men and women, for both chest radiograph and CT. PLoS One. 2019 Sep;14(9):e0221134. doi: 10.1371/journal.pone.0221134.

15. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. J Thorac Oncol. 2022 Mar;17(3):362-387. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003.

16. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT. N Engl J Med. 2013 Sep 5;369(10):910-919. doi: 10.1056/NEJMoa1214726.

17. Kikano GE, Fabien A, Schilz R. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. Am Fam Physician. 2015 Dec;92(12):1084-1091.

18. 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 Apr;16(4):412-441. doi: 10.6004/jnccn.2018.0020.

19. Samet JM. The health benefits of smoking cessation. Med Clin North Am. 1992 Mar;76(2):399-414. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30359-5.

20. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, et al. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. Am Rev Respir Dis. 1988 May;137(5):1110-1113. doi: 10.1164/ajrccm/137.5.1110.

21. Cai J, Vonder M, Heuvelmans MA, et al. CT characteristics of solid pulmonary nodules of never smokers versus smokers: A population-based study. Eur J Radiol. 2022 Sep;154:110410. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110410.

22. McCartney G, Mahmood L, Leyland AH, et al. Contribution of smoking-related and alcohol-related deaths to the gender gap in mortality: Evidence from 30 European countries. Tob Control. 2011 Mar;20(2):166-168. doi: 10.1136/tc.2010.037929.

23. Payne S. "Smoke like a man, die like a man"?: A review of the relationship between gender, sex and lung cancer. Soc Sci Med. 2001 Oct;53(8):1067-1080. doi: 10.1016/s0277-9536(00)00402-0.

24. De Matteis S, Consonni D, Pesatori AC, et al. Are women who smoke at higher risk for lung cancer than men who smoke? Am J Epidemiol. 2013 Apr;177(7):601-612. doi: 10.1093/aje/kws445.

25. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. J Clin Oncol. 2007 Feb;25(5):472-478. doi: 10.1200/JCO.2006.07.2983.

26. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. IARC Sci Publ. 1992:(120):45-173.

27. Farjah F, Monsell SE, Greenlee RT, et al. Patient and Nodule Characteristics Associated With a Lung Cancer Diagnosis Among Individuals With Incidentally Detected Lung Nodules. Chest. 2023 Mar;163(3):719-730. doi: 10.1016/j.chest.2022.09.030.

28. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb;65(1):5-29. doi: 10.3322/caac.21254.

29. Loverdos K, Fotiadis A, Kontogianni C, et al. Lung nodules: A comprehensive review on current approach and management. Ann Thorac Med. 2019 Oct-Dec;14(4):226-238. doi: 10.4103/atm.ATM_110_19.

30. 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 34,018workers. Am J Epidemiol. 2013 Nov;178(9):1424-1433. doi: 10.1093/aje/kwt139.

31. 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 Aug 14;10(8):e0135798. doi: 10.1371/journal.pone.0135798.

32. Leuraud K, Schnelzer M, Tomasek L, et al. Radon, smoking and lung cancer risk: Results of a joint analysis of three European case-control studies among uranium miners. Radiat Res. 2011 Sep;176(3):375-387. doi: 10.1667/rr2377.1.

33. Ahrens W, Merletti F. A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. Int J Occup Environ Health. 1998 Oct-Dec;4(4):236-240. doi: 10.1179/oeh.1998.4.4.236.

34. Lou F, Huang J, Sima CS, et al. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Jan;145(1):75-81. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.030.

35. 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 Aug;7(8):1252-1256. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182582a79.

36. 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 Dec;34(12):1782-1788. doi: 10.1002/hed.22006

37. Kwon WA, Joung JY, Lim J, et al. Risk of second primary Cancer among bladder Cancer patients: A population-based cohort study in Korea. BMC Cancer. 2018 May;18(1):617. doi: 10.1186/s12885-018-4530-3.

38. Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, et al. Association Between Lung Cancer Incidence and Family History of Lung Cancer. Chest. 2006 Oct;130(4):968-975. doi: 10.1378/chest.130.4.968.

39. Ang L, Chan CPY, Yau WP, et al. Association between family history of lung cancer and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Lung Can. 2020 Oct;148(1):129-137. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.08.012.

40. Yin X, Chan CPY, Seow A, et al. Association between family history and lung cancer risk among Chinese women in Singapore. Sci Rep. 2021 Nov;11(1):21862. doi: 10.1038/s41598-021-00929-9.

41. Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. Chest. 2012 May;141(5):1216-1223. doi: 10.1378/chest.11-0101.

42. Young RP, Duan F, Chiles C, et al. Airflow limitation and histology shift in the National Lung Screening Trial: The NLST-ACRIN cohort substudy. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Nov;192(9):1060-1067. doi: 10.1164/rccm.201505-0894OC.

43. Horowitz JC, Osterholzer JJ, Marazioti A, et al. “Scar-cinoma”: Viewing the fibrotic lung mesenchymal cell in the context of cancer biology. Eur Respir J. 2016 Jun;47(6):1842-1854. doi: 10.1183/13993003.01201-2015.

44. 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 Nov;15(12):1332-1341. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70389-4.

45. 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 Jul;284(1):228-243. doi: 10.1148/radiol.2017161659.

46. 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 Mar;145(3):464-472. doi: 10.1378/chest.13-0708.

47. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based

clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5):93-120. doi: 10.1378/chest.12-2351.

48. 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 Jul;23(7):1836-1845. doi: 10.1007/s00330-013-2799-9.

49. Thalanayar PM, Altintas N, Weissfeld JL, et al. Indolent, potentially inconsequential lung cancers in the Pittsburgh Lung Screening Study. Ann Am Thorac Soc. 2015 Aug;12(8):1193-1196. doi: 10.1513/AnnalsATS.201412-577OC.

50. Chang B, Hwang JH, Choi YH, et al. Natural history of pure ground-glass opacity lung nodules detected by low-dose CT scan. Chest. 2013 Jan;143(1):172-178. doi: 10.1378/chest.11-2501.

51. Xiao YD, Lv FJ, Li WJ, et al. Solitary pulmonary inflammatory nodule: Ct features and pathological findings. J Inflamm Res. 2021 Jun:14(1):2741-2751. doi: 10.2147/JIR.S304431.

52. Lee JH, Hong JI, Kim HK. Guidelines for the Investigation and Management of Ground Glass Nodules. J Chest Surg. 2021 Oct 5;54(5):333-337. doi: 10.5090/jcs.21.021.

53. Kim YT. Management of Ground-Glass Nodules: When and How to Operate? Cancers (Basel). 2022 Jan;14(3):715. doi: 10.3390/cancers14030715.

54. Wu L, Gao C, Kong N, et al. The long-term course of subsolid nodules and predictors of interval growth on chest CT: a systematic review and meta-analysis Eur Radiol. 2023 Mar;33(3):2075-2088. doi: 10.1007/s00330-022-09138-y.

55. Lee JH, Lim WH, Hong JH, et al. Growth and clinical impact of 6-mm or larger subsolid nodules after 5 years of stability at chest CT. Radiology. 2020 May;295(2):448-455. doi: 10.1148/radiol.2020191921.

56. Li Y, Chen KZ, Wang J. Development and validation of a clinical prediction model to estimate the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules

in Chinese people. Clin Lung Cancer. 2011 Sep;12(5):313-319. doi: 10.1016/j.cllc.2011.06.005.

57. Khan A, Herman PG, Vorwerk P, et al. Solitary pulmonary nodules: comparison of classification with standard, thin-section, and reference phantom CT. Radiology. 1991 May;179(2):477-481. doi: 10.1148/radiology.179.2.2014295..

58. Choromańska A, Macura KJ. Evaluation of solitary pulmonary nodule detected during computed tomography examination. Pol J Radiol. 2012 Apr;77(2):22-34. doi: 10.12659/pjr.882967.

59. Khan AN, Al-Jahdali HH, Allen CM, et al. The calcified lung nodule: What does it mean. Ann Thorac Med. 2010 Apr;5(2):67-79. doi: 10.4103/1817-1737.62469.

60. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, et al. Evidence for the Treatment of Patients With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? Chest. 2007 Sep;132(3):94-107. doi: 10.1378/chest.07-1352.

61. Truong MT, Ko JP, Rossi SE, et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. Radiographics. 2014 Oct;34(6):1658-1679. doi: 10.1148/rg.346130092.

62. Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW, et al. Pulmonary hamartoma: CT findings. Radiology. 1986 Aug;160(2):313-317. doi: 10.1148/radiology.160.2.3726106.

63. Nin CS, de Souza VVS, Alves GRT, et al. Solitary lung cavities: CT findings in malignant and non-malignant disease. Clin Radiol. 2016 Nov;71(11):1132-1136. doi: 10.1016/j.crad.2016.04.009.

64. Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Feb;165(4):508-513. doi: 10.1164/ajrccm.165.4.2107006.

65. Horeweg N, Van Der Aalst CM, Thunnissen E, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized

NELSON trial. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Apr;187(8):848-854. doi: 10.1164/rccm.201209-1651OC.

66. Snoeckx A, Reyntiens P, Desbuquoit D, et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule: size matters, but do not ignore the power of morphology. Insights Imaging. 2018 Feb;9(1):73-86. doi: 10.1007/s13244-017-0581-2.

67. Hu H, Wang Q, Tang H, et al. Multi-slice computed tomography characteristics of solitary pulmonary ground-glass nodules: Differences between malignant and benign. Thorac Cancer. 2016 Jan;7(1):80-87. doi: 10.1111/1759-7714.12280.

68. Jiang L, Situ D, Lin Y, et al. Clinical model to estimate the pretest probability of malignancy in patients with pulmonary focal Ground-glass Opacity. Thorac Cancer. 2013 Nov;4(4):380-384. doi: 10.1111/1759-7714.12032.

69. Algin O, Gökalp G, Topal U. Signs in chest imaging Diagn Interv Radiol. 2011 Mar;17(1):18-29. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.2901-09.1.

70. Dai J, Shi J, Soodeen-Lalloo AK, et al. Air bronchogram: A potential indicator of epidermal growth factor receptor mutation in pulmonary subsolid nodules. Lung Cancer. 2016 Aug;98:22-28. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.05.009.

71. Liu Y, Kim J, Qu F, et al. CT features associated with epidermal growth factor receptor mutation status in patients with lung adenocarcinoma. Radiology. 2016 Jul;280(1):271-280. doi: 10.1148/radiol.2016151455.

72. Rizzo S, Petrella F, Buscarino V, et al. CT Radiogenomic Characterization of EGFR, K-RAS, and ALK Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. Eur Radiol. 2016 Jan;26(1):32-42. doi: 10.1007/s00330-015-3814-0.

73. 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 Nov;265(2):611-616. doi: 10.1148/radiol.12112351.

74. Wang CW, Teng YH, Huang CC, et al. Intrapulmonary lymph nodes: Computed tomography findings with histopathologic correlations. Clin Imaging. 2013 May-Jun;37(3):487-492. doi: 10.1016/j.clinimag.2012.09.010.

75. Henschke CI, Yip R, Boffetta P, et al. CT screening for lung cancer: Importance of emphysema for never smokers and smokers. Lung Cancer. 2015 Apr;88(1):42-47. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.01.014.

76. Wu Z, Wang F, Cao W, et al. Lung cancer risk prediction models based on pulmonary nodules: A systematic review. Thorac Cancer. 2022 Mar;13(5):664-677. doi: 10.1111/1759-7714.14333.

77. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al. European position statement on lung cancer screening. Lancet Oncol. 2017 Dec;18(12):754-766. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30861-6.

78. Liu H, Chen R, Tong C, et al. MRI versus CT for the detection of pulmonary nodules: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Oct;100(42):e27270. doi: 10.1097/MD.0000000000027270.

79. Kazerooni EA, Armstrong MR, Amorosa JK, et al. ACR CT Accreditation Program and the Lung Cancer Screening Program Designation. J Am Coll Radiol. 2016 Feb;13(2):30-34. doi: 10.1016/j.jacr.2015.12.010.

80. Mosmann MP, Borba MA, Macedo FPN, et al. Solitary pulmonary nodule and 18F-FDG PET/CT. Part 1: epidemiology, morphological evaluation and cancer probability. Radiol Bras. 2016 Jan-Feb;49(1):35-42. doi: 10.1590/0100-3984.2014.0012.

81. Sim YT, Goh YG, Dempsey MF, et al. PET-CT evaluation of solitary pulmonary nodules: Correlation with maximum standardized uptake value and pathology. Lung. 2013 Dec;191(6):625-632. doi: 10.1007/s00408-013-9500-6.

82. Shinohara S, Hanagiri T, Takenaka M, et al. Evaluation of undiagnosed solitary lung nodules according to the probability of malignancy in the American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines. Radiol Oncol. 2014 Jan;48(1):50-55. doi: 10.2478/raon-2013-0064.

83. Yilmaz F, Tastekin G. Sensitivity of 18 F-FDG PET in evaluation of solitary pulmonary nodules. Int J Clin Exp Med. 2015 Jan;8(1):45-51.

84. Ohno Y, Kauczor HU, Hatabu H, et al. MRI for solitary pulmonary nodule and mass assessment: Current state of the art. J Magn Reson Imaging. 2018 Jun;47(6):1437-1458. doi: 10.1002/jmri.26009.

85. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, et al. Solitary pulmonary nodules: Meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. Radiology. 2008 Mar;246(3):772-782. doi: 10.1148/radiol.2463062148.

86. Liu HY, Zhao XR, Chi M, et al. Risk assessment of malignancy in solitary pulmonary nodules in lung computed tomography: a multivariable predictive model study Chin Med J. 2021 Jun;134(14):1687-1694. doi: 10.1097/CM9.0000000000001507.

87. Senent-Valero M, Librero J, Pastor-Valero M et al. Solitary pulmonary nodule malignancy predictive models applicable to routine clinical practice: a systematic review. Syst Rev. 2021 Dec;10(1):308. doi: 10.1186/s13643-021-01856-6.

88. Gould MK, Ananth L, Barnett PG et al. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. Chest. 2007 Feb;131(2):383-388. doi: 10.1378/chest.06-1261.

89. Herder GJ, Van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: Validation and added value of18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Chest. 2005 Oct;128(4):2490-2496. doi: 10.1378/chest.128.4.2490.

90. Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, et al. CT screening for lung cancer: Nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds. Radiology. 2015 Nov;277(2):555-564. doi: 10.1148/radiol.2015142554.

91. Adult Tobacco Use Information. National Center for Health Statistics. 2019. National Health Interview Survey.

92. Xiang Y, Sun Y, Gao W, et al. Establishment of a predicting model to evaluate the probability of malignancy or benign in patients with solid solitary

pulmonary nodules. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2016 May;96(17):1354-1358. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-

93. Deppen SA, Blume JD, Aldrich MC, et al. Predicting lung cancer prior to surgical resection in patients with lung nodules. J Thorac Oncol. 2014 Oct;9(10):1477-1484.doi: 10.1097/JTO.0000000000000287.

94. Erdogdu E, Ozkan B, Duman S, et al. Predictors of malignancy in patients with solitary pulmonary nodules undergoing pulmonary resection. Clin Respir J. 2022 May;16(5):361-368. doi: 10.1111/crj.13489.

95. Tanner NT, Aggarwal J, Gould MK, et al. Management of pulmonary nodules by community pulmonologists a multicenter observational study. Chest. 2015 Dec;148(6):1405-1414. doi: 10.1378/chest.15-0630.

96. Mollerup S, Ryberg D, Hewer A, et al. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. Cancer Res. 1999 Jul;59(14):3317-3320.

97. Tam IYS, Chung LP, Suen WS, et al. Distinct epidermal growth factor receptor and KRAS mutation patterns in non-small cell lung cancer patients with different tobacco exposure and clinicopathologic features. Clin Cancer Res. 2006 Mar;12(5):1647-1653. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1981.

98. Cote ML, Yoo W, Wenzlaff AS, et al. Tobacco and estrogen metabolic polymorphisms and risk of non-small cell lung cancer in women. Carcinogenesis. 2009 Apr;30(4):626-635. doi: 10.1093/carcin/bgp033.

99. Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. JAMA. 2006 Jul;296(2):180-184. doi: 10.1001/jama.296.2.180.

100. Wakai K, Inoue M, Mizoue T, et al. Tobacco smoking and lung cancer risk: An evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol. 2006 May;36(5):309-324. doi: 10.1093/jjco/hyl025.

101. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: A multicentre case-contral study in Germany and Italy. Br J Cancer. 2000 Jan;82(1):227-233. doi: 10.1054/bjoc.1999.0904.

102. Yang L, Zhang Q, Bai L, et al. Assessment of the cancer risk factors of solitary pulmonary nodules. Oncotarget. 2017 Apr 25;8(17):29318-29327. doi: 10.18632/oncotarget.16426.

103. Ott S, Gezer T. Epidemiology of lung tumors. Ther Umsch. 2012 Jul;69(7):381-388. doi: 10.1024/0040-5930/a000303.

104. Sancini A, Fioravanti M, Ciarrocca M, et al. Pulmonary nodules in workers exposed to urban stressor. Environ Res. 2010 Jul;110(5):519-525. doi: 10.1016/j.envres.2010.04.001.

105. Steenland K, Ward E. Silica: A lung carcinogen. CA Cancer J Clin. 2014 Jan-Feb;64(1):63-69. doi: 10.3322/caac.21214.

106. Schubauer-Berigan MK, Couch JR, Deddens JA. Is beryllium-induced lung cancer caused only by soluble forms and high exposure levels? Occup Environ Med. 2017 Aug;74(8):601-603. doi: 10.1136/oemed-2016-104064.

107. Lubin JH, Moore LE, Fraumeni JF, et al. Respiratory Cancer and inhaled inorganic Arsenic in copper smeltere workers: A linear relationship with cumulative exposure that increases with concentration. Environ Health Perspect. 2008 Dec;116(12):1661-1665. doi: 10.1289/ehp.11515.

108. Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T, et al. Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. Am J Epidemiol. 2002 Dec 15;156(12):1123-1132. doi: 10.1093/aje/kwf165.

109. Park RM, Stayner LT, Petersen MR, et al. Cadmium and lung cancer mortality accounting for simultaneous arsenic exposure. Occup Environ Med. 2012 May;69(5):303-309. doi: 10.1136/oemed-2011-100149.

110. Gürbüz B, Metintaş S, Metintaş M, et al. Epidemiological features of bronchial carcinoma cases with environmental asbestos exposure. Tuberk Toraks. 2004;52(1):5-13.

111. Clin B, Luc A, Morlais F, et al. Pulmonary nodules detected by thoracic computed tomography scan after exposure to asbestos: Diagnostic significance. Int J Tuberc Lung Dis. 2011 Dec;15(12):1707-1714. doi: 10.5588/ijtld.11.0008.

112. Metintas S, Metintas M, Ak G, Kalyoncu C. Environmental asbestos exposure in rural Turkey and risk of lung cancer. Int J Environ Health Res. 2012;22(5):468-479. doi: 10.1080/09603123.2011.654330.

113. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. Eur Respir J. 2009 Aug;34(2):380-386. doi: 10.1183/09031936.00144208.

114. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. Lung Cancer. 2015 Nov;90(2):121-127. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.08.017.

115. Ballester B, Milara J, Cortijo J. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: Mechanisms and molecular targets. Int J Mol Sci. 2019 Jan;20(3):593. doi: 10.3390/ijms20030593.

116. Keikha M, Esfahani B. The Relationship between Tuberculosis and Lung Cancer. Adv Biomed Res. 2018 Mar;27(7):58. doi: 10.4103/abr.abr_182_17.

117. Cukic V. The Association Between Lung Carcinoma and Tuberculosis. Med Arch. 2017 Jun;71(3):212-214. doi: 10.5455/medarh.2017.71.212-214.

118. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, et al. Lower risk of lung cancer after multiple pneumonia diagnoses. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Mar;19(3):716-721. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0873.

119. Kim YW. Complex Relationship between Bronchiectasis and Lung Cancer. Ann Am Thorac Soc. 2022 Sep;19(9):1455-1456. doi: 10.1513/AnnalsATS.202206-484ED.

120. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: A pooled analysis from the international lung cancer consortium. Am J Epidemiol. 2012 Oct;176(7):573-585. doi: 10.1093/aje/kws151. Epub 2012 Sep 17.

121. Morris LGT, Sikora AG, Patel SG, et al. Second primary cancers after an index head and neck cancer: Subsite-specific trends in the era of human papillomavirus - Associated oropharyngeal cancer. J Clin Oncol. 2011 Feb;29(6):739-746. doi: 10.1200/JCO.2010.31.8311.

122. Talwar A, Rahman NM, Kadir T, et al. A retrospective validation study of three models to estimate the probability of malignancy in patients with small pulmonary nodules from a tertiary oncology follow-up centre. Clin Radiol. 2017 Feb;72(2):177.e1-177.e8. doi: 10.1016/j.crad.2016.09.014.

123. Jacob M, Romano J, Ara D, et al. Predicting lung nodules malignancy. Pulmonology. 2022 Nov-Dec;28(6):454-460. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.06.011.

124. Hammer MM, Nachiappan AC, Barbosa EJM. Limited Utility of Pulmonary Nodule Risk Calculators for Managing Large Nodules. Curr Probl Diagn Radiol. 2018 Jan-Feb;47(1):23-27. doi: 10.1067/j.cpradiol.2017.04.003.

125. Chen XB, Yan RY, Zhao K, et al. Nomogram for the prediction of malignancy in small (8-20 mm) indeterminate solid solitary pulmonary nodules in chinese populations. Cancer Manag Res. 2019 Nov;6(11):9439-9448. doi: 10.2147/CMAR.S225739.

126. Xinli W, Xiaoshuang S, Chengxin Y, et al. CT-Assisted Improvements in the Accuracy of the Intraoperative Frozen Section Examination of Ground-Glass Density Nodules. Comput Math Methods Med. 2022 Jan;7:e8967643. doi: 10.1155/2022/8967643.

127. Wang S, Xu F, Wang Y, et al. Relevant Risk Factor and Follow-Up of Lung Nodules in Physical Examination with Low-Dose CT Screening. Iran J Public Health. 2023 Feb;52(2):350-359. doi: 10.18502/ijph.v52i2.11888.

128. Chung K, Jacobs C, Scholten ET, et al. Lung-RADS category 4X: Does it improve prediction of malignancy in subsolid nodules? Radiology. 2017 Jul;284(1):264-271. doi: 10.1148/radiol.2017161624.

129. Lee SM, Park CM, Goo JM, et al. Kang CH. Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: Differentiation by using CT features. Radiology. 2013 Jul;268(1):265-273. doi: 10.1148/radiol.13120949.

130. Ye Y, Sun Y, Hu J, et al. A clinical–radiological predictive model for solitary pulmonary nodules and the relationship between radiological features and

pathological subtype. Clin Radiol. 2024 Mar;79(3):432-439. doi: 10.1016/j.crad.2023.11.013.

131. Han G, Liu X, Soomro NQ, et al. Empirical Driven Automatic Detection of Lobulation Imaging Signs in Lung CT. Biomed Res Int. 2017;2017:e3842659. doi: 10.1155/2017/3842659.

132. Chen B, Li Q, Hao Q, et al. Malignancy risk stratification for solitary pulmonary nodule: A clinical practice guideline. J Evid Based Med. 2022 Jun;15(2):142-151. doi: 10.1111/jebm.12476.

133. Wu Z, Huang T, Zhang S, et al. A prediction model to evaluate the pretest risk of malignancy in solitary pulmonary nodules: evidence from a large Chinese southwestern population. J Cancer Res Clin Oncol. 2021 Jan;147(1):275-285. doi: 10.1007/s00432-020-03408-2.

134. Erdoğu V, Çitak N, Yerlioğlu A, et al. Is the Yedikule-solitary pulmonary nodule malignancy risk score sufficient to predict malignancy? An internal validation study. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2021 Jul;33(2):258-265. doi: 10.1093/icvts/ivab083.

135. Abbott GF, Vlahos I. CT Diagnosis and Management of Focal Lung Disease. Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging.Springer; 2019 Feb 20. Chapter 5. doi: 10.1007/978-3-030-11149-6_5

136. Usmani S, Jain A, Akhter SMJ, et al. A. 18F-FDG PET/CT Imaging of Pulmonary Hamartomas. Clin Nucl Med. 2023 Nov;48(11):537-538. doi: 10.1097/RLU.0000000000004842.

137. Chen W, Zhu D, Chen H, et al. Predictive model for the diagnosis of benign/malignant small pulmonary nodules. Medicine (Baltimore). 2020 Apr;99(15):e19452. doi: 10.1097/MD.0000000000019452.

138. Mets OM, Chung K, Scholten ET, et al. Incidental perifissural nodules on routine chest computed tomography: lung cancer or not? Eur Radiol. 2018 Mar;28(3):1095-1101. doi: 10.1007/s00330-017-5055-x.

139. Pernicka JS, Hayes SA, Schor-Bardach R, et al. Clinical significance of perifissural nodules in the oncologic population. Clin Imaging. 2019 Sep-Oct;57:110-114. doi: 10.1016/j.clinimag.2019.05.017.

140. Han D, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, et al. New Fissure-Attached Nodules in Lung Cancer Screening: A Brief Report From The NELSON Study. J Thorac Oncol. 2020 Jan;15(1):125-129. doi: 10.1016/j.jtho.2019.09.193.

141. Mouronte-Roibás C, Leiro-Fernández V, Fernández-Villar A, et al. COPD, emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review. Cancer Lett. 2016 Nov;382(2):240-244. doi: 10.1016/j.canlet.2016.09.002.

142. Zhao W, Zou C, Li C, et al. Development of a diagnostic model for malignant solitary pulmonary nodules based on radiomics features. Ann Transl Med. 2022 Feb;10(4):201. doi: 10.21037/atm-22-462.

143. Susam S, Çinkooğlu A, Ceylan KC, et al. Comparison of Brock University, Mayo Clinic and Herder models for pretest probability of cancer in solid pulmonary nodules. Clin Respir J. 2022 Nov;16(11):740-749. doi: 10.1111/crj.13546.

144. Zhu Y, Yang L, Li Q, et al. Factors associated with concurrent malignancy risk among patients with incidental solitary pulmonary nodule: A systematic review taskforce for developing rapid recommendations. J Evid Based Med. 2022 Jun;15(2):106-122. doi: 10.1111/jebm.12481.

145. Peters AA, Weinheimer O, von Stackelberg O, et al. Quantitative CT analysis of lung parenchyma to improve malignancy risk estimation in incidental pulmonary nodules. Eur Radiol. 2023 Jun;33(6):3908-3917. doi: 10.1007/s00330-022-09334-w.

146. Park KS, Seon HJ, Yun JS, et al. Precise characterization of a solitary pulmonary nodule using tumor shadow disappearance rate-corrected F-18 FDG PET and enhanced CT. Medicine (Baltimore). 2022 Feb;101(5):e28764. doi: 10.1097/MD.0000000000028764.

147. Gilbert FJ, Harris S, Miles KA, et al. Comparative accuracy and cost-effectiveness of dynamic contrast-enhanced CT and positron emission

tomography in the characterisation of solitary pulmonary nodules. Thorax. 2022 Oct;77(10):988-996. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-216948.

148. Corica F, De Feo MS, Stazza ML, et al. Qualitative and Semiquantitative Parameters of 18F-FDG-PET/CT as Predictors of Malignancy in Patients with Solitary Pulmonary Nodule. Cancers (Basel). 2023 Feb;15(4):1000. doi: 10.3390/cancers15041000.

149. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, et al. Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021 Nov;160(5):427-494. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.063.

150. Long KJ, Pitcher T, Kurman JS, et al. Using a Blood Biomarker to Distinguish Benign From Malignant Pulmonary Nodules. Chest. 2023 Dec;164(6):1572-1575. doi: 10.1016/j.chest.2023.06.037.

151. Silvestri GA, Tanner NT, Kearney P, et al. Assessment of Plasma Proteomics Biomarker's Ability to Distinguish Benign From Malignant Lung Nodules. Chest. 2018 Sep;154(3):491-500. doi: 10.1016/j.chest.2018.02.012.

152. Şenocak M. Özel biyoistatistik, epidemiyolojide sayısal çözümleme. Beyoğlu, İstanbul: Çağlayan kitabevi; 1992. s.162.

153. de Margerie-Mellon C, Chassagnon G. Artificial intelligence: A critical review of applications for lung nodule and lung cancer. Diagn Interv Imaging. 2023 Jan;104(1):11-17. doi: 10.1016/j.diii.2022.11.007.

154. Elia S, Pompeo E, Santone A, et al. Radiomics and Artificial Intelligence Can Predict Malignancy of Solitary Pulmonary Nodules in the Elderly. Diagnostics (Basel). 2023 Jan;13(3):384. doi: 10.3390/diagnostics13030384.