

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**SOLİTER PULMONER NODÜL  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE DUAL FAZ F-18  
FDG PET/BT'NİN TANISAL ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. YUSUF DEMİR**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR BERNA DEĞİRMENCİ POLACK**

**İZMİR-2011**

## İÇİNDEKİLER

<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	IV
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	VI
<b>KISALTMALAR</b> .....	VII
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	VIII
<b>1.ÖZET</b> .....	1
<b>2.ABSTRACT</b> .....	3
<b>3.GİRİŞ</b> .....	5
<b>4.AMAÇ</b> .....	7
<b>5.GENEL BİLGİLER</b> .....	8
5.1. Soliter pulmoner Nodül.....	8
5.2. Soliter Pulmoner Nodül Etiyolojisi.....	8
5.2.1 Benign Soliter Pulmoner Nodüller .....	8
5.2.1.1 Enfeksiyöz Granülomlar .....	8
5.2.1.2 Hamartoma .....	8
5.2.2. Malign Soliter Pulmoner Nodüller .....	10
5.3. Klinik değerlendirme .....	11
5.4. Görüntüleme yöntemleri .....	12
5.4. 1. Radyolojik değerlendirme .....	12
5.4.1.1. Direk Radyografi .....	12
5.4.1.2. Bilgisayarlı Tomografi .....	13
5.4.1.2.1. Nodül Boyutu .....	14
5.4.1.2.2. Nodül Lokalizasyonu .....	14
5.4.1.2.3. Nodülün İç Yapı Özellikleri .....	14
5.4.1.2.4. Kalsifikasyon .....	14

5.4.1.2.5. Yağ İçeriği.....	15
5.4.1.2.6. Hava Bronkogramı .....	15
5.4.1.2.7. Kavitasyon .....	15
5.4.1.2.8. Nodülün Dansitesi .....	16
5.4.1.2.9. Kenar Özellikleri .....	16
5.4.1.2.10. Kontrast Tutulumu.....	17
5.4.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	18
5.4.2 Nükleer tıp yöntemleri .....	18
5.4.2.1. PET/BT .....	18
5.4.2.2. Tc-99m Depreotide SPECT .....	22
5.4.2.3 SPN tanısında diğer nükleer tıp yöntemleri .....	23
5.5. Soliter pulmoner nodülleri değerlendirmede kullanılan diğer Parametreler.....	24
5.5.1. Büyüme Hızı.....	24
5.5.2 Bayes Analizi (kanser olasılığı).....	25
5.6. Klinik Tanı Yöntemleri.....	27
5.6.1. Balgam Sitolojisi .....	27
5.6.2. Bronkoskopi.....	27
5.6.3. Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi .....	27
5.6.4. Cerrahi .....	28
5.7. SPN için Algoritmalar .....	29
5.7.1 SPN Algoritması.....	29
5.7.2 Küçük SPN algoritması .....	32
<b>6.GENEL BİLGİLER 2 .....</b>	<b>34</b>
6.1. PET .....	34
6.2. Dedektör Yapısı .....	34
6.3. Radyofarmasötik ajanlar .....	35
6.4. PET/BT .....	35
6.5. F-18 FDG Üretimi .....	35
6.6. F-18 FDG'nin Hücrede Tutulumu.....	36
6.7. FDG'nin Normal Vücut Biyodağılımı.....	36

6.8. Standart Uptake değeri (SUV) .....	37
<b>7.GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>38</b>
7.1. Hasta seçimi .....	38
7.2. Görüntüleme protokolü .....	38
7.3. Görüntülerin görsel değerlendirilmesi.....	38
7.4. Semi Kantitatif Analiz .....	39
7.5. Histopatoloji .....	40
7.6. İstatiksel Analiz .....	40
<b>8.BULGULAR.....</b>	<b>42</b>
8.1. Tanımlayıcı bulgular .....	42
8.2. Radyolojik bulgular .....	43
8.3. PET/BT görüntülerinin semikantitatif ve görsel olarak değerlendirilmesi.....	46
<b>9.TARTIŞMA.....</b>	<b>59</b>
<b>10.SONUÇ .....</b>	<b>68</b>
<b>11.KAYNAKLAR.....</b>	<b>69</b>
<b>EK-1. Etik kurul onayı</b>	

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1 : Soliter pulmoner nodül etiyojileri.....	9
Tablo 2 : Malignensi için olasılık oranları.....	26
Tablo 3 : Öneriler ve Anlamı .....	29
Tablo 4 : 35 yaş üstünde hastalarda BT’de insidental olarak saptanmış 8 mm’den küçük nodüller için öneriler .....	33
Tablo 5 : Benign ve malign nodüllerin histopatolojik sonuçları.....	42
Tablo 6 : Benign ve malign SPN’lerde nodül boyutu, kilo, LBM, BSA, kan şekeri ortalamaları.....	43
Tablo 7 : Malign nodüllerin radyolojik özellikleri ve yorumu.....	44
Tablo 8 : Benign nodüllerin radyolojik özellikleri ve yorumu.....	45
Tablo 9 : Benign SPN’lerde Erken ve Geç SUVmaks değerleri ve sonuç .....	46
Tablo 10 : Malign SPN Erken ve Geç SUVmaks değerleri ve sonuç .....	47
Tablo 11 : Her iki grupta erken ve geç SUV Değerlerinin (SUVmaks, SUVort, BSA, LBM ve Glk SUVmaks ve SUVort ) Ortanca, Maksimum ve Minimum Değerleri.....	48
Tablo 12 : Benign ve malign grupta retansiyon indeksi .....	49
Tablo 13 : Benign ve Malign grupta erken ve geç mediasten, karşı akciğer ve nodül/mediasten aktiviteleri .....	49
Tablo 14 : Benign nodüllerde erken ve geç görüntüler arasında SUV değerlerinin değişimi arasındaki ilişki.....	50
Tablo 15 : Malign nodüllerde erken ve geç görüntüler arasında SUV değerlerinin değişimi arasındaki ilişki .....	50
Tablo 16 : ROC eğrisinde SUV değerleri için kesme noktasına göre sensitivite ve spesifisite...	51
Tablo 17 : Benign ve malign ayırımında SUV değerleri için AUC değerleri.....	52
Tablo 18 : SUVmaks 2.5 ve SUVmaks 3.05 eşik değerleri ve %10 Rİ için sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve doğruluk değerleri.....	53

Tablo 19 : Erken ve geç görüntülerde 1. ve 2. yorumcunun görsel değerlendirmelerinin sensitivite, spesifisite, NPV, PPV ve doğruluk değerleri..... 55

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> SUVmaks1, SUVmaks2, BSASUVmaks2, LBMSUVmaks2 ve Geç nod/med oranı için ROC analizi .....	53
<b>Şekil 2.</b> 55 yaşında kadın hastaya ait PET/BT görüntüleri.....	56
<b>Şekil 3.</b> 48 yaşında kadın hastaya ait PET/BT görüntüleri.....	57
<b>Şekil 4.</b> 70 yaşında kadın hastaya ait PET/BT görüntüleri .....	57
<b>Şekil 5.</b> 53 yaşında kadın hastaya ait PET/BT görüntüleri .....	58

## KISALTMALAR

<b>BT :</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>MR:</b>	Manyetik rezonans
<b>PET:</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PET-BT:</b>	Pozitron emisyon tomografi-Bilgisayarlı tomografi
<b>F-18 FDG:</b>	Flor-18 Florodeoksi glukoz
<b>SUV:</b>	Standart uptake value (Standart uptake değeri)
<b>NaI:</b>	Sodyum İyodür
<b>BGO:</b>	Bizmut germanyum oksit
<b>LSO:</b>	Lutenyum oksitortosilikat
<b>ROI:</b>	Region of interest (İlgi alanı)
<b>ROC:</b>	Receiver operating characteristic
<b>AUC:</b>	Area Under the Curve (Eğri altında kalan alan)
<b>BSA :</b>	Body surface area (Vücut yüzey alanı)
<b>LBM :</b>	Lean body mass (ortalama vücut kitlesi)
<b>Rİ :</b>	Retansiyon indeksi



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof.Dr. Hatice Durak'a, , Prof.Dr. Berna Değirmenci Polack'a, Prof.Dr. Erkan Derebek'e, Prof.Dr. Gamze Çapa Kaya'ya, Doç.Dr.Recep Bekiş'e ve Yrd.Doç.Dr. Özhan Özdoğan'a sonsuz teşekkürler ederim.

Tezin hazırlanma aşamasında PET/BT'nin BT görüntülerinin değerlendirilmesinde yardımcı olan Radyoloji AD'dan Prof. Dr. Emine Osma ve Dr. Sinan Genç'e teşekkür ediyorum.

Tezimin hazırlanmasında zaman ve desteğini esirgemeyerek, tüm emeği ve sabrı ile bana yardımcı olan tez danışmanım Prof.Dr.Berna Değirmenci Polack'a tekrar teşekkür ediyorum.

Asistanlık sürecimde bana her konuda destek olan ve güzel bir arkadaşlık ortamı yaratan diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca benimle dostluklarını paylaşan Doç.Dr. Türkan Ertay'a, İsmail Evren'e Özden Ülker'e, Banu Uysal'a, tüm laboratuvar ve kamera teknisyeni arkadaşlarıma, değerli hemşirelerimize, sekreterlerimize ve diğer personellerimize şükranlarımı sunarım.

## **1.ÖZET**

Soliter pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde dual faz F-18 FDG PET/BT'nin tanısal rolü

Yusuf DEMİR Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı 35340, İnciraltı- İzmir*

**Amaç:** Bu çalışmada dual faz F-18 FDG PET-BT'nin soliter pulmoner nodülün (SPN) malignite potansiyelinin değerlendirilmesindeki rolü, farklı SUV değerlerinin tanıya katkısı, malign-benign ayrımı için eşik SUV değeri hesaplanması, geç fazdaki SUV değişikliğinin tanısal gücünün değerlendirilmesi ve PET-BT sırasında elde edilen düşük doz BT'nin SPN değerlendirmesine katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu retrospektif çalışmaya 36 hasta (15 kadın; 21 erkek, yaş aralığı, 32-83 yaş) dahil edildi. Tanı histopatolojik olarak veya nodülün en az 1 yıllık BT ile izlemi baz alınarak doğrulandı. F-18 FDG enjeksiyonundan 1 ve 2 saat sonra F-18 FDG PET-BT görüntüleri elde edildi. BT görüntüleri radyoloji uzmanı, PET/BT görüntüleri ise 2 nükleer tıp uzmanı tarafından görsel olarak (nodül aktivitesinin akciğer dokusu ve mediastene oranına göre) değerlendirildi. Yorumcuların şüpheli olarak tanımladıkları nodüllere düşük doz BT bilgileri eşliğinde tekrar değerlendirme yapmaları istenerek düşük doz BT'nin katkısı değerlendirilmiştir. SUV değerleri (erken ve geç SUVmaks, SUVort ve bu değerlere vücut yüzey alanı (BSA), vücut kitle indeksi (LBM) ve açlık kan şekeri (Glk) ile düzeltme faktörü uygulanması ile elde edilen SUV değerleri), nodül aktivitesi/mediasten aktivitesi (subkarinal alan düzeyine çizilen ROI) oranları (nod/med) ve retansiyon indeksleri (RI) hesaplandı. F-18 FDG PET/BT ve düşük doz BT, erken ve geç görsel ve semikantitatif F-18 FDG PET/BT bulguların tanısal değerleri ve yorumcular arasında görsel değerlendirmedeki değişiklik karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Histopatolojik sonuçlar veya takip ile 20 hasta malign tümör tanısı alırken 16 hasta benign tanı aldı. Malign ve benign SPN grubu arasında boy, enjeksiyon dozu, kilo, açlık kan şekeri, BSA ve LBM değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcut değildi. Hastaların ortanca (min-maks) SUVmaks. değeri benign grupta 1.5 (0.5-4.1) ve malign grupta 4 (1.3-38) olarak hesaplandı. Malign ve benign grup arasında hem erken ve hem de geç SUVmaks, SUVort, BSA-SUVmaks, BSA-SUVort, LBM-SUVmaks, LBM-SUVort, Glk-

SUVmaks, Glk-SUVort ve nod /med değerlerinde malign SPN'lerde daha yüksek olma üzere malign ve benign SPN grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Düşük doz kontrastsız BT ile %88 duyarlılık, %59 özgüllük ve %67 doğruluk değerleri elde edildi. Düşük doz BT ile radyolojik olarak SPN karakterlerinin bilinmesi nükleer tıp uzmanlarının nodül ile ilgili yorumunu değiştirmede. ROC analizine göre; literatürde bildirilen SUVmaks. 2.5 eşik değeri ve bizim araştırma grubumuzda geç görüntülerde en yüksek AUC değeri elde ettiğimiz SUVmaks 3.05 eşik değeri için duyarlılık, özgüllük ve doğruluk hesaplandı. Erken görüntülerde 2.5 ve 3.05 için sırasıyla %94-75 duyarlılık, %75-80 özgüllük ve %83-78 doğruluk saptandı. Geç görüntülerde aynı değerler için sırasıyla; duyarlılık %100-88, özgüllük %75-85 ve doğruluk %86-86 olarak elde edildi. Rİ için tanısal ayırım gücü yüksek bir eşik değer belirlenemedi. Geç BSA ve LBM SUVmaks değerleri ile duyarlılık %100 ve özgüllük %80 idi. Erken değerlendirmede nükleer tıp uzmanlarının arasındaki duyarlılık ve özgüllük farkları geç değerlendirmede ortadan kalktı, yorumcular arasında tama yakın uyum sağlandı.

**Sonuç:** Dual faz F-18 FDG PET/BT SPN'lerin natürünün değerlendirilmesinde tanısal duyarlılık, özgünlük ve doğruluğu artırmaktadır. Nükleer tıp uzmanları arasındaki görsel yorum farklarını en aza indirmektedir. Nükleer tıp uzmanlarının düşük doz BT nin radyolojik bulgularından haberdar olmaları SPN hakkındaki kararlarını etkilememektedir. LBM, BSA ve açlık kan şekeri düzeyine göre düzelti miş SUV değerleri rutinde kullanılan ve vücut ağırlığına göre hesaplanan SUVmaks değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir tanısal üstünlük sağlamamıştır. Erken görüntüler için 2.5, geç görüntüler için 3.05 SUVmaks değerleri malign ve benign nodülleri ayırt etmekte yüksek ayırım gücüne sahip eşik değerleri olarak kabul edilebilir. Retansiyon indeksi açısından yüksek ayırım gücüne sahip bir eşik değeri bulunamamakla birlikte, yüksek Rİ nodülün malign olma potansiyelini artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: F-18 FDG PET/BT, SUV, Soliter akciğer nodülü, dual faz PET/BT

## **2. ABSTRACT**

### The Diagnostic Role of Dual Phase F-18 FDG PET/CT in Characterization of Solitary Pulmonary Nodules

Yusuf DEMİR, Dokuz Eylül University School of Medicine, Dept. of Nuclear Medicine  
*Dokuz Eylül University School of Medicine, Dept. Of Nuclear Medicine 35340, İnciraltı-İzmir*

**Purpose:** Our objective was to evaluate the diagnostic role of dual phase F-18 FDG PET/CT in the characterization of the solitary pulmonary nodules (SPN). We also compared the SUV variables adjusted to body surface area (BSA), lean body mass (LBM) and blood glucose level (GLC) in the terms of decision making in patients with SPN. Inter and intraobserver variabilities in between nuclear medicine physicians during the interpretation of SPN and the effect of low dose non-enhanced CT information about SPN were also analysed.

**Methods:** A total of 36 SPN in 36 patients (15 female; 21 male; age range, 32-83 years) were included in this retrospective study. The final diagnosis was confirmed by histopathologically or follow-up by CT. Two PET/CT scans were performed one (early) and two hours (delayed) after injection of F-18 FDG. The CT was evaluated by an experienced radiologist on thorax radiology and PET/CT images were interpreted by two experienced nuclear medicine physicians. Indeterminate SPN group was reevaluated with low dose nonenhanced CT information by nuclear medicine physician thus the additional value of low dose non enhanced CT was obtained. SUV values (early and delayed SUV<sub>max</sub> and SUV<sub>mean</sub> adjusted to body weight; SUV<sub>max</sub> and SUV<sub>mean</sub> adjusted to BSA, LBM and GLC); retention index (RI); nodule to mediastinum (nodule activity/subcarinal roi activity) ratios (nod/med) were calculated. The sensitivity, specificity, negative (NPV) and positive predictive values (PPV) and accuracy of early and delayed F-18 FDG PET/CT (both visual and semiquantitative assessments) and low dose non-enhanced CT were calculated. Intra and interobserver variabilities in between nuclear medicine physicians were analysed for early and delayed PET/CT images. ROC curves were obtained for each SUV parameter, nod/med ratio and RI. The threshold values were calculated in the terms of highest sensitivity and specificity points.

**Results:** Histopathological evaluations and follow up of the patients revealed 16 patients had malignant tumour whereas 20 patients had benign lesions. There was no statistical difference between malignant and benign SPN patients in the terms of height, injection dose of F18 FDG, weight, blood glucose, BSA and LBM values. The median (min-max) SUVmax values was 1.5 (0.5-4.1) in benign group and 4 (1.3-38) in malignant SPN group. Early and delayed SUVmax, SUVmean, BSA-SUVmax, BSA-SUVmean, LBM-SUVmax, LBM-SUVmean, GLC-SUVmax, GLC-SUVmean and nod/med values were statistically higher in malignant SPN group than benign group. The sensitivity, specificity, NPV, PPV and accuracy of low dose non-enhanced CT was 88%, 50% and 67% respectively. The information of the low dose non-enhanced CT features of the SPN did not affect in decision of nuclear medicine physicians. With the threshold value of early SUVmax as 2.5 (standard published SUVmax threshold value in the literature) and 3.05 which is obtained from our population using ROC curve, 94-75% sensitivity, 75-80% specificity and 83-78% accuracy were calculated respectively. With the same threshold values for delayed scan, 100-88% sensitivity, 75-85% specificity and 86-86% accuracy were obtained respectively. The delayed BSA-SUVmax and LBM-SUVmax had 100% sensitivity, 80% specificity in the determining SPN characterization. Interobserver variability between nuclear medicine physicians significantly decreased in the delayed phase of PET/CT scan.

**Conclusion:** The study showed that dual Phase PET/CT may increase the diagnostic potential of F-18 FDG PET in the characterization of SPN. Dual phase PET/CT also significantly decreased interobserver variability. BSA, LBM and glucose corrected SUV values did not have better diagnostic performance compared to routine body weight adjusted SUVmax values. SUVmax as 2.5 for early images and SUVmax as 3.05 for delayed images were acceptable threshold values in the characterization of SPN by F-18 FDG PET/CT. In this particular study group, a threshold value cannot be determined for retention index, but higher retention index values may show higher malignant potential in solitary pulmonary nodules.

Key words: F-18 FDG PET/CT, SUV, Solitary pulmonary nodule, dual phase PET/CT

### **3.GİRİŞ**

SPN akciğer dokusu ile tam olarak çevrili olan lenf nodu büyümesi, atelektazi veya pnömöni ile ilişkili olmayan çapı 3 cm den küçük, yuvarlak veya oval parankimal akciğer lezyonu olarak tanımlanmıştır (1). ABD’de her yıl 150.000 den fazla yeni SPN tanımlanmakta ve çoğunlukla direk radyografide veya bilgisayarlı tomografide tesadüfi olarak saptanmaktadır (1,2).

SPN’de kanser insidansı literatürde %5-70 arasında bildirilmektedir (1,3). SPN’lerin malign olanları potansiyel olarak tedavi edilebilir aşamada olduğundan SPN’lerin erken tanısı ve izlemi önemlidir. Bu yüzden akciğer kanseri gibi potansiyel olarak hayatı tehdit eden hastalığı atlamamak ve postoperatif morbidite ve mortalitenin eşlik ettiği gereksiz ve pahalı invaziv prosedürlerden kaçınmak için SPN’ün benign veya malign olarak doğru bir şekilde karakterize edilmesi gereklidir.

Semptomlar, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları gibi klinik özellikler benign ve malign lezyonları ayırt etmede yetersiz kalmaktadır. SPN’ün noninvaziv değerlendirmesinde klinik pratikte akciğer radyografisi, BT, MRI ve PET/BT gibi görüntüleme seçenekleri kullanılmaktadır. BT nodülün anatomik ve morfolojik olarak değerlendirilmesini sağlar. Hibrid görüntüleme modalitesi olan PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi) ise hem anatomik hem de metabolik olarak değerlendirme olanağı sağlar. F-18 FDG ile yapılan PET/BT ile nodülün glukoz metabolizması değerlendirilir. Genellikle malign dokular benign ve normal dokulardan daha yüksek oranda F-18 FDG tutmaktadırlar.

F-18 FDG PET/BT’de Florodeoksiglukoz tutulumu görsel değerlendirme, standart tutulum değeri ölçümü (SUV) ve tümör tutulumunun normal doku tutulumuna oranı gibi çeşitli yollarla hesaplanabilir. Görsel değerlendirme ile nodülün F-18 FDG tutulumu zemin aktiviteye ve medistene kıyaslanarak değerlendirilmektedir. Ancak bu değerlendirme yorumcular arasında farklılıklar açığa çıkarabilmektedir. Bu nedenle objektif olması açısından klinik uygulamalarda sıklıkla SUV değeri hesaplanır ve benign-malign ayrımında eşik değer

olarak genellikle 2.5 kullanılır (4). SUV değeri 2.5'un altında malign lezyonlar olabileceği gibi, SUV değeri 2,5'un üzerinde benign SPN'lere de rastlanılabilmektedir (5).

SPN'ün benign/malign ayırımında BT, PET ve PET/BT kıyaslandığında sırasıyla %93/31, %69/85 ve %97/85 duyarlılık ve özgülük değerleri bildirilmiştir (6). F-18 FDG PET/BT'nin sensitivite ve spesifitesinin artırılmasında son yıllarda dual faz F-18 FDG PET giderek artan oranda kullanılmaktadır. Dual-faz PET/BT benign ve malign süreçleri (7) ve benign ve malign akciğer nodüllerini ayırt edebildiği öne sürülmektedir (8). Lezyonun zaman içinde SUV değeri artarsa olasılıkla malign, SUV değeri stabil seyrederek veya %10 dan fazla azalırsa olasılıkla benign olabileceği ileri sürülmektedir (8).

#### **4.AMAC**

Bu çalışmada dual faz F-18 FDG PET-BT'nin SPN'ün malign potansiyelinin değerlendirilmesindeki rolü, farklı SUV değerlerinin (BSA, LBM ve Glukoz ile düzeltme faktörü uygulanan SUV değerleri) tanıya katkısı, malign-benign ayrımı için eşik SUV değeri hesaplanması, geç fazdaki SUV değişikliğinin tanısal değerinin değerlendirilmesi ve PET-BT sırasında elde edilen düşük doz BT'nin SPN değerlendirmesine katkısının araştırılması amaçlanmıştır.



## **5. GENEL BİLGİLER 1**

### **5.1. Soliter pulmoner nodül :**

SPN akciğer dokusu ile tam olarak çevrili olan lenf nodu büyümesi, atelektazi veya pnömöni ile ilişkili olmayan çapı 3 cm den küçük, yuvarlak veya oval parankimal akciğer lezyonu olarak tanımlanmıştır (1).

### **5.2. Soliter Pulmoner Nodül Etiyolojisi :**

Çoğunlukla granüloma, akciğer kanseri ya da hamartoma kökenli olmakla birlikte SPN etiyolojisinde benign ve malign pek çok hastalık yer almaktadır (9) (Tablo 1). Klinik olarak saptanan SPN'lerin %40-50'si malign, %50-60'ı ise benign lezyonlardan oluşmaktadır. Benign olan lezyonların %80'nini enfeksiyöz granümatöz nedenler, %10'unu hamartomlar ve geriye kalan %10'unu ise enfeksiyöz olmayan granülomlar veya benign tümörlerin yer aldığı nadir rastlanan nedenler oluşturur (1,10). SPN olarak gözlenen malign lezyonların en sık rastlanan nedeni primer bronkojenik karsinomdur (1, 3,10).

#### **5.2.1. Benign Soliter Pulmoner Nodüller :**

Benign SPN nedenleri arasında en sık rastlanılan lezyonlar enfeksiyöz granülomlar ve hamartomlardır.

##### **5.2.1.1. Enfeksiyöz Granülomlar :**

Enfeksiyöz granülomlar benign nodüllerin yaklaşık %80'ninden sorumludurlar (1). Endemik fungus (örn; histoplazmozis, koksidiyomikozis) ve mikobakteri (hem tüberküloz hem de non tüberküloz mikobakteri) SPN olarak görülen enfeksiyöz granülomların en sık bilinen sebeplerindendir. Non tüberküloz mikobakteriyel hastalık soliter pulmoner nodül olarak ortaya çıktığında eğer akciğer kanseri ön tanısıyla rezeke edilmezse etiyoloji aydınlatılamaz (11).

##### **5.2.1.2. Hamartoma :**

Hamartomlar akciğerlerin benign tümörleridir. Mayo klinik tarafından yapılan otopsielerde insidansı %0.025 olarak bulunmuştur (12). Hamartomlar tipik olarak orta yaşlarda açığa çıkar, pik insidansı 6-7. dekatta yapar ve yıllar içinde yavaş büyür ve histolojik olarak heterojendir (12). Kıkırdak, yağ, kas, miksömatöz doku ve fibroblastik doku içerebilir. Hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. Genellikle intraparakimal periferik akciğer nodülü şeklinde gözlenir.

Tablo 1. Soliter pulmoner nodül etiyolojileri

<b>1. Malign Tümörler</b>	Primer akciğer karsinomu Karsinoid Pulmoner lenfoma Pulmoner sarcoma Plazmositoma Soliter metastazlar (melanom, meme, kolon,RCC)
<b>2.Benign Tümörler</b>	Hamartoma Lipoma Adenoma Arteriovenöz Malformasyon Sklerozan hemanjiom
<b>3. Enfeksiyöz Nedenler</b>	Granuloma (Tüberküloz, Histoplasmosis, Coccidioidomycosis, Aspergilloz, Dirofilariasis) Bakteriyel (nokardiya, Aktinomikoz, round pnömoni)
<b>4. Enfeksiyöz olmayan granülomlar</b>	Sarkoidoz Romatoid artrit Wegener Granülo-matozisi Paraffinoma
<b>5. Diğerleri</b>	Silikozis Hematoma Fibrozis/skar Pulmoner infarkt Bronkojenik kist Amiloidoma Psödötümör Sferik pnömoni Bronşiolitis Obliterans Organize pnömoni Deri nodülü Kosta fraktürü

Pulmoner hamartomlar nadir olarak multipldir. Hamartomların maligniteye dönüşme riski ihmal edilebilecek kadar azdır, nadiren tekrarlarlar. Literatürde bildirilen 500 hastanın hiçbirinde malign transformasyon gelişmemiştir ve sadece 2'sinde eksizyondan 10-12 yıl sonra rekürrens bildirilmiştir (12). Şüpheli tanı durumunda, semptomatik hamartomlarda ve izlemde boyutsal büyüme izlenen hamartomlar cerrahi olarak çıkartılabilir. Hamartomlar

akciğer grafisinde tipik olarak ‘popcorn’ kalsifikasyona sahip SPN olarak görülür. Ancak vakaların %10’undan azı bu şekilde görülür.

### **5.2.2. Malign Soliter Pulmoner Nodüller :**

SPN’li çok sayıda vaka ile yapılan çalışmalarda malignite açısından risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu faktörler yaş, sigara içme, nodül büyüklüğü ve daha önceden kanser geçirme öyküsüdür. SPN’de kanser insidansı %5-70 arasında değişmektedir (3).

SPN de akciğer kanseri riski yaş ile birlikte artış göstermektedir. SPN’ lü 370 hastayı içeren bir çalışmada yaş aralığı 45 ile 54 arasında bulunanlarda kanser riski % 63 iken, 54 ile 64 yaş arasında %74, 75 yaş üzerinde ise %96’ya yükselmiştir (13). 48 yaşından sonra görülen SPN’lerde kanser riskinin arttığını bildirilmiştir (14).

Nodülün çapıyla kanser riski arasında da yakın bir ilişki vardır. Çeşitli serilerde nodül çapının artmasıyla kanser riskinin arttığı gösterilmiştir. Hem tarama sırasında hem de insidental olarak saptanan nodüllerin değerlendirildiği bir çalışmada, 11-20 mm arasındaki nodüllerde malignansi prevalansı %33-60 arasında iken 20 mm’den büyük nodüllerde ise %64-82 arasında bulunmuştur (15). Yapılan diğer bir çalışmada ise çapı 2 cm’in altında olan nodüllerin %90’dan fazlası benign olduğu gösterilmiştir (16). Malignite öyküsü olan hastalarda ise 0,5 cm’den küçük nodüllerin benign olma olasılığı daha yüksek iken 1 cm’den büyük nodüllerde ise malignite olasılığı daha yüksektir (17).

SPN’de en sık malign tümör primer bronş kanseridir. Yakın zamanda yapılan toplam 1298 hastanın incelendiği iki geniş çalışmada 1041 hastada (%80) kanser saptanmıştır. Bu hastaların 940’ma (%90) bronkojenik kanser tanısı konulmuştur (13,18). Histolojik olarak, adenokanser ve skuamöz hücreli kanserler çoğunluğu oluşturur. Bu ikisi arasında da adenokanserin görülme sıklığı diğerine göre biraz daha fazladır. Daha az sıklıkta bronkoalveoler hücreli kanser nadiren de küçük hücreli kanser görülmüştür. SPN olarak görülen daha nadir primer akciğer tümörleri genellikle periferik yerleşen bronş karsinoid tümörleri (%1-5); lenfomalar; hemanjioendotelyoma ve sarkomlardır (13,18). F-18 FDG PET çalışmalarında ise malign SPN’lerin en sık sebepleri adenokarsinoma (%47), skuamöz hücreli karsinoma (%22), soliter metastaz (%8), undiferansiye kanser (%8), küçük hücreli akciğer kanseri (%4) ve bronkoalveolar hücreli kanser (%4) olarak bulunmuştur (19).

Yeni veya eski akciğer dışı kanser öyküsünün olması nodülün kanser olma riskini arttırır. 254 adet SPN’nin Video yardımı ile torakoskopik cerrahi (VATS) ile rezeke

edilerek değerlendirildiği bir çalışmada bilinen kanser öyküsü olan hastalarda bu nodüllerin %59'unun kanser öyküsü olmayanlarda ise %44'ünün malign olduğu gösterilmiştir (17).

Bilinen malignite öyküsü olan hastada kanserin tipine göre SPN'ün primer veya metastaz olasılığı değişmektedir. Quint ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada baş-boyun'un skuamöz kanserleri, mesane, meme, serviks, klatskin, özefagus, over, prostat ve mide kanserlerinde saptanan SPN'ün akciğer kanseri olma olasılığı metastaz veya benign olma olasılığından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksektir (20). Melanoma, sarkoma ve testiküler karsinomlu hasta grubunda ise metastaz olma ihtimali akciğer kanseri olasılığından istatistiksel olarak daha yüksektir. Bu çalışmada lenfoma ve lösemi hastalarında saptanan malign nodüllerin tamamı akciğer kanseridir. Tükürük bezi, adrenal bez, kolon, parotid bezi, böbrek, tiroid bezi, timus ve uterus kanseri hastalarında saptanan nodüllerde ise akciğer kanseri ile metastaz arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır.

Metastazlar da SPN olarak görülebilir. Bu hastalarda bilinen primer bir kanser olabilir veya primer tümör belirlenememiş olabilir. Akciğer grafilerinde tek nodül bulunan bu tür hastaların %40 kadarında BT direk grafilerde belli olmayan diğer nodülleri gösterebilir (21,22). Yüksek kanser olasılığı nedeniyle, kanser tanısı konmuş bir hastada görülen nodülün tedavisi diğer soliter nodüllerden farklı olmalıdır. Bilinen bir kanseri olduğu halde ikinci bir primer akciğer kanseri de olabilir. Nodülün kaynağını belirlemek için histopatolojik değerlendirmede immünohistokimyasal ve konfirme edici diğer belirteçler ile ilgili çalışmalar yapılmalıdır. Malign hastalık hikayesi olan bir hastada, soliter pulmoner nodül başka bir rekürren veya metastatik hastalık olmadığı sürece çıkarılmalıdır (23).

### **5.3. Klinik değerlendirme :**

Akciğer radyografisinde SPN saptanması sonrasında yapılacak klinik değerlendirme hastanın geçmiş öyküsü ve muayenesini içermelidir. Soliter pulmoner nodüllerin önemli bir kısmı asemptomatiktir ve tesadüfen çekilen grafilerde saptanır. Malignansi için önemli risk faktörleri; sigara öyküsü, bilinen malignansi varlığı, hemoptizi ve yaşın 35'in üstünde olmasıdır (16). Otuz yaşın altında kanser riski azalmakla birlikte sigara içen ileri yaştaki erkeklerde kanser riski oldukça fazladır (24). Benign ve malign lezyonları birbirinden ayırt etmede kullanışlı parametreler kalsifikasyon varlığı ve paterni, büyüme hızı, nodül boyutu, lokalizasyonu ve morfolojisidir.

Yaşanılan bölgede asbestli toprağın bulunması veya mesleki asbest maruziyeti akciğer kanserlerinde artışa neden olur (24). Soliter pulmoner nodül etiyojijisinde tüberküloz önemli

bir yer işgal ettiği için tüberküloz enfeksiyonunu öyküsü yönünden hastalar sorgulanmalıdır. Soliter lezyonun bir lokalize fissür içi sıvı birikimi (fantom tümörü) olup olmadığı ayırt edilebilmesi için konjestif kalp yetmezliği öyküsü araştırılmalıdır (25).

Klinik değerlendirmede diğer önemli bir kavram da, senkron ya da metakron olarak tespit edilmiş, primer akciğer kanserine eşlik eden (ipsilateral, kontralateral) ve malign olduğu belirlenen SPN'dür. Nodül, ilk lezyonun metastazı olabileceği gibi ikinci bir primer tümör de olabilir. Soliter pulmoner nodül saptanan hastada, eğer rutin sistemik değerlendirmeler negatif sonuçlanıyorsa, primer tümörün gizli olup SPN'nin metastaz olma olasılığının %1'in altında olacağı bildirilmektedir (14). Önceden çekilmiş bir akciğer grafisinin varlığı, tanıda çok yardımcı olabilir. Çok hızlı büyümeler enfeksiyon lehine olabileceği gibi, yaklaşık iki yıldır stabil olan SPN'ler benign lezyon lehine değerlendirilebilirler (24).

Soliter pulmoner nodülü olan hastalarda fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi önemlidir. Organomegali veya periferik lenfadenopatilerden alınacak biyopsilerle tanı ortaya çıkabilir. Toraksta lokalize ronküslerin duyulması endobronşial bir lezyonu akla getirir ki bronkoskopik incelemeyi gerektirir (26).

Anamnez ve fizik muayenenin ardından rutin laboratuvar testleri değerlendirilmelidir. Kanda alkalin fosfataz veya iyonize Ca<sup>++</sup>'un yükselmesi kemikler üzerinde düşünmeyi gerektirirken, bilirubinlerin yükselmesi karaciğer üzerinden ek tetkiklerin yapılmasını gerektirir. Kist hidatikten şüpheleniliyorsa Weinberg kompleman fiksasyon testi gibi rutin olmayan kan tetkikleri yapılabilir. Hiçbir laboratuvar testi SPN için spesifik değildir (26).

## **5.4. Görüntüleme yöntemleri :**

### **5.4. 1. Radyolojik değerlendirme**

#### **5.4.1.1. Direk Radyografi:**

Son yıllardaki teknik gelişmelere rağmen, direk akciğer radyografisi, göğüs hastalıklarının tanı ve tedavisinde hastalığın gelişimini ve tedavinin etkililiğini izlemekte, bugün bile önemini korumakta ve ilk basamak olmayı sürdürmektedir (27).

Boyutu küçük ve dansitesi düşük nodüllerin saptanabilmesi için, radyografinin üstün kaliteli olması gereklidir. Bu amaçla 1960'lardan beri uygulanmakta olan yüksek kilovoltaj (120-150 kV) tekniğinin kullanılması büyük fayda sağlamıştır. Bu teknikle kemiklerin dansitesi düşük olarak görüldüğü gibi mediastinal ve paraspinal yapılar, trakea, ana bronşlar

ve karina belirli olarak görüntülenirler. Her ne kadar yüksek kV filmdeki kontrastı düşürürse de; kemiklerdeki kontrast azalması yumuşak dokununkinden daha fazla olduğu için nodülün algılanmasında istatistik olarak anlamlı bir artış olur (28,29). Ayrıca direk grafide saptanan nodüllerin %20 kadarı kosta fraktürü, deri lezyonu veya kompozit gölgelenme gibi durumlara bağlıdır (24) .

#### **5.4.1.2. Bilgisayarlı Tomografi :**

Bilgisayarlı tomografinin, akciğerin çeşitli patolojik değişikliklerini göstermekte direk akciğer radyografisinden daha duyarlı olduğu saptanmıştır (30). Son zamanlarda kullanılması gittikçe yaygınlaşan spiral BT, özellikle 5 mm veya daha küçük çaptaki nodülleri göstermede geleneksel BT' ye üstündür (9). Nefes tutularak ve kontrast madde verilmeden elde edilen ince kesitli (1-3 mm) görüntüler nodül boyutu, atenuasyon, kenar özellikleri, kalsifikasyon varlığı ve tipi, kavitasyon ve nodülün yağ içeriğini değerlendirmeyi sağlar.

Nodül kalsifikasyonlarının varlığı, özelliği ve dağılımı, hamartomların içerdiği yağ dokusu BT ile görüntülenir. Nodülde yağ içeriği ve kalsifikasyonun benign paterninin gösterilmesi nodülün benign tanı almasını sağlar (30). İnce kesitler (1-3 mm) kalın kesitlere göre ufak kalsifikasyonları göstermede üstünlük sağlar. Ayrıca BT nodülün bronşlarla olan anatomik ilişkisini belirler ve bronkoskopiste bir yol haritası çizerek yardımcı olur (30). Yalancı nodülleri gerçeklerinden ayırmakta da BT çok önemli rol oynar (2). Düz akciğer radyografilerinde düşük dansiteli ve kenarları belirsiz ve düzensiz olan nodüllerin boyutlarını ölçmek ve takip edilen hastalarda iki muayene arasındaki boyut farkını kesin olarak belirlemek kolay olmayabilir. Bu gibi hallerde BT nodülün gerçek boyutunu saptamakta tek yöntemdir.

Benign inflamatuvar lezyonlar, mikrokalsifikasyonlar nedeniyle yüksek dansiteye dolayısıyla yüksek HU değerine (Hounsfield unit) sahiptirler. Bunun yanında malign lezyonlar mikrokalsifikasyon yokluğu nedeniyle düşük dansiteye sahiptir (31). BT ile yapılan değerlendirmede benign lezyonların %58'inde ve malign lezyonların %87'sinde kenar düzensizliği olduğunu, sırasıyla hava bronkogramı, kavitasyon veya tümör nekrozunun malign lezyonların %25'inde ve benign lezyonların sadece %9'unda olduğunu tespit edilmiştir (30).

#### **5.4.1.2.1. Nodül Boyutu :**

Nodül boyutu malignite olasılığını değerlendirmede tek başına yeterli bir kriter değildir. Ancak nodül boyutu arttıkça (3 cm'nin üstünde) malignite olasılığı artmaktadır. Benign SPN'lerin %90 dan fazlası 2 cm'den küçüktür (16). 1 cm'in altında kalsifiye olmayan nodüllerin %42-92 arasında benign olduğu bildirilmiştir (31,32,33). Erken akciğer kanseri tarama projesi ise 1 cm'den küçük non kalsifiye SPN'nin sadece %8'inin malign olduğunu göstermiştir (33). Nodül çapında 1 cm'lik artış ile kanser riskinde % 13 oranında yükselme olduğu bildirilmiştir (34).

#### **5.4.1.2.2. Nodül Lokalizasyonu :**

Akciğer kanseri sağ akciğerde sola oranla 1.5 kat daha sık rastlanır (35). Çalışmalar akciğer kanserlerinin %70'inin üst loblarda ve sağ akciğerde daha sık olarak yerleştiğini göstermişlerdir (36,37). Benign nodüller üst ve alt loblarda eşit olarak dağıldığı için lokalizasyon tek başına malignite tahmininde kullanılamaz (38). Primer pulmoner adenokarsinomların yaklaşık yarısı izole periferel SPN olarak açığa çıkar iken skuamöz hücreli karsinom ise sıklıkla santral bölge yerleşimlidir (39).

#### **5.4.1.2.3. Nodülün İç Yapı Özellikleri :**

Benign ve malign nodüllerin iç yapı özellikleri birbirlerine benzerlik göstermektedir. İnce kesitli BT'de homojen atenüasyon hem benign (%55) hem de malign (%20) nodüllerde görülür (30).

#### **5.4.1.2.4. Kalsifikasyon:**

SPN'ün malignite olasılığını değerlendirmede en önemli görüntüleme özelliklerinden biri kalsifikasyondur. Lezyon 3 cm'den küçükse ve santral nidus, laminer, popcorn veya diffüz tipte kalsifikasyon içeriyorsa malignite tanısı güvenli bir şekilde dışlanabilir. Bahsedilen kalsifikasyon paternlerinden biri görülürse benignite olasılığı %100'e ulaşır (31, 32). Diffüz, santral nidus ve laminer tipte kalsifikasyon histoplazmozis veya tüberküloz gibi granümatöz enfeksiyonlar için tipiktir (24). Popcorn kalsifikasyon ise hamartomların 1/3'ünde bulunur (9).

SPN çapının 13 mm olduğu bir çalışmada; kalsifikasyonun saptanmasında direk grafinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %50 ve 87 olarak bulunmuştur (40). BT kullanıldığında ise kalsifiye olarak tanımlanan bu nodüllerin %7'sinin kalsifiye olmadığı ve bu yüzden malignite potansiyeli taşıdığı gösterilmiştir. BT ile kalsifikasyon varlığı değerlendirilirken seri, ince kesitler alınması gerekmektedir. Kalsifikasyon varlığı tek başına benignitenin göstergesi değildir. BT çalışmaları akciğer kanserlerinin %10'a varan oranda kalsifikasyon içerebildiğini göstermişlerdir (41,42).

Akciğer kanserlerinde kalsifikasyon amorf, diffüz veya nokta kalsifikasyonlar şeklinde görülebilir (42). Benign nodüllerin %45'i kalsifiye olmadığı için benignite ile ilişkili olabilecek diğer görüntüleme özellikleri araştırılmalıdır (9,32).

#### ***5.4.1.2.5. Yağ İçeriği :***

Nodül boyutu küçük ise yağ içeriğinin değerlendirilmesi zordur. Ancak nodülün yağ içerdiği saptanırsa sebep büyük olasılıkla hamartoma veya lipomadır (9). Liposarkom veya renal hücreli karsinom metastazları gibi bazı malignensiler yağ içerebilir (43). Bilinen malignite öyküsü olmayan hastalarda fokal yağ atenüasyonu (Dansite : – 40 ile -120 arasında) güvenilir bir belirteçtir ve ince kesit BT'de hamartomaların %50'den fazlasında görülür (30).

#### ***5.4.1.2.6. Hava Bronkogramı :***

Hava bronkogramları akciğer karsinomlarında benign nodüllerinden daha sık rastlanır (30). Yapılan bir derlemede, hava bronkogramları malign nodüllerin %30'unda benign nodüllerin ise %6'sında görülmüştür (44).

#### ***5.4.1.2.7. Kavitasyon :***

Hem benign hem de malign nodüller kavitasyon gösterebilirler. Benign kaviter nodüller genellikle ince ve düzgün duvarlı iken malign nodüller tipik olarak kalın ve düzensiz duvarlıdır (30,45). Duvar kalınlığı 4 mm veya daha az olan nodüllerin %95'i benign iken duvar kalınlığı 16mm ve üstünde olan nodüllerin %84-95'i maligndir (45,46,47). Buna rağmen, sadece duvar kalınlığı benign kaviter nodülleri malign kaviter nodüllerden güvenilir bir şekilde ayırt etmek için kullanılamaz (24). Bronkoalveolar hücreli karsinomda ise psödokavitasyon (nodül içinde veya periferini çevreleyen küçük, fokal, düşük atenüasyon alanları) görülür (24).



#### **5.4.1.2.8. Nodülün Dansitesi :**

Nodüller tomografik görünümüne göre solid olmayan, yarı-solid ve solid nodüller olarak sınıflandırılmaktadır. Havalanan akciğer parankimi alanları izlenen nodüller non-solid (buzlu cam), havalanan akciğer parankimini maskeleyen solid bölgeler içeren nodüller ise kısmi-solid nodül grubuna girmektedir (9). Solid olmayan nodüllerin yaklaşık %34'ü maligndir ve malignite riski nodül çapı 1.5 cm'nin üstünde ise ya da nodül yuvarlaksa artmaktadır (48,49). Solid olmayan nodüller sıklıkla enflamatuvar hastalıklar gibi benign sebeplere dayanmaktadır ve atipik adenomatöz hiperplazi ve bronkoalveoler hiperplazi gibi premalign lezyonları içerebilir (48).

Kısmi solid nodüller solid olmayan nodüllere oranla daha yüksek oranda malignite riski taşımaktadır. Çapı 1,5 cm'den küçük kısmi solid nodüllerin %40-50'si kanserözdür ve nodül boyutunun artması ile kanser riski de artar özellikle de solid komponent nodülün merkezinde ise risk de yükselir. Solid nodüller en çok rastlanan tip olup solid olmayan ve kısmi solid nodüllere oranla daha az olasılıkla maligndirler. Tüberküloz ve mikoz gibi akciğerin inflamatuvar hastalıkları genellikle solid nodüller üretirler. Çapı 1 cm'den küçük solid nodüllerin sadece %15'i malign odak içerir fakat çapının artması ile malign odaklar artış gösterir (50). Ancak çoğu akciğer kanseri solid nodül şeklinde izlenmektedir (50).

#### **5.4.1.2.9. Kenar Özellikleri :**

Maligniteyi destekleyen kenar özellikleri düzensizlik, lobülasyon ve spiküle uzanımlardır (3). Lobüle kontur periferdeki malign hücre adacıklarının büyümesi ile ilişkilidir spesifik olmamasına karşın malignensiyi %80 olasılıkla tahmin eder (32). Kenar düzensizliği ve spikülasyon malign hücrelerin interlobüler septa, lenfatikler, küçük hava yolları veya kan damarları boyunca uzanması ile ilişkilidir. Spikülasyon % 88-94'e ulaşan pozitif prediktif değeri ile malignensinin en spesifik kenar özelliğidir (16). Lipoid pnömoni, organize pnömoni, tüberküloz ve progresif masif fibrozis nadir olarak spikülasyon gösterir. Zıt olarak, düzgün kontur benignitenin güvenilir bir göstergesi değildir ve çoğunluğu metastatik orjinli olan malign SPN'lerde %23'e varan oranlarda düzgün kontur bildirilmiştir (51). Satelit lezyonlar hem benign hem de malign lezyonlarda bulunmakla birlikte malign lezyonlarda daha sık görülmektedir.

Düzensiz kenarlı, lobülasyon ve spikülasyon göstermeyen (tip 1) nodüller sıklıkla benign nedenli olmakla birlikte, malign SPN'lerin %21.2'si bu tip kenar özelliğine sahiptir (31). Lobülasyon gösteren (tip 2) nodülde ise; lobülasyon, nodülün düzensiz büyümesinin bir sonucu olup sıklıkla malignensiye işaret eder, ancak benign SPN'lerin yaklaşık %25'i de bu tarz kenar özelliği gösterir (27,30). Nodül kenarının irregüler olduğu ve az sayıda spiküler uzantılara sahip SPN'lerin (tip 3) %83'ü maligndir (14). Nodül kenarının çok sayıda spiküler uzantı içerdiği nodüllerin (tip 4) ise yaklaşık %93'ü maligndir (14).

#### **5.4.1.2.10. Kontrast Tutulumu :**

Çoğu SPN'ün etiolojisi ince kesitli BT ile net olarak ayırt edilememektedir. Nodül boyutu en az 10 mm ise kontrastlı çalışma gerekebilir. Kontrastlı BT özellikle granülomatöz hastalıkların endemik olduğu bölgelerde yardımcı olabilir. Kontrast tutulumu direkt olarak nodülün vaskülaritesi ilişkilidir ve kan akımı genellikle malign nodüllerde benign nodüllerden daha fazladır (28,52). Hastanın kilosuna uygun olarak intravenöz yoldan kontrast madde uygulanması öncesinde ve sonrasında 3 mm kolimasyon ile kontrastlı çalışma gerçekleştirilmelidir. Kontrastlı çalışma kontrast madde uygulanması sonrasında 1 dakikalık aralıklarla 4 dakika sonrasına kadar devam etmelidir (9). Nodülün kontrast tutulumu kontrastlı çalışma sırasında nodülün atenüasyonunun bazal çalışma ile karşılaştırılması ile belirlenir (36). Multi-dedektörlü BT'lerin kullanıma girmesi sonrası solunuma bağlı olarak nodülün lokalizasyonu değişmesine rağmen kontrastlı çalışmaların yapılması kolaylaşmıştır.

Kontrastlı çalışmalarda kontrast uygulanması sonrası nodülün dansite artmasının değerlendirilmesinde eşik Hounsfield Unit (HU) değeri kullanılmaktadır. Nodülün benign ve malign ayırımında Swensen ve ark. tarafından tanımlanan 15 HU değeri kullanılmaktadır (36). Malign nodül için 15 HU eşik değer alındığında duyarlılık %98, özgüllük %58 ve doğruluk %77 olarak bulunmuştur (36). Kontrast uygulanması sonrası nodülün kontrast tutulumunda 15 HU'den daha az dansite artışı benigniteyi güçlü oranda destekler (pozitif öngörü değeri yaklaşık %99). Nadir olarak görülen yanlış negatif bulgular müsin üretimi ile bağlantılı olabilecek santral kavite olmayan nekroz ve adenokarsinoma (özellikle bronkioalveolar karsinoma) gibi durumlarla ilişkilidir (36,53,54). 15 HU'den daha fazla dansite artımı ise yüksek olasılıkla maligniteyi destekler ancak bu nodüllerin sadece %58'i malign iken diğer nodüller ise granüloma veya organize pnömöni gibi aktif enflamasyon durumlarında kan

akımı artışına bağlı olarak çalışmanın yanlış pozitif sonuçlanmasına neden olmaktadır (36,53,55). Kontrast uygulanması sonrası dansite artımı görülen nodüller halen şüpheli kabul edilmektedir ve ileri incelemeyi gerektirmektedir (9).

Sonuç olarak kontrast madde uygulaması ile nodülün malignite olasılığı açısından duyarlı fakat özgül değildir. Kontrastlı BT çalışması boyutu 10 mm'den küçük, kaviter lezyonlarda veya santral nekroz içeren lezyonlarda uygulanmamalıdır.

### **5.4.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme :**

Manyetik rezonans görüntülemenin doku-kontrast çözünürlüğü genellikle BT'ye üstündür ve bu yöntemin nodülün içeriğini tahmin ederek SPN diferansiyasyonunda tamamlayıcı bir modalite olabileceği beklenmektedir (56). Araştırmacılar dinamik kontrastlı MR görüntülemenin tümör karakterizasyonunda avantajlarını bildirmişlerdir (57). Kısa çekim zamanlı sekanslar tümör perfüzyonunda ilk bolus geçişi değerlendirmeyi sağlar (58). BT görüntülemesinde kullanılan iyotlu kontrast madde direkt olarak kontrast maddenin kandaki konsantrasyonuna dayanırken, paramanyetik kontrast madde ek olarak hareketli su moleküllerinin interstisyum ve sitoplazmayı içeren tüm doku kompartmanları ile ilişkisine dayanmaktadır. Bu yüzden, kontrast ölçümleri direkt olarak karşılaştırılamamaktadır.

Diğer organlardaki kullanımının aksine; pulmoner nodüllerin MR görüntülemesi solunum ve kardiyak artefaktlara ve göreceli düşük uzaysal rezolüsyon nedeni ile standart bir yöntem değildir. Nodül karakterizasyonu amacıyla yapılan kontrastlı MR çalışmaları kontrastlı BT ile benzer duyarlılık oranları göstermektedir fakat daha yüksek özgüllük oranlarına sahiptir (57,58). Yapılan bir çalışmada kontrastlı MR'ın duyarlılığı %94 (%91-97), özgüllüğü %79 (%73-86) olarak bulunmuştur (57).

## **5.4.2 Nükleer Tıp yöntemleri :**

### **5.4.2.1. PET/BT :**

Flor-18 Florodeoksiglukoz (F-18 FDG) PET/BT klinik onkolojide tümör tanısı, evrelemesi ve tedavi yanıtında yaygın olarak kullanılan noninvaziv görüntüleme yöntemidir. F-18 FDG'nin malign hücreler tarafından selektif olarak hücre içine alınarak fosforillenmesi sonrası glikoliz yolağında daha ileri basamağa metabolize olamadığı için hücre içinde akümüle olması prensibine dayanır. PET/BT yapısı, çalışma prensibi, radyofarmasötik maddeler ve SUV hesabı genel bilgiler-2 bölümünde detaylarıyla anlatılacaktır.

F-18 FDG PET/BT SPN'ün değerlendirilmesinde doğru ve noninvaziv bir metoddur (19). PET görüntüleri görsel ve semikantitatif olarak değerlendirilmektedir. Öncelikle görsel olarak değerlendirilen görüntülerde normal biyodağılım dışında çevre doku aktivitesine göre artmış FDG tutulumu gösteren odaklar, malignite açısından şüpheli olarak yorumlanır. Görsel değerlendirme yönteminde nodülün F-18 FDG tutulumu zemin aktivite olan mediastinel kan havuzu aktivitesi ve karşı akciğer dokusu ile karşılaştırılması ile değerlendirilmektedir. Ancak görsel değerlendirmede gözlemcinin tecrübesi önemlidir.

SPN'nin natürünün değerlendirilmesinde semikantitatif yöntem rutin klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçülen ilgi alanından (ROI) FDG aktivitesinin semikantitatif olarak belirlenmesidir. SUV hesabını etkileyen bir çok faktör bildirilmiştir. Enjeksiyon zamanı, ROI'nin şekli, parsiyel volüm etkisi, atenüasyon düzeltmesi, rekonstrüksiyon metodu ve cihazın tipine göre parametreler, zemin aktivite sayımlarına bağlı gürültü, kan şekeri, SUV değerlendirme zamanı ve vücut ölçüsü gibi faktörler SUV'u etkilemektedir (59). Rezolüsyon ve parsiyel volüm etkileri nedeni ile boyutu küçük lezyonlarda hesaplanan düşük aktivite değerlerine yol açmaktadır. Degirmenci ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada parsiyel volüm düzeltmesi uygulanan değerler testin doğruluğunu artırmadığı gösterilmiştir (60).

Semi kantitatif analiz ile tümör dokusundaki en yüksek piksel aktivitesi (SUVmax), transaksiyel kesitteki ortalama SUV değeri (SUVmean) ve tüm tumor volümündeki ortalama aktivite (SUVvol) bir çok değişik SUV değerleri hesaplanabilmektedir. SUV değerlerinin de vücut yüzey alanı, ortalama vücut ağırlığı ve kan şekeri gibi değerlerden etkilendiği düşünülmektedir. Değişik SUV metodlarının benign ve malign SPN'yi ayırtmada doğruluğu en yüksek olan metodun vücut yüzey alanı ile düzeltilmiş SUV maksimum (BSA-SUVmaks) olduğu bildirilmiştir (60). Sonuç olarak SUV maks.'un alınmasının klinik uygulamada yeterli olacağı belirtilmiştir (60).

Torasik görüntüleme bir diğer problem de solunum artefaktlarıdır. BT görüntüleri saniyeler içinde alınırken PET görüntülerinin 4-6 dakika sürmesi nedeni lezyon aktivitesinin hesaplanmasında değişikliğe yol açabilmektedir. İnspirasyonun sonunda ve ekspirasyonun sonunda alınan SUVmax değerlerinde %24'e kadar değişiklik bildirilmektedir (61). Atenüasyon düzeltmesi için respirasyon ile korele BT alınması ile PET'in SUV değerindeki dalgalanmalar hesaplanabilmektedir.

Görsel değerlendirme ve eşik değeri olarak SUV'un 2.5 olarak alındığı karşılaştırmalı çalışmada her iki yöntemin tanısal performansı için benzer sonuçlar bildirilmiştir (62). Ayrıca

SPN'ü karakterize ederken görsel değerlendirmenin yeterli olduğu ve kantitatif analizin SPN karakterizasyonunda PET/BT'nin doğruluğunu artırmadığı gösterilmiştir (6). Ancak SUVmaks. yöntemi gözlemciden bağımsız olması ve tekrar edilebilirliği yüksek olduğu için rutin klinik pratikte sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (63,64).

Skuamöz ve büyük hücreli kanserler en fazla F-18 FDG tutulumu gösteren tiplerdir. Adenokanserler, özellikle iyi diferansiye olanlar daha az tutulum gösterirler. Bronkoalveoler hücreli ve karsinoid tümörler düşük glukoz affinitesi gösteren ve FDG-PET/BT görüntülerinde yanlış negatif sonuçlara yol açabilen tümör tipleridir (65). Fokal enfeksiyonlar, enflamasyon, neoplastik olmayan hastalıklar (tüberküloz, sarkoidoz ve romatoid hastalıklar) ve histoplazma ve koksidiyomikoz gibi fungal hastalıkların endemik olduğu bölgelerde yanlış-pozitif PET bulgularına sıklıkla rastlanılmaktadır.

Malign pulmoner nodüller için eşik değer olarak sıklıkla 2.5 kullanılır (4). Pozitif F-18 FDG PET değeri ile malignite olasılığı %90'a kadar yükselir (hasta yaşı > 60) ve negatif F-18 FDG PET ile de olasılık %5'e varan oranlara kadar düşmektedir (9). SPN değerlendirmede alınan eşik SUV değerleri ile duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları değişmektedir. Eşik SUV değerlerine göre duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırasıyla SUV 2 alındığında %96, 55 ve 79, SUV 2,5 alındığında %94, 63 ve 81 ve SUV değeri 4 alındığında ise %85, 85 ve 85 olarak bildirilmiştir (62).

F-18 FDG PET ile soliter pulmoner nodülün değerlendirilmesi ile ilgili meta-analizler yayımlanmıştır. Gould ve ark. tarafından 1-3 cm çapında 450 pulmoner nodülün değerlendirildiği çalışmada F-18 FDG PET'nin duyarlılığı ortalama %94 özgüllüğü %86 olarak bulunmuştur (19). 10 dinamik kontrastlı BT, 6 dinamik kontrastlı MR, 22 F-18 FDG PET ve 7 Tc-99m Depreotide SPECT çalışmasının dahil edildiği diğer bir meta-analizde ise bu yöntemler için duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negative prediktif değer sırasıyla; kontrastlı BT için %93, %76, %80 ve %95, dinamik MR için %94, %79, %86, %93, F-18 FDG PET/BT için %95, %82, %91 ve %90, Tc-99m Depreotide SPECT için %95, %82, %90 ve %91 bildirilmiştir (57).

Yukarıda bahsedilen meta-analizler F-18 FDG PET ile yapılan meta-analizlerdir. 2000 yılında Dr. Ron Nutt ve Dr. David Townsend tarafından PET cihazı BT ile entegre edilmiştir. Hibrid görüntüleme sonrası BT'nin anatomik lokalizasyon katkısı ile pulmoner nodül değerlendirmede de bazı değişiklikler ortaya çıkmıştır. Nodül boyutlarının 7-30 mm arasında değiştiği bir çalışmada BT, PET ve PET/BT [BT çekim parametreleri; yüksek doz (130 kVp,

50 mAs, 0.1 s tüp rotasyonu) ve kontrastsız] için duyarlılık, spesifite ve doğruluk oranları; BT için % 93, 31 ve 74, PET için % 69, 85, 74 ve PET/BT için ise %97, 85 ve 93 olarak bildirilmiştir (6). PET ve PET/BT arasında doğruluk, duyarlılık ve özgüllük açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (6). Sadece PET ve PET/BT'nin [BT çekim parametreleri; düşük doz (130 kVp, 50 mAs, 0.8 s tüp rotasyonu ) ve kontrastsız] karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada duyarlılık ve özgüllük değerleri sadece PET için %90 - %82 ve PET/BT için %88-89 olarak bildirilmiştir. Sadece PET nodülleri %85 doğrulukla sınıflandırırken PET/BT ise %89 doğrulukla sınıflandırmıştır (66). Sonuç olarak, anatomik ve metabolik görüntüleme yöntemlerinin kombine edilmesi ile BT'nin duyarlılığı ve PET'in özgüllüğünün sinerjistik etkisi ile doğruluğun anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (6).

PET/BT'nin sınırlı uzaysal çözünürlüğü nedeniyle 1 cm'den küçük lezyonlarda (özellikle de  $<7$  mm) yanlış negatif sonuç oranı artmaktadır (67). Yanlış pozitif ve negatif sonuçlarından dolayı fokal pulmoner lezyonlarda, PET/BT'nin klinik kullanımı konusunda tam bir görüş birliği oluşmamıştır. Bazı klinisyenler her fokal akciğer lezyonunda PET/BT değerlendirmesini tercih ederken, birçoğu ise invaziv girişimin hastada oluşturacağı risk durumuna ve kanser olasılığına göre daha titiz hasta seçimini önermektedir. Buna göre çok düşük veya yüksek kanser olasılığı taşıyan hastalarda PET/BT önerilmezken, özellikle 1 cm den büyük lezyonların PET/BT ile değerlendirilmesi önerilmektedir (65). PET/BT pozitif hastalarda, kanser olasılığı için, biran önce biyopsi ve/veya rezeksiyon planlamak gerekirken, PET/BT negatif hastalarda nispeten rahatlayıp "bekle gör" politikası ile radyolojik izlem önerilmektedir. Nitekim diğer bütün rutin yöntemlere FDG-PET/BT' nin ilave edilmesi hastaları cerrahiye gönderme oranında ortalama % 15 azalma olduğu bildirilmektedir (68).

PET/BT'nin benign lezyonlarda ve inflamatuvar süreçlerdeki yalancı pozitifliği, hala bir dezavantaj olmasına karşın PET/BT ile SPN değerlendirilmesinde elde edilen ek katkılar klinisyenleri bu yöntemi kullanma konusunda cesaretlendirmektedir. Solid nodül akciğer kanseri tanısı aldığında özellikle F-18 FDG tutulumu yüksek ise BT'de lenf nodları küçük dahi olsa PET mediastinel lenf nodu metastazının saptanmasını sağlayabilir (69). Toraks dışı gizli metastaz, karşı akciğerde lezyon ve senkron ekstrapulmoner tümör F-18 FDG PET ile saptanabilir. Ayrıca ekstrapulmoner kanser tanısı olan hastalarda primer/metastaz ile benign lezyonların ayırımında fayda sağlayabilir. Ek olarak, SPN sonucunda akciğer kanseri saptanan hastalarda ortalama sağ kalım zamanının malign SPN'lerde benignlere kıyasla belirgin düşük olduğu saptanmıştır (benign  $>68$  ay ve malign 36 ay,  $p=0.011$ ) (62). Akciğer kanserli

hastalarda sağ kalım oranlarının ileri analizi SUV'un prognostik faktör olduğunu göstermiştir (62).

Bir çok seride PET/BT ile, fokal akciğer lezyonlarında malign-benign ayrımı açısından yüksek doğrulukta sonuçlar alınmış ve önemli oranlarda gereksiz invaziv işlemler önlenerek, toplam tıbbi giderlerde azalma sağlanmıştır (68,70). Sonuç olarak PET/BT SPN giderek artan oranlarda kullanılmakta ve klinisyenler için önemli bir görüntüleme metodu olamaya devam etmektedir. Ancak PET/BT'nin yanlış pozitif ve yanlış negatif lezyonlarda doğrulunu artıracak çalışmalara ve yeni metodlara ihtiyaç duyulmaktadır.

#### **5.4.2.2. Tc-99m Depreotide SPECT :**

Somatostatin reseptörleri birçok değişik hücrelerde ve nöroendokrin orjinli tümörlerde tanımlanmıştır. Somatostatin hipotalamus, hipofiz bezi, beyin sapı, gastrointestinal sistem ve pankreasta üretilen 14 aminoasitli peptiddir. Beyin dışında büyüme hormonu, insülin, glukagon, gastrin, serotonin ve kalsitonin salınımını engelleyen hormon olarak fonksiyon göstermektedir. Somatostatin'in tümörler üzerine antiproliferatif etkisi vardır. Anjiogenez inhibisyonunda ve lökositlerin immün fonksiyonunda rol oynamaktadır. Somatostatin reseptör analogu olan Octreotide rutin klinik pratikte başta nöroendokrin kökenli tümörler olmak üzere yaygın olarak kullanılmaktadır. Gastrinoma, karsinoid tümör, feokrimasitoma ve küçük hücreli akciğer karsinomunda yüksek duyarlılık oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (71).

Tc-99m ile bağlı peptid olan depreotid soliter pulmoner nodül ayırıcı tanısında kullanılmak üzere ticari olarak da elde edilebilmektedir ve ABD'de FDA'dan onay almıştır (72). Tc-99m Depreotide somatostatin reseptörlerine (SSTR) yüksek afinite ile bağlanan sentetik peptiddir. Bu ajanın en büyük avantajı geleneksel nükleer tıp metotları olan planar sintigrafi ve tek foton bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile görüntülenebilmesidir. Depreotide oktreotide analogudur ve somatostatin reseptörü 2, 3 ve 5'e bağlanır (SSTR 2,3,5). Depreotide ilk defa Lister-James ve ark. tarafından Tc-99m ile bağlanmıştır (73). Oktreotid ile karşılaştırıldığında daha yüksek çözünürlüklü görüntü kalitesi ve daha ucuz olması en önemli avantajıdır.

Cronin ve ark. tarafından malign SPN'ü benign SPN'den ayırt etmede Dinamik BT, Dinamik MR, FDG PET ve Tc-99m Depreotide SPECT'in karşılaştırıldığı bir meta-analizde bu yöntemlerin noninvaziv ve doğru bir metot olduğu belirtilmiş ve testler arasından belirgin bir farklılık saptanmamıştır (57). Bu çalışmada Tc-99m Depreotid SPECT'in duyarlılığı %95,

özgüllüğü %82, PPD %90, NPD %91 ve tanısal olasılık oranı %84.5 olarak bulunmuştur. Halley A ve ark. tarafından Tc-99m Depreotide SPECT'in FDG PET'ten daha duyarlı olduğu bildirilmiştir ve çalışma grubunda iki vakada adenokarsinom bu yöntemle saptanamayıp FDG PET ile görüntülenmiş. Diğer bir vakada karsinoid tümör FDG PET ile görüntülenemezken Tc-99m Depreotide SPECT ile görüntülenmiştir (74). Ayrıca bu yöntemin BT'den daha duyarlı ve negatif prediktif değerinin yüksek olduğu belirtilmiştir (72). Ancak bu çalışmada 6 cm'den küçük nodüller dahil edildiği için daha önce bahsedilen SPN tanımına uymamaktadır.

Tc-99m Depreotide SPECT'in SPN endikasyonunda FDG PET ile karşılaştırıldığında, daha kolay ulaşılabilmesi, güvenli ve maliyet-etkin olduğu öne sürülmektedir. Ancak yönteminin PET/BT'ye göre en önemli dezavantajı gama kamera cihazının düşük uzaysal rezolüsyonu, anatomik lokalizasyon yapılamaması (SPECT/BT ile anatomik lokalizasyon mümkün) ve çekim süresinin uzun olmasıdır. Ayrıca PET/BT ile kıyaslandığında sadece toraks ilgi alanına girdiği için tüm vücut PET/BT ile elde edilen ek katkılar bu yöntem ile elde edilememektedir. Sonuç olarak, PET/BT cihazının ulaşamadığı bölgelerde SPN değerlendirilmesinde biyopsi öncesi önerilmektedir (72).

#### **5.4.2.3 SPN tanısında diğer nükleer tıp yöntemleri :**

PET/BT'nin yaygınlaşmasının öncesinde birçok nükleer tıp yöntemi SPN'ün natürünün aydınlatılmasında kullanılmıştır. Tl-201, Ga-67 ve Tc-99m HMPAO gibi rutin nükleer tıp pratiğinde sıklıkla kullanılan ajanlar bunlardan sadece birkaçıdır. Yapılan bir çalışmada Tl-201 malignitenin saptanmasında %91 duyarlılık ve %89 özgüllük göstermiştir. Aynı çalışmada Tc99m HMPAO dyarlılığı %62 ve Ga-67'nin ise %54 olarak bildirilmiştir. Bu üç yöntem arasında SPN tanısında direk radyografi ve BT'ye tamamlayıcı yöntem olarak Tl-201'in kullanılmasının uygun olabileceği belirtilmiştir (75).

Tl-201 ile F-18 FDG PET'in SPN diferansiasyonunun karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise her iki yöntem için benzer özgüllük oranları bildirilmiştir. Akciğer adenokarsinomunda FDG tutulumu tümörün diferansiasyonu ile korele iken Tl-201 tutulumu korelasyon göstermemiştir. Ayrıca bronşioalveolar karsinom (iyi diferansiye, yavaş büyüyen tümör) Tl-201 ile tipik olarak pozitif iken FDG ile negatif olduğu saptanmıştır (76). Ancak bu çalışma PET/BT ile değil PET ile yapılmıştır. PET/BT'nin daha önce bahsedilen birçok avantajı nedeni ile Tl-201'in bu yönteme ulaşamayan bölgelerde kullanılması gündeme gelebilir.



## **5.5. Soliter pulmoner nodülleri değerlendirmede kullanılan**

### **diğer parametreler :**

#### **5.5.1. Büyüme Hızı :**

Tıbbi görüntüleme eski filmlerle yenilerinin karşılaştırılması, tanı ve hastalığın doğal gelişimini izlemede, tedaviye verdiği cevabı izlemede çok önemli rol oynar. Soliter pulmoner nodüller çoğunlukla sferik görünümlü olduklarından volümleri  $4/3\pi r^3$  formülü ile hesaplanır. Nodül çapında %25'lik bir artış olması, SPN hacminin iki katına çıkması anlamına gelir. Bu hacim artışı için gerekli süre "İkiye katlanma zamanı ("Doubling Time") olarak tanımlanır. Daha önceki radyografilerle karşılaştırıldığında, 2 yıl ve daha uzun sürede nodülde büyüme olmaması nodülün benign olduğunu düşündürür (18,77). Bu metodun duyarlılığı %40 ve özgüllüğü %72 olarak bildirilmiştir (78). Çok nadir olarak bazı malign nodüllerin 2 yıldan uzun sürede büyüebileceği rapor edilmiştir.

Eğer nodülde büyüme varsa, hacminin iki katına çıkma zamanı "doubling time" tespit edilmelidir. Çapları 1 ve 2 cm olan iki nodülün sırasıyla çaplarındaki 3 mm ve 5 mm lik artış hacimde yaklaşık iki kat artış meydana getirir. Hacminin iki katına çıkma zamanı benign SPN'lerde 30 günden kısa veya 450 günden uzun; malign SPN'lerde sıklıkla 30-450 arasında bir değer gösterir (31). Bazı yazarlar benign ve malign lezyonların ayrımında hacminin iki katına çıkma zamanı için 20-400 günü kriter olarak almaktadırlar (3).

Klinik muayenede göze çarpmayan bir bulgu, önceki filmle beraber incelendiğinde daha kolaylıkla algılanabilir. Bu da eski filmlerle, eğer varsa yenilerinin karşılaştırılarak okunmasının önemini bir başka açıdan daha göstermektedir. Çapının 1 santimetreden küçük ve dansitesinin az oluşu, kostalar ve diğer kemikler ya da kalp, aorta arkı, diyafragma gibi yumuşak dokular veya hilus tarafından örtülmesi, periferde yer alması nodülün gözden kaçmasının en sık görülen nedenleridir (26). Apeks yakını sağ ve sol paratrakeal bölgeler, apeksler sadece küçük lezyonların değil, bazen 3-4 cm boyundaki lezyonların bile kolaylıkla gözden kaçabileceği alanlardır. Radyografide nodülü algıladıktan sonra, bulguyu pulmoner arter dallarıyla ilgili yalancı bir görüntü olarak kabul etmek ya da kemiğe ait bir dansite olduğunu düşünerek, yanlış hüküm vermekte olağan hatalardandır. En sık yapılan hatalardan

biri de, ufak ya da kesin olmayan bir bulguyu önemsememek, "her halde eski bir granülom olsa gerek" veya "kansere benzemiyor" gibi bilimsel bir esasa dayanmayan kararlar vermektir (26). Tipik iki bulgunun (benign nodüllere özgü kalsifikasyonlar ve hacminin iki katına çıkma hızının 20 günden kısa ya da 400 günden uzun olması) dışında, bir nodülün benign olduğunu kesin olarak radyografide saptamak mümkün değildir. Bu tür hatalardan kaçınmak için şüphe edilen her nodülü veya nodüle benzeyen her ufak ya da büyük dansiteyi çok ciddiye almak, nodül olup olmadığını kesin olarak saptayana kadar araştırmak ve nodül olduğuna karar verilen lezyonların da benign veya malign olduğunu eldeki bütün verileri kullanarak tespit etmek gerektir.

### 5.5.2 Bayes Analizi (kansere olasılığı) :

Hastadan elde edilen verilerin değerlendirilmesiyle, olabilirlik oranı (likelihood ratio, LR) ve kanser beklentisi (pCA) hesaplanmaktadır. Bu malignensi için olasılık oranlarının hesaplandığı veriler aşağıda tablo 2’de gösterilmektedir. İngiliz matematikçi Bayes tarafından geliştirilen bir yöntem ile bu hesaplamalar yapılmaktadır (16).

Buna göre olabilirlik oranı:

$LR = \frac{\text{a bulgusu saptanan malign SPN sayısı}}{\text{a bulgusu saptanan benign SPN sayısı}}$  formülü ile hesaplanır.

LR’nin 1.0 olması %50 malignite olasılığını, 1.0’den küçük ise benign, büyük ise malign SPN’yi gösterir. Bu özelliklere dayanarak kanser için odds oranı (olasılık oranı) hesaplanır. Bu hesaplamada toplumun lokal kanser prevalansı (LRprev) bilinmelidir.

Buna göre “OddsCA” (kansere olasılığı) bulunur ( $LR_{prev} = \frac{\text{kansere prevalansı}}{1 - \text{kansere prevalansı}}$ ).

$$\text{OddsCA} = LR_{prev} \times LR_a \times LR_b \times LR_c \times \dots$$

Elde edilen OddsCA kullanılarak da pCA (kansere beklentisi) bulunur.

$$pCA = \frac{\text{OddsCA}}{1 + \text{OddsCA}}$$

Son yıllarda kansere beklentisini belirlemeye yönelik olarak geliştirilen yeni hesaplama şekli olarak farklı parametreler kullanılmaktadır.

Buna göre formül;

$\text{Kansere olasılığı} = \frac{e^X}{1 + e^X}$  e: doğal logaritmanın tabanıdır (2.718...)

$$X = -6.8272 + (0.0391 \times \text{yaş}) + (0.7917 \times \text{sigara}) + (1.3388 \times \text{kansere}) + (0.1274 \times \text{çap}) + (1.0407 \times \text{spikülasyon}) + (0.7838 \times \text{lokasyon})$$

Sigara: 1= sigara içiyor; 0= içmiyor

Kanser: 1= toraks dışı kanser öyküsü (5 yıldan önce); 0= yok

Çap: mm olarak çap

Spikülasyon: 1= spiküle kenar var; 0= yok

Lokalizasyon: 1= üst lobda; 0= diğer

Hastaların pCA değeri bulunabiliyorsa, genel yaklaşımda, 0.05'ten küçük pCA değeri takibi, 0.60 ve üzeri değerler rezeksiyonu, 0.05 ile 0.60 arasındaki değerler ise biyopsi vb. girişimsel ileri incelemeleri gösterir. Bu yaklaşımın en iyi maliyet-etkinlik değerine sahip olduğu kabul edilmektedir (24).

Tablo 2. Malignensi için Olasılık oranları (9)

Özellik	Olasılık Oranı	Özellik	Olasılık Oranı	Özellik	Olasılık Oranı
<b>Kavite duvar kalınlığı (mm)</b>		<b>Yaş</b>		<b>İrregüler spiküle kenar</b>	5.54
>16	37.97	>70	4.16	<b>Malignite Öyküsü</b>	4.95
>4-16	0.72	50-70	1.90	<b>Sigara</b>	2.27
≤4	0.07	30-39	0.24	<b>Sigara içmemiş</b>	0.19
		20-29	0.05	<b>BT'de şüpheli kalsifikasyon</b>	2.20
<b>Boyut (cm)</b>		<b>Büyüme Oranı (gün)</b>		<b>Üst ve/veya orta lob lokalizasyonu</b>	1.22
>3.0	5.23	>465	0.01	<b>BT'de düzgün sınırlı nodül</b>	0.30
2.1-3.0	3.67	7-465	3.40	<b>BT'de benign kalsifikasyon</b>	0.01
1.1-2.0	0.74	<7	0		
≤1.0	0.52				
<b>PET SUV değeri</b>		<b>Artış (HU)</b>			
>2.5	4.30	>15	2.32		
≤2.5	0.04	≤15	0.04		

SUV(standart uptake değeri), HU (hounsfield unit)

## **5.6. Klinik Tanı Yöntemleri :**

### **5.6.1. Balgam Sitolojisi :**

SPN'li hastaların çoğu asemptomatiktir ve balgamın sitolojik incelemeleri sıklıkla negatiftir. Sitoloji, rezeksiyon planlanan olgularda sık uygulanan bir yöntem değildir. Bunun birinci nedeni non-skuamöz tümörlerde balgam sitolojisinin pozitifliğinin düşük olmasının yanında, herhangi bir negatif sonuç; ilave ileri değerlendirmeleri engellemeyecektir. Yine de SPN tanısı içerisinde, balgam incelemesinin tanı değeri, malign lezyonlarda %10-20, en iyi koşullarda %30 civarındadır. Ancak hızlı sonuç vermesi ve invaziv olmaması nedeniyle tümüyle vazgeçilmemesi gerekir (79).

### **5.6.2. Bronkoskopi :**

Bronkoskopi, SPN'lerin değerlendirilmesinde sınırlı bir katkıya sahiptir. 177 olguluk SPN serisinde, tüm olgulara bronkoskopi, fırçalama, irrigasyon ve transbronşiyal biyopsi yapılmış, malign olgularda %64, benign olgularda ise %35 duyarlılık saptanmıştır. Ayrıca lezyonun lokalizasyonunun hiler ya da periferik oluşu sonucu anlamlı şekilde etkilememektedir. Bu çalışmadan elde edilen bir başka sonuç ise; SPN'ler eğer 2 cm'den küçük ise bronkoskopinin başarısının daha da azaldığıdır (80). Skopi, endobronşial ultrason ve otoflörosan yöntemlerle tanısız oranı arttırmak mümkündür.

### **5.6.3. Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi :**

Görüntüleme yöntemlerinde, biyopsi iğnelerinde ve sitopatolojideki gelişmeler yanında artan tecrübe, transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisinin (TTİİAB), SPN'lerdeki yerini güvenilir hale getirmiştir. Yapılan bir çalışmada, tanı konulamayan TTİİAB'lerin 1/3'ünde kansere rastlandığından, ideal bir TTİİAB sensitivitesinin %90-97 aralığında olması gerektiği bildirilmiştir (81). Çapı 2 cm'den küçük SPN'de bronkoskopiden daha yüksek tanı değerine sahip olduğu gösterilmiştir (10). Hücreden çok dokunun alındığı tru-cut biyopsi ile sonuçlar daha başarılıdır. Girişim sitolog eşliğinde yapıldığında tanı değerinin %97'lere ulaşabildiği bildirilmiştir (28).

Soliter pulmoner nodüllerde TTİİAB için diğer bir görüş ise, bronkoskopik olarak ulaşılamayan olgulara TTİİAB'nin yapılmasıdır (13). Bilindiği gibi TTİİAB'nin klasik komplikasyonları yanında, hava embolisi ya da iğne traktüsünde tümör ekimi gibi tartışmalı

komplasyonları da vardır. Klasik komplasyonlar içerisinde pnömotoraks %15, hemoptizi %5 oranında tarif edilmektedir. Tek akciğeri olanlarda işlem kontrendikedir. Diğer rölatif kontrendikasyonları, pulmoner hipertansiyon, koagülopati, kanama diatezi, ciddi KOAH, damarsal malformasyonlardır. Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisinin yalancı negatifliğinin % 5 civarında olduğu bildirilmektedir (82). Yine de SPN'lerde TTİİAB'nin yeri tartışma konusudur. Bazı olgularda elde edilen malign hücrenin tipi, cerrahi sonuçlarla uyuşmayabilir. Hücresel boyutta güvenilirlik, skuamöz hücrelerde %90 iken adenokarsinomlarda %70, büyük hücreli kanserlerde %50, küçük hücreli kanserlerde ise %100'dür (3,83).

SPN'lerin, TTİİAB'de tartışılan durumu, patolojik değerlendirmelerde malign hücrelerin görülmediği ve spesifik benign bir tanımlamanın yapılamadığı hastalardır. Bu hastalar, düşük kanser olasılığı altında klinik ve radyolojik olarak takip edilebilirler. Eğer alınan aspirat yeterli ise, takip daha güvenli olabilir. Diğer taraftan iki ya da daha fazla yerden alınan, yeterli miktarda dokunun patolojik tetkiki negatif ise kanser olasılığı düşüktür. Bu tür hastalarda enflamatuar hücrelerin, histiyositlerin ya da dev hücrelerin varlığı negatif TTİİAB'nin güvenini artırır (26).

#### **5.6.4. Cerrahi :**

Yüksek kanser olasılığı olan nodüllerde ve PET pozitif olanlarda cerrahi rezeksiyon endikasyonu bulunmaktadır. SPN'lerde video yardımcı göğüs cerrahisi (VATS- video assisted thoracic surgery) veya torakotomi yöntemi kullanılmaktadır. Plevraya yakın olanlarda VATS tercih edilmektedir. Nodülden alınacak frozen sonucuna göre rezeksiyonun boyutu değişmektedir. Video yardımcı göğüs cerrahisinin daha az invaziv ve hastanede yatış süresinin kısa olduğu bilinmektedir. 209 SPN'yi içeren vaka serisinde, VATS'ın özgüllüğü %100, morbidite oranı %9.6 ve mortalite oranı %0.5 olarak bildirilmiştir (84). VATS ve torakotominin karşılaştırıldıkları bir çalışmada; SPN tanısında, VATS'ın torakotomi kadar etkin olduğunu, hastaya daha az rahatsızlık verdiğini ve daha kısa bir hastanede kalış süresi sağladığını bildirmişlerdir (85). Torakotomi ile VATS'nin arasında tanısal açıdan fark bulunmamıştır.

Bazı merkezlerde TTİİAB yerine VATS kullanılmakta ve %50'lere yakın oranda benign nodüller de rezeke edilmektedir. Çeşitli çalışma gruplarının hazırladıkları rehberlerde, özellikle akciğer kanseri cerrahisi yapılıp yapılmayacağı kararında, "cerrahi risk" kavramı kabul edilebilir cerrahi mortalite riski göz önüne alınarak kullanılmaktadır. Örneğin BTS

(British Thoracic Society) cerrahi için kabul edilebilir “risk” olarak, mortalite sınırlarını lobektomi için %4, pnömonektomi için %8 olarak belirlemiştir (86). Ancak, bu sınırlar kesin kural değildir. Çünkü hastanın tercihi ve var olan seçeneklere bağlı olarak, SPN’ye sahip hastalarda eğer “kanser” tanısı söz konusu ise çok yüksek cerrahi mortalite risk bile kabul edilebilir olabilmektedir (10).

## 5.7. SPN için Algoritmalar :

### 5.7.1 SPN Algoritması :

SPN tanısına yaklaşımla ilgili çeşitli algoritmalar ve öneriler yayınlanmaktadır. Öneriler ve anlamı aşağıda verilmiştir (tablo 3). Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği (ACCP)’nin SPN’e yaklaşım konusundaki önerileri, 2007 yılında yayınlanmıştır (19) :

Tablo 3. Öneriler ve Anlamı

Öneri Düzeyi	Anlamı
1B/ Güçlü Öneri Orta-kalite kanıt	Güçlü Öneri, birçok durumda çoğu hastaya çekince olmadan uygulanabilir
1C/Güçlü Öneri Düşük-kalite veya çok düşük kaliteli kanıt	Güçlü Öneri, fakat yüksek düzeyli kanıtlar elde edildiğinde değişebilir
2C/Zayıf Öneri Düşük-kalite veya çok düşük kaliteli kanıt	Çok zayıf öneri, diğer alternatiflerle de benzer sonuçlar elde edilir

Kavramlar:

Subsantimetre: 8 mm’den küçük nodüller

Şüpheli Nodül: Benign kalsifikasyon paterni göstermeyen ve 2 yıldan daha uzun süreli takipte stabil olmayan nodül

1- Soliter pulmoner nodüllü tüm hastalar tanı öncesinde kanser beklentisi yönünden ya kalitatif olarak klinik yorumlama ile ya da kantitatif olarak belirlenmiş modeller kullanılarak değerlendirilmelidir (1C).

2- Akciğer grafisinde SPN saptanan her hastanın önceki grafileri ve diğer görüntüleme incelemeleri gözden geçirilmelidir (1C).

- 3- Grafilerde SPN'ye ait büyüme görülürse, özgül bir kontrendikasyon yoksa doku tanısı elde edilmelidir (1C).
- 4- En az iki yıllık grafi takiplerinde stabil olan SPN için ilave tanısal inceleme önermiyoruz. Ancak, BT'de saf buzlu cam opasitesi olanlarda daha uzun süre yıllık takip göz önünde bulundurulmalıdır (2C).
- 5- SPN'e sahip hastada benign kalsifikasyon paterni varsa ilave tanısal inceleme önerilmez (1C).
- 6- X-Ray grafide şüpheli SPN varsa özellikle nodule yönelik olmak üzere ince kesit BT yapılmalıdır (1C).
- 7- BT'de şüpheli SPN olan her hastanın önceki görüntüleme incelemelerine gözden geçirilmelidir (1C).
- 8- Renal fonksiyonu normal olan ve şüpheli SPN'ye sahip hastalar dinamik kontrastlı BT (bu konuda tecrübeli merkezlerde) ile araştırılmalıdır (1B).
- 9- Test öncesi düşük-orta malignite olasılığı (%5 ile %0 arası) bulunan ve çapı en az 8-10 mm şüpheli SPN'ü olan hastalarda nodülün karakterizasyonu amacıyla F-18 FDG PET önerilmektedir (1B).
- 10- Test öncesi yüksek malignite olasılığı olan (%60 üzeri) veya nodül çapı 8-10 mm'den küçük (subcentimeter) olanlara nodül karakterizasyonu amacıyla F-18 FDG PET önerilmez (2C).
- 11- Klinisyenler SPN'ü olan her hasta için alternatif stratejilerin risk-yarar konularını dikkate almalıdırlar (1C).
- 12- Çapı en az 8-10 mm boyutunda SPN'ü olup, küratif tedavi adayı olanlarda seri BT ile şu durumlarda takip önerilmektedir :
  - a) Klinik malignite olasılığı çok düşükse (<%5)
  - b) Klinik malignite olasılığı düşük (%30-40 altı) ve lezyon F-18 FDG PET ile hipermetabolik değil (-) veya dinamik BT'de kontrast artışı 15 HU'nun üstünde değilse,
  - c) F-18 FDG PET negatif (-) ve biyopsi tanısal değilse,
  - d) Tam olarak bilgilendirilmiş bir hasta invaziv yaklaşımı kabul etmiyorsa (2C).
- 13- Çapı en az 8-10 mm şüpheli SPN'e sahip hastalar eğer takibe alınmışsa en az 3, 6, 12 ve 24. aylarda BT incelemesi yapılır (2C).
- 14- Çapı en az 8-10 mm şüpheli SPN'e sahip ve küratif tedavi adayı olan hastalar için aşağıdaki durumlarda TTİAB veya bronkoskopi önerilir:

- a) Klinik kanser olasılığı ile görüntüleme bulguları uyumlu değilse (örn. olasılık yüksek, F-18 FDG PET negatif),
- b) Spesifik tedavi gerektiren benign tanıdan şüphe ediliyorsa,
- c) Tam olarak bilgilendirilmiş özellikle cerrahi komplikasyon riski yüksek bir hasta cerrahi öncesi malignite için kanıt istiyorsa ;
- TTİAB periferik nodüllerde ilk seçenektir (nodül ulaşılamaz veya işlem kontrendike değilse),
  - Bronkoskopi hava bronkogramı varlığında veya yeni incelemelerin kullanıldığı deneyimli merkezde önerilir (2C).

15- Çapı en az 8-10 mm ve şüpheli SPN için hastaya şu durumlarda cerrahi önerilir:

- a) Klinik malignite olasılığı orta-yüksek (%60 ve üzeri) ise,
- b) Nodül F-18 FDG PET (+) ise,
- c) Tam olarak bilgilendirilmiş hasta kesin tanı işleminin yapılmasını isterse (1C).

16- Akciğerin 1/3 periferinde şüpheli SPN'ü olan ve cerrahiye seçen hastada tanısal wedge rezeksiyon için torakoskopi önerilir (1C).

17- Torakoskopi, bronkoskopi veya TTİAB ile sonuç alınamayan şüpheli SPN'li hastada cerrahi seçilmişse tanısal torakotomi önerilir (1C).

18- Torakoskopik wedge rezeksiyonda frozen sonucu kanser gelmiş ise aynı anestezi seansında sistematik mediastinal örnekleme veya disseksiyon ile birlikte anatomik rezeksiyon önerilir (1C).

19- Lobektomi için sınırda aday olan SPN'ü hasta için kesin tedavi olarak (sistematik lenf bezi diseksiyonu veya örnekleme ile beraber) wedge rezeksiyon/segmentektomi önerilir (1B).

20- Cerrahi tedavi için uygun olmayan ve tedavi isteyen hastalarda kontrendikasyon yoksa, kanser tanısı biyopsi ile doğrulanması önerilir (1C).

21- Malign SPN'ü olup cerrahi için uygun olmayan ve tedavi isteyen hastalarda, radyoterapi veya bazı deneysel tedavi seçenekleri önerilir (stereotaktik radyocerrahi veya radyofrekans ablasyon gibi) (2C).

22- Akciğer kanseri için riski olmayan cerrahiye aday 8 mm altı boyutta (subcentimeter) nodule sahip hastanın takip sıklığına nodülün boyutlarına dayanılarak karar verilir:

- a) Çapı 4 mm'ye kadar olanlarda takip gerekmez (ancak hasta bu yaklaşımın risk ve yararları konusunda bilgilendirilmelidir),



- b) Çapı 4-6 mm ise 12 ay sonra kontrol edilir, değişiklik yoksa ilave takibe gerek yoktur.
- c) Çapı 6-8 mm ise takip 6 ve 12. aylarda ve değişiklik yoksa 18 ve 24. aylarda yapılır (2C).
- 23- 8 mm altı boyutta (subcentimeter) nodülü olan ve cerrahiye aday hastada bir veya daha fazla akciğer kanser riski varsa takip sıklığına nodül boyutuna dayanarak karar verilir:
- a) Çapı 4 mm'ye kadar ise 12 ay sonra kontrol yapılır, değişiklik yoksa ilave takibe gerek yoktur.
- b) Çapı 4-6 mm ise takip 6 ve 12. aylarda yapılır, stabil ise 18 ve 24. aylarda kontrol yapılır.
- c) Çapı 6-8 mm ise başlangıç 3. ve 6. aylarda, daha sonra 9 ve 12. aylarda yapılır, değişiklik olmazsa 24. ayda kontrol edilir (2C).
- 24- Subsantimetre (8 mm'den küçük) nodülü olan ve cerrahi aday hastada takip sırasında nodülde büyüme kanıtı varsa, doku tanısı için rezeksiyon, TTİAB veya bronkoskopi önerilir (1C) .
- 25- Küratif tedavi için cerrahi aday olmayan hastalarda, subsantimetre (8 mm'den küçük) nodüller için sınırlı takip (12 ay) veya semptom ortaya çıktığında takip önerilir (1C).
- 26- Küratif tedavi aday hastada dominant SPN ve ona eşlik eden bir ya da birden fazla küçük nodül varsa her nodül ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Metastaz histopatolojik olarak saptanmamışsa küratif tedavi yapılmaz (1C).
- 27- Soliter pulmoner metastaz cerrahi aday olanlarda, toraks dışı malignite kanıtı ve daha iyi bir tedavi yolu yoksa metastazektomi önerilir (1C).
- 28- SPN'li cerrahi aday küçük hücreli kanserli bir olguda cerrahi rezeksiyon ve adjuvan kemoterapi önerilir (metastaz yoksa invaziv-noninvaziv evreleme de yapılır) (1C).
- 29- SPN'e sahip bir hastada ameliyat sırasında küçük hücreli kanser saptanırsa, lenf nodu tutulumu yoksa ve hasta rezeksiyonu tolere ediyorsa aynı seansta anatomik rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonu önerilir. Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi yapılmalıdır (1C).

### **5.7.2 Küçük SPN algoritması :**

Küçük pulmoner nodüllerin takip sıklığı için Fleischner topluluğu tarafından 2005 yılında bir rehber yayımlanmıştır (87). Nodül boyutuna ve akciğer kanseri için hastanın riskine bağlı olarak BT takip aralıkları belirlemiştir.

Tablo 4. 35 yaş üstünde hastalarda BT’de insidental olarak saptanmış 8 mm’den küçük nodüller için öneriler

Nodül Boyutu (mm)*	Düşük Risk Hasta $\Sigma$	Yüksek Risk Hasta $\Omega$
$\leq 4$	Takibe gerek yok $\phi$	12.ayda takip BT, değişme olmazsa ileri takip gerekmez $\Pi$
$< 6$	12.ayda takip BT, değişme olmazsa ileri takip gerekmez $\Pi$	6-12. ayda başlangıç BT, değişme olmazsa 18-24. aylarda BT
$> 6-8$	6-12. ayda başlangıç BT, değişme olmazsa 18-24. aylarda BT	3-6. ayda başlangıç BT, değişme olmazsa 9-12. ve 24. aylarda BT
$> 8$	3,9 ve 24. aylarda takip BT, Dinamik kontrastlı BT, PET ve/veya biyopsi	Düşük riskli hasta ile aynı

\* Boy ve en’in ortalaması

$\Sigma$  Sigara ve diğer risk faktörleri minimal veya yok

$\Omega$  Sigara veya diğer bilinen risk faktörleri

$\phi$  Bu grupta malignensi riski ( $< 1\%$ ) asemptomatik sigara içicilerinin bazal BT’lerinden daha belirgin olarak daha düşüktür

$\Pi$  Solid olmayan veya kısmi solid nodüller indolen adenokarsinomanın dışlanması için daha uzun süreli takip gerektirebilir

## **6. GENEL BİLGİLER 2 :**

### ***6.1. PET :***

PET dokuların metabolik aktivitesini yansıtan tomografik görüntüleme yöntemidir. PET'de diğer Nükleer Tıp uygulamalarında olduğu gibi görüntüleme ajanı olarak radyoaktif işaretli bileşikler (radyofarmasötik) veya direkt olarak  $O_{15}$  gibi radyoaktif atomun kendisi (radyonüklid), verilerek görüntüleme yapılabilir. PET görüntüleme için kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidler Karbon (C), Oksijen (O), Flor (F) ve Azot (N) gibi elementleri içerir ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranırlar. Hastalıklarda anatomik yöntemlere dayanan metotların yanında vücutta oluşan fizyolojik ve metabolik değişikliklerin saptanması tanı elde edilemesinde ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli katkılar sağlanmaktadır.

PET sistemlerinde görüntü elde edilebilmesi için bir gama fotonu açığa çıkması gerekmektedir. Atom çekirdeğinden salınan pozitron, yolu üzerinde ilerleyerek (yaklaşık 1-3 mm) ortamda mevcut serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında kütle enerjisi dönüşümü gerçekleşir ve birbiri ile yaklaşık 180 derece açı yapan, 511 kilo elektron volt enerjiye sahip iki adet gama fotonu ortaya çıkar. Bu olaya yok olma (annihilasyon) adı verilir (88). Annihilasyon fotonlarının birbiri ile 180 derece zıt yayıldığı sanal hat LOR (eş cevap eğrisi) olarak adlandırılır.

### ***6.2. Dedektör Yapısı :***

Detektörlerde sintilasyon teknolojisi kullanılmaktadır. Kimyasal yapıları farklı olan bu (NaI, BGO, LSO gibi) sintilasyon kristallerinin özelliği radyasyon ile etkileştikleri zaman bir foton oluşturmalarıdır. Bu foton sintilasyon kristalinin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelliği olan foton çoğaltıcı tüpler tarafından algılanır ve çoğaltılarak (amplifiye edilerek) sistem bilgisayarına gönderilir. İdeal bir PET detektörünün gelen gama fotonunu tam olarak durdurabilmesi, kısa süreli ve yüksek şiddette bir foton oluşturması arzu edilir. PET tarama sistemlerinde tam bir halka boyunca binlerce detektör bulunur. Detektörlerin küçük ve çok sayıda olması sistemin uzaysal rezolüsyonuna olumlu yönde katkıda bulunur (89).

### **6.3. Radyofarmasötik ajanlar :**

PET görüntüleme için kullanılan radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri 1.3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. PET ajanlarının kısa fiziksel yarı ömürlere sahip olması nedeni çok düşük yarı ömürlü radyofarmasötik kullanımı ancak görüntüleme merkezlerini kendi üretimlerini yapması ile mümkün olabilmektedir. Günümüzde PET çalışmalarında yüksek oranda Flor-18 (F-18) işaretli bileşikler kullanılmaktadır. F-18 FDG bölgesel glukoz metabolizmasını kullanarak, F-18 NaF kemik tümörlerinde, C-11 metionin aminoasit uptake veya protein sentezi basamaklarında kullanılarak görüntüleme için yararlanılmaktadır. Bu maddeler PET görüntüleme için sık kullanılan ajanlardan biridir (71).

### **6.4. PET/BT :**

Yeni nesil PET tarayıcılar BT ile entegre olarak işlev görürler ve bu sistemler hibrid görüntüleme yöntemleri olarak adlandırılmaktadır. Bu sistemde BT'nin X ışınları ile transmisyon görüntüleme yapılır. X-ışını ile yapılan transmisyon sonucu PET görüntülemeye eş zamanlı ve eş pozisyonlu konvansiyonel BT görüntüleri de elde edilir. Her iki görüntü üst üste çakıştırılarak füzyon görüntü elde edilmektedir. Ayrıca PET/BT tarayıcısında görüntüleme süresi diğer sistemlere göre %50 daha kısadır (88). BT, bize iki önemli avantaj sunmaktadır. Birincisi anatomik lokalizasyon sağlamak, ikincisi atenüasyon düzeltmesi yapmaktır.

### **6.5. F-18 FDG Üretimi :**

Siklotronda  $H_2O^{18}$  hedefinin protonlarla ışınlanması sonucunda  $0^{18}$  (p,n) F18 reaksiyonu ile elde edilen Flor 18, fiziksel yarı ömrü 109.8 dakika olan radyoaktif bir elementtir. Otomatik sentez ünitesinde "SN<sub>2</sub> Nucleophilic Substitution" yöntemine göre elde edilen F-18 (FDG), izotonik sodyum klorür içinde steril, apirojen, berrak, renksiz veya hafif sarı renkli, I.V. yol ile uygulanmaya hazır bir radyofarmasötiktir (90). Yayınlanan pozitronun elektronlarla etkileşmesi sonucu oluşan 511 keV enerjili  $\gamma$  ışınları nükleer tıpta görüntüleme için kullanılır. F-18 FDG enerji kaynağı olarak glikozu kullanan hücrelerde konsantre olur. Verilere göre uygulama esnasında PET tarama işleminin sonlandırılmasını gerektirecek bir yan etki veya advers olay rapor edilmemiştir.

### **6.6. F-18 FDG'nin Hücrede Tutulumu :**

Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli değişimler oluşur. DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikolizisteki artış bunlar arasında sayılabilir. Bu değişiklikler onkolojide FDG-PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur. Anaerobik şartlarda pek çok dokunun, enerji eldesinde kullandığı temel metabolik yol glikolizistir. Malign hücrelerdeki artmış glikolitik hızı neden olabilecek pek çok faktör ileri sürülmüştür (91). Tümör dokusunda sıklıkla görülen beş adet glukoz taşıyıcı protein (Glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle Glut 1 ve Glut 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişen düşük defosforilasyon hızı sayılabilir. Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı, FDG kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur (92).

FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden etkilenmekte olup yüksek glukoz düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı gösterilmiştir (92). FDG tutulumunun glukoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve 200 mg/dl altında kan glukoz düzeyi gereklidir (93).

### **6.7. FDG'nin Normal Vücut Biyodağılımı:**

Dolaşımdan glukoz taşıyıcı proteinler aracılığı ile hücre içerisine taşınan FDG vücutta glukoz ile oldukça benzer biyodağılımı gösterir. Normalde glukozu absorbe eden böbrekler FDG'yi glukoz gibi algılamazlar. Bunun sonucunda FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Diğer organların da büyük bir çoğunluğu hücre içerisine girene kadar FDG'yi glukozdan ayırt edemezler. Enjekte edilen FDG'nin %16'sı ilk bir saat içerisinde, %50'si ise yaklaşık 2 saat içerisinde üriner ekskresyon ile atılır (93,94) .

FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesanede yoğun aktivite izlenir. Erkek üreme organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusda da değişik düzeyde aktivite tutulumu saptanabilir. Hafif düzeyde artmış heterojen karaciğer aktivitesi FDG-PET görüntülemesinde sıklıkla izlenen bir bulgudur. Dalakta normalde hafif düzeyde FDG tutulumu izlenirken granülosit stimülasyon faktörleri kullanımı sonrası erken dönemde dalakta FDG tutulumu diffüz artmış olarak görülebilir (71) .

Normalde düşük düzeyde kas tutulumu izlenirken test öncesi yoğun egzersize bağlı olarak artmış kas tutulumu izlenebilir. FDG-PET'te kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir (93,94) . Kemoterapi sonrası yenilenen kemik iliğine bağlı olarak ilk bir ay içerisinde artmış kemik iliği aktivitesi, granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak da kemik iliğinde diffüz artmış FDG akümülyasyonu izlenebilir. Bununla birlikte karaciğerden yoğun kemik iliği aktivitesi anormal kabul edilmelidir (71).

#### **6.8. Standart Uptake değeri (SUV):**

PET'in en önemli özelliklerinden biri sonuçların sayısal değerlendirilmelere olanak vermesidir. Bu amaçla klinik çalışmalarda görsel değerlendirmenin yanında yarı sayısal bir değer kullanılır. Tümörlerdeki FDG tutulum düzeyleri değişiklikler göstermektedir.

Bir lezyondaki FDG tutulum oranına standart uptake değeri denilmektedir (SUV: Standart Uptake Value). SUV; PET görüntülerinin değerlendirilmesinde kullanılan semikantitatif bir parametredir. SUV değerinin belirlenmesinde ilgi alanı (ROI) içerisindeki FDG akümülyasyonu, hastaya enjekte edilen total FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. SUV değeri aşağıdaki formülle hesaplanır :

$$SUV = \frac{\text{Akt}_{roi} \text{ (mCi/ml)}}{\text{Akt}_{doz} \text{ (mCi)} / \text{Ağırlık (kg)}}$$

Aktif enflamatuvar durumlar ve enfeksiyonlarda da bu oran yükselebilir. Doğruluğu kan glukoz düzeyi, vücut ağırlığı ve kompozisyonu, PET parametreleri (sayım oranı, lezyon şekli, 2D-3D) ve görüntü rekonstrüksiyon parametreleri (filtre backprojeksiyon, iterativ rekonstrüksiyon, filtre seçimi) ile değişir (59).

SUV hesaplamada değişik yöntemler vardır. SUV<sub>maks</sub> lezyonda en yüksek pikselden alınan sayım değeridir. Kişisel değerlendirmelerden bağımsız olması nedeniyle en sık tercih edilen değerdir. SUV<sub>ort</sub> (mean), lezyonun konturlarını içine alan ROI alanındaki piksellerden elde edilen SUV'ların ortalama değeridir. Elle çizilen ROI alanında alınan SUV<sub>ort</sub> değeri kişiden kişiye değişebildiği için çok tercih edilen yöntem değildir. Standart olarak hesaplanan alanlarda SUV<sub>ort</sub> hesaplanması bu değişkenliği azaltır. ROI en yoğun sayımın olduğu alan merkez alınarak çizilir böylece kişisel farklılıklar ortadan kalkar. Ancak bu değer de tümörün boyutundan etkilenir. SUV<sub>ROI1.2</sub> yaklaşık 1.2cm çapında dairesel ROI (aksiyel planda) en yüksek uptake izlenen alana yerleştirilir ve bu yöntem son zamanlarda önerilen bir yöntemdir (95). SUV<sub>min</sub> ise lezyonda hesaplanan en düşük değerdir.

## **7.GEREC VE YÖNTEM**

### ***7.1. Hasta seçimi :***

Bu çalışma, Nisan 2008 ile Ekim 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında SPN tanısı ile PET/BT çekilmiş hastaların retrospektif olarak taranması ile gerçekleştirilmiştir. Tarama sonucunda bu hastalar arasından Dual faz PET/BT çekilmiş, histopatolojik sonuç elde edilmiş veya en az 12 aylık takibi olan 36 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik olarak metastaz açısından pozitif mediasten lenf nodu ve ikincil primeri olan, uzak metastazı saptanmış olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Histopatolojik örnekleme yapılmamış hastalarda 1 yıllık takip sonrası nodülü spontan olarak gerileyen ve boyutu değişmeyenlerin benign olduğu kabul edilmiştir.

### ***7.2. Görüntüleme protokolü :***

6 saat açlık sonrası kan şekeri ölçümünü takiben (kan şekeri < 200 mg/dl) 7-15 mCi (259-555 MBq) F-18 FDG (Monrol, Eczacıbaşı) IV enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 1 saat sonra atenüasyon düzeltme için düşük doz BT kullanılmıştır. BT; 50 mAs ve 120kVp değeri, kesit kalınlığı 5mm, rotasyon süresi 0.5 sn, 39mm/sn yatak hızı, matriksi 512x512'dir ve supin pozisyonda verteksten uyluğa doğru uygulanmıştır. BT görüntülerini takiben verteksten proksimal uyluğa doğru supin pozisyonda 9 yatak pozisyonu, her yatak pozisyonu 1,5 dakika süreli PET uygulanmıştır. Enjeksiyondan 2-3 saat sonra toraks alanı için aynı protokolde PET/BT incelemesi tekrarlanmıştır. PET/BT cihazı Philips Gemini TF olup, 3D mod, rezolüsyonu 4.7mm, kristali maddesi LYSO, kristal boyutları 4x4x22mm, kristal sayısı 28.336, dedektör pixelar, transvers FOV 576 mm, aksiyel FOV 180 mm'dir. Rekonstrüksiyon için iterativ algoritma kullanılmıştır

### ***7.3. Görüntülerin görsel değerlendirilmesi:***

Çalışmaya dahil edilen hastaların PET/BT görüntüleri PACS (isite) sisteminden retrospektif olarak radyoloji ve nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. PET/BT'ye ait BT görüntüleri 1 radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Radyoloji uzmanı hastanın klinik geçmişinden, eski grafilerinden, PET ve histopatoloji sonuçlarından bilgisiz

olarak SPN kalsifikasyon varlığı, nodül boyutu, kenar özellikleri, lokalizasyonu, dansitesi ve yağ içeriği açısından değerlendirilerek benign, olasılıkla benign, şüpheli, olasılıkla malign ve malign olmak üzere 5 farklı kategoriye göre sınıflandırmışlardır. PET/BT görüntüleri, 2 nükleer tıp uzmanı tarafından klinik özgeçmişinden, BT ve histopatoloji sonuçlarından habersiz olarak nodülün F-18 FDG tutulumu görsel olarak değerlendirilmiştir. SPN’de, akciğerden dokusundan az veya eşit düzeyde tutulum var ise 1; ayn taraf akciğer dokusunun üstünde tutulum var fakat tutulum mediastenden az ise 2; mediastene eş düzeyde tutulum 3; tutulum mediastinumdan yüksek düzeyde ise 4; tutulum karaciğere eşit veya yüksek ise 5 olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra grup 1 ve 2 benign, grup 3 şüpheli ve grup 4 ve 5 malign olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Yorumcular geç görüntüde nodüle ait aktivite tutulumunda azalma var ise benign, aktivite tutulumunda değişiklik yok ise şüpheli ve aktivite tutulumunda artış var ise malign olarak değerlendirmişlerdir. Duyarlılık, özgüllük, doğruluk ve PPV (pozitif tahmin değeri) ve NPV (negatif tahmin değeri) değerleri ve gözlemciler arası ve erken ve geç görüntü arasında gözlemci içi değişiklik olup olmadığı hesaplanırken hastalar benign ve malign olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. Bu durumda grup 3 ve üstündeki gruplar malign olarak ele alınmıştır. Grup 1 ve 2 ise benign olarak değerlendirmeye alınmıştır.

#### ***7.4. Semi Kantitatif Analiz :***

Tüm hastaların PET/BT görüntülerinden erken (SUVmaks1), geç (SUVmaks2) ve retansiyon indeksi ( $RI = (SUVmaks2 - SUVmaks1) / SUVmaks2$ ), ayrıca hastalarda (body surface area= vücut yüzey alanı) BSA; (Lean body mass = ortalama vücut kitlesi) LBM ve Glukoz değerleri ile düzeltme faktörü uygulanarak maksimum ve ortalama SUV değerleri hesaplanmıştır. BT’de izlenen nodül alanına çizilen ROI’de hesaplanan en yüksek SUVmaks değerinin elde edildiği kesit ve aynı kesitin bir alt kesiti ve bir üst kesitinde hesaplanan en yüksek SUVort değeri ortalama SUV değerini olarak kullanılmıştır.

PET/BT görüntülerinde subkarinal alan hizasına çizilen ROI’den elde edilen SUVmaks ile mediasten aktivitesi ve karşı akciğere çizilen ROI ile de karşı akciğer aktiviteleri ölçülmüştür. Benign ve malign gruplar arasında erken ve geç görüntüler arasında karşı akciğer ve mediastinel aktivite değişimi ve nodül SUVmaks/mediasten SUVmaks (nodül/mediasten) oranları hesaplanmıştır.



BSA bayanlarda ve erkeklerde aşağıdaki formüle uygun olarak hesaplanmıştır. Tım hastalarda BSA sonuçları hesaplandığında binde değerler elde edilđi için tım BSA değerleri 100 ile çarpılarak tam sayı olarak ifade edilmiştir.

Formüllerde k = kilo ve b = boy'u temsil etmektedir.

$$BSA (m^2)=[k \times b / 3600]^{1/2}$$

LBM ise aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır;

$$LBM(kg) \text{ (kadın)} = 1.07 k - 148 (k/b)^2$$

$$LBM (kg) \text{ (erkek)} = 1.1 k - 128 (k/b)^2$$

BSA, LBM ve Glukoz değerlerine göre SUV normalizasyonu için SUV normalize edilecek değerleri çarpımı sonucu elde edilmiştir.

$$SUV (BSA / LBM) = \frac{Akt_{roi} (mCi/ml)}{Akt_{doz} (mCi) / BSA \text{ veya } LBM}$$

Hastalar aşağıdaki formüle göre glukoz ile düzeltme faktörü uygulanmıştır (Menda Y).

$$SUV_{Glu} = SUV \times \text{açlık kan şekeri} / 100$$

### **7.5. Histopatoloji :**

16 hastaya wedge rezeksiyon, dört hastaya lobektomi ve üç hastaya ise TTİAB yapılarak histopatolojik tanı elde edildi. Soliter pulmoner nodüllerden neoplastik olanlar; tümör tipi, tümör boyutu, nekroz, mitoz, tümör differansiasyonu ve tümör periferi ve tümör içi inflamatuvar yanıt açısından değerlendirilmiştir.

### **7.6. İstatiksel Analiz :**

Hastaların tanımlayıcı istatistikleri ve istatistiksel analizleri yapılırken SPSS for windows 15.0 paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel analiz sonucu bulunan P değerleri <0,05 ise anlamlı olarak kabul edilmiştir. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığı merkezi limit teoremine göre histogram eğrileri kullanılarak test edilmiştir. Normal dağılan

sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma; normal dağılmayanlar ise ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. Kategorik veriler sıklık (%) olarak ifade edilmiştir. Malign ve benign lezyonlar arasındaki sayısal parametreler karşılaştırılırken Independent Samples T test (normal dağılan veriler için) veya Man Whitney U (Normal dağılmayan veriler için) testi; kategorik veriler karşılaştırılırken ise Ki Kare testi kullanılmıştır. İki grupta, birinci ve ikinci saat SUV değerleri arasında fark olup olmadığı Paired Samples T Test [farkların dağılımı normal olanlarda (boy, yaş, BSA, LBM)] veya Wilcoxon Sign testi (farkların dağılımı normal olmayanlarda) ile karşılaştırılmıştır. SUV<sub>max1</sub>, SUV<sub>max2</sub>, SUV<sub>ort1</sub>, SUV<sub>ort2</sub> ve tüm bu SUV çeşitlerinin BSA, LBM ve Glukoz ile düzeltilmiş değerleri ve retansiyon indeksi (Rİ) değerlerinin benign ve malign lezyonları ayırmadaki duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif tahmin ettirici değerleri hesaplanırken ROC analizi kullanılmıştır. Yorumcu 1 ve yorumcu 2'nin görsel olarak erken ve geç görüntüleri değerlendirmeleri arasında ve yorumcu 1 ve 2 arasında erken ve geç görüntülerin değerlendirilmesinde gözlemciler arasında anlamlı farklılık olup olmadığı için McNemar testi kullanılmıştır. Tümör boyutu, nekroz, mitoz, tümör diferansiasyonu ve infalamatuar yanıt ile erken ve geç SUV<sub>maks</sub> ve Rİ değerleri arasında ile korelasyon için spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

## **8. BULGULAR**

### ***8.1. Tanımlayıcı Bulgular :***

Bu çalışmada 36 hastada (yaş: 56.2±12.2, 15 kadın ve 21 erkek) 36 SPN değerlendirildi. Nodüllerin 20'si (%55) benign, 16'sı (%45) malign olarak değerlendirildi. Malign nodüllerin hepsi histopatolojik olarak tanı alırken, benign nodüllerin %30'u histopatolojik olarak, %10'u iki yıllık izlemde, %60'ı ise 1 yıllık izlemde nodüllerde boyutsal ilerleme olmaması ve nodüllerin kaybolması nedeniyle benign olarak tanımlandılar (Tablo 6). Nodül boyutları ortalama 16 (±5.9) mm olarak ölçüldü. Benign nodüllerin ortalama boyutu 16 (±6) mm ve malign nodüllerin ortalama boyutu ise 16 (±5.9) mm idi. Malign ve benign nodül grubu arasında nodül boyutları açısından anlamlı farklılık mevcut değildi (p=0.98) (Şekil 1). Hastaların yaş ortalaması benign grupta 50±10, malign grupta ise 63 ±11 (p < 0.05) idi. Her iki grup arasında malign grupta daha yüksek olmak üzere yaş açısından anlamlı farklılık mevcuttu (p<0.001). Hastaların tetkik öncesi açlık kan şekeri ortalama 98±15 (75-146) mg/dl olarak ölçüldü. Malign ve benign nodülü olan hasta grubu arasında boy, enjeksiyon dozu, kilo, açlık kan şekeri, BSA ve LBM değerlerinde istatistiksel açıdan farklılık mevcut değildi (Tablo 5).

Tablo 5. Benign ve malign nodüllerin histopatolojik sonuçları

<b>Benign SPN (n = 20)</b>	<b>Malign SPN (n = 16)</b>		
Takip sonrası benign	12	Adeno ca	8
Kondroid hamartom	2	Skvamöz hücreli ca	2
Benign fibrotik nodül	1	Karsinoid	2
Benign mezenkimal tümör	1	Skvamöz hücreli ca	3
Yoğun lenfoplazmositer inflamasyon içeren fibrotik nodül	1	Sklerozan non musinöz bronkioalveolar ca	1
Mikst dust pnömokonyoz	1	Küçük hücreli Ca	1
Kist hidatik	1	Sarkomatoid	1
Nekrotizan granülamatöz inf.	1		

Tablo 6. Benign ve malign SPN’lerde nodül boyutu, kilo, LBM, BSA, kan şekerinin ortalama değerleri

	Benign SPN	Malign SPN	P değeri
Nodül boyutu (mm) (ort±SD)	16 ± 6	16 ± 5.9	0.888
Yaş (yıl)	50.5 ±10.8	63 ±11.2	<b>0.001*</b>
Vücut Ağırlığı (kg)	78 ± 14.1	76 ± 11.6	0.539
LBM	51.6 ± 7.5	56 ± 7.5	0.102
BSA (m <sup>2</sup> )	1.84 ± 0.2	1.86 ± 0.2	0.814
Açlık Kan şekeri (mg/dl)	94 ± 12	103 ± 18	0.189

\* P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. LBM= ortalama vücut kitlesi, BSA= vücut yüzey alanı

Histopatolojik değerlendirme sonucunda elde edilen tümör boyutu, nekroz, mitoz, tümör diferansiyasyonu ve inflamatuvar yanıt ile erken ve geç SUVmaks ve Rİ değerleri arasında korelasyon bulunmadı (p>0.005).

## 8.2. Radyolojik Bulgular

Malign ve benign nodüllerin BT ile değerlendirmede kullanılan nodül dansitesi, boyutu, lokalizasyonu, kenar tipi, kalsifikasyon durumu, kavitasyon varlığı, hava bronkogramı gibi parametreleri ve radyoloji uzmanının yorum sonuçları tablo 7 ve 8 verilmiştir (Tablo 7 ve 8). BT görüntülerinde malign nodüllerden 2’si kısmi solid, diğer 14’ü solid dansite yapısında idi. Benign nodüller ise benzer olarak 3’ü kısmi solid yapıda diğer 17’si solid yapıda idi. Malign nodüllerin 12’si (%75) lobüle konturlu, 1’i spiküle kenarlı, 2’si düzgün sınırlı iken benign nodüllerin 7’si lobüle, 10’u (%50) keskin sınırlı, 2’si spiküle, 1’i düzgün sınırlı olarak tanımlandı. Malign SPN’lerin hiç birinde kalsifikasyon ve kavitasyon saptanmadı. Bu nodüllerin 4’ünde (%25) hava bronkogramları mevcuttu. Benign nodüllerin 4’ünde (%20) benign tipte kalsifikasyon saptandı. Yine benign nodüllerde kavitasyon saptanmazken 3’ünde hava bronkogramları mevcuttu. Malign nodüllerin 12/16’si üst lobda yerleşim gösterirken, benign nodüllerin 6/20’si üst lob yerleşimli idi. Radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilen

düşük doz ve kontrastsız BT'nin duyarlılığı %88, özgüllüğü %50, NPV %83, PPV %58 ve doğruluk değeri %67 olarak bulundu.

Tablo 7.Malign nodüllerin radyolojik özellikleri

<i>Cins</i>	<i>YAŞ</i>	<i>DANSİTE</i>	<i>BOYUT (mm)</i>	<i>LOKALİ ZASYON</i>	<i>KENAR (TİP)</i>	<i>KALSİ FİKASYON</i>	<i>KAVİ TASYON</i>	<i>HAVA</i>	<i>RADYO</i>
								<i>BRONKO- GRAM</i>	<i>LOJİK YORUM</i>
E	62	solid	12x11	sol üst lob	lobüle	—	—	+	Malign
E	66	solid	16x10	sağ üst lob	lobüle	—	—	—	Benign
E	83	solid	20x15	sağ alt lob	lobüle	—	—	—	Malign
K	50	kısmi solid	23x20	sağ üst lob	lobüle	—	—	+	Şüpheli
E	59	solid	15x15	sağ üst lob	lobüle	—	—	+	Malign
K	53	solid	11x9	sol üst lob	düzgün sınır	—	—	—	Şüpheli
E	46	solid	27x20	sağ üst lob	düzgün sınır	—	—	—	Şüpheli
E	57	solid	25x23	sağ üst lob	lobüle	—	—	—	Malign
E	48	solid	11x9	sol üst lob	lobüle	—	—	—	Şüpheli
K	70	kısmi solid	19x18	sağ üst lob	lobüle	—	—	—	Benign
E	61	solid	17x15	sağ üst lob	spiküle	—	—	—	Malign
E	82	solid	30x25	sol alt lob	lobüle	—	—	+	Malign
E	62	solid	12x15	sağ üst lob	lobüle	—	—	—	Şüpheli
E	76	solid	32x28	sol alt lob	lobüle	—	—	—	Şüpheli
E	70	solid	23x20	Sağ orta lob	lobüle	—	—	—	Malign
E	69	solid	22x14	sol üst lob	lobüle	—	—	—	malign

+ ; var. — ; yok

Tablo 8. Benign nodüllerin radyolojik özellikleri ve yorumu

<i>Cins</i>	<i>YAŞ</i>	<i>DANSİTE</i>	<i>BOYUT</i>	<i>LOKALİ ZASYON</i>	<i>KENAR (TİP)</i>	<i>KALSİ FİKASYON</i>	<i>KAVİ TASYON</i>	<i>HAVA BRONKO-GRAM</i>	<i>RADYO LOJİK YORUM</i>
E	59	solid	22x12	sağ alt lob	lobüle	—	—	—	Şüpheli
E	32	solid	30x20	sağ alt lob	lobüle	—	—	—	Şüpheli
K	40	solid	12x11	sol alt lob	keskin	—	—	—	Benign
E	79	solid	17x17	sağ alt lob	keskin	—	—	—	Benign
K	50	solid	11x8	sağ alt lob	spiküle	—	—	—	Malign
K	53	solid	12x9	sağ alt lob	keskin	—	—	—	Benign
K	51	kısmi solid	15x14	sağ alt lob	lobüle	—	—	+	Benign
K	59	solid	13x11	sol alt lob	keskin	—	—	—	Benign
E	42	solid	18x15	sol alt lob	keskin	—	—	—	Benign
E	45	solid	15x10	sol üst lob	keskin	pür kalsifik	—	—	Benign
E	47	solid	26x24	sol alt lob	keskin	santral	—	—	Benign
K	56	solid	30x22	sol üst lob	keskin	—	—	—	Şüpheli
K	48	solid	13x10	sol üst lob	lobüle	eksantrik	—	—	Şüpheli
K	53	solid	31x30	sağ üst lob	keskin	santral	—	—	Şüpheli
E	65	solid	12x12	sağ üst lob	keskin	—	—	—	Benign
E	48	kısmi-solid	9x7	sol üst lob	lobüle	—	—	—	Şüpheli
K	55	solid	15x12	sağ alt lob	spiküle	—	—	—	Malign
K	35	solid	26x20	sağ alt lob	lobüle	—	—	—	Şüpheli
K	38	kısmi-solid	25x20	sağ alt lob	lobüle	—	—	+	Benign
K	56	solid	15x17	sol alt lob	düzgün	—	—	+	Şüpheli

+ ; var. — ; yok

### 8.3. PET/BT görüntülerinin semikantitatif ve görsel olarak değerlendirilmesi :

Aşağıda benign ve malign nodüllerde SUVmaks1 (erken), SUVmaks2 (geç), Rİ ve nodüllerin histopatolojik veya izlem sonuçları verilmiştir (Tablo 9 ve 10).

Tablo 9. Benign SPN'lerde erken ve geç SUVmaks değerleri ve sonuç

Cin s	YAŞ	BOYUT	ERKEN SUVmaks	GEÇ SUVmaks	Rİ (%)	SONUÇ
E	59	22x12	1,2	1,5	25,0	1 yıl izlem boyuta değişiklik yok
E	32	30x20	0,5	0,4	-20,0	1 yıl izlem boyuta değişiklik yok
K	40	12x11	1	1,1	10,0	1 yıl izlem boyuta değişiklik yok
E	79	17x17	1,4	1,6	14,3	1 yıl izlem boyuta değişiklik yok
K	50	11x8	3,2	3,2	0,0	Spontan regresyon
K	53	12x9	1,7	1,7	0,0	1 yıl izlem boyuta değişiklik yok
K	51	15x14	1,9	1,3	-31,6	Spontan regresyon
K	59	13x11	1,1	1,1	0,0	2 yıllık takip (Radyolojik olarak AVM)
E	42	18x15	1,5	1,2	-20,0	1 yıl izlem boyuta değişiklik yok
E	45	15x10	0,8	0,9	12,5	1 yıl izlem boyuta değişiklik yok
E	47	26x24	1,3	1,4	7,7	Kondroid hamartom
K	56	30x22	3	2,7	-10,0	Kondroid hamartom
K	48	13x10	4,1	5,3	29,3	Benign fibrotik nodül (çevresinde hafif düzeyde MNH infiltrasyonu)
K	53	31x30	2,4	2,1	-12,5	Benign mezenkimal tümör (TTİAB)
E	65	12x12	0,5	0,5	0,0	Kist hidatik
E	48	9x7	1,5	3	100,0	Mikst dust pnömokonyozu
K	55	15x12	3,1	2	-35,5	Yoğun lenfoplazmositer inflamasyon içeren fibrotik nodul
K	35	26x20	1,5	1,2	-20,0	Nekrotizan granülamatöz inflamasyon
K	38	25x20	3,2	3,7	15,6	1 yıl izlem boyuta değişiklik yok
K	56	15x17	1,5	2	33,3	2 yıl izlem boyuta değişiklik yok

Rİ: retansiyon indeksi

Tablo 10. Malign SPN erken ve geç SUVmaks değerleri ve sonuç

Cins	YAŞ	BOYUT (mm)	ERKEN SUVmaks	GEÇ SUVmaks	Rİ (%)	SONUÇ
E	62	12x11	3.6	4,3	19,4	Adenokarsinom
E	66	16x10	5	7	40,0	Skvamöz hücreli karsinom
E	83	20x15	2.7	3,4	25,9	Adenokarsinom
K	50	23x20	3.5	3,5	0,0	Adenokarsinom
E	59	15x15	6.1	9,6	57,4	Skvamöz hücreli karsinom
K	53	11x9	2.5	2,8	12,0	Karsinoid tümör
E	46	27x20	38	47,9	26,1	Onkositik karsinoid
E	57	25x23	7.9	9,9	25,3	Küçük hücreli
E	48	11x9	3.1	4,4	41,9	Adenokarsinom
K	70	19x18	1.3	2,5	92,3	Sklerozan non müsinöz Bronkioalveoler karsinom
E	61	17x15	4.4	3,7	-15,9	Adenokarsinom
E	82	30x25	3	3,1	3,3	İyi diferansiye adeno ca
E	62	12x15	5.2	5	-3,8	Sarkomatoid karsinom
E	76	32x28	7.4	9,8	32,4	Orta derecede diferansiye adeno ca
E	70	23x20	6.5	8,1	24,6	Skvamöz hücreli karsinom
E	69	22x14	3.6	5,6	55,6	Orta derecede indiferansiye adenokarsinom

Rİ: retansiyon indeksi

Malign ve benign grupta erken ve geç SUVmaks, SUVort değerleri ve bu değerlerin BSA, LBM ve glukoz ile düzeltme faktörü uygulanan değerlerinin ortanca, minimum ve maksimum değerleri tablo 11’de verilmiştir. Malign ve benign grup arasında hem erken ve hem de geç SUVmaks, SUVort, BSA-SUVmaks, BSA-SUVort, LBM-SUVmaks, LBM-SUVort, Glk-SUVmaks, Glk-SUVort ve nod/med değerlerinde anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0.001$ ). Ayrıca her iki grup arasında retansiyon indeksi değerlerinde anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo 12). Erken ve geç görüntülerde mediasten ve karşı akciğer SUVmaks değerlerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık mevcut değildi (Tablo 13,  $p>0.05$ ).



Tablo 11. Malign ve benign grupta erken ve geç SUV Değerlerinin (SUVmaks, SUVort, BSA, LBM ve Glk SUVmaks ve SUVort) Ortanca, Maksimum ve Minimum Değerleri

	ERKEN			GEÇ			
	Benign	Malign	P değeri	Benign	Malign	P Değeri	
SUVmaks1	1.5 (0.5-4.1)	4 (1.3-38)	<0.001	SUVmaks2	1.55 (0.55-5.3)	4.7 (2.5-48)	<0.001
SUVort1	1.1 (0.3-2.5)	2.3 (1-10.8)	<0.001	SUVort2	1.1 (0.2-2.6)	2.5 (1.2-12)	<0.001
BSA-SUVmaks1	3.6 (1.2-10)	10.4 (2.9-77)	<0.001	BSA-SUVmaks2	3.7 (1.1-12.9)	12.5 (5.6-98)	<0.001
BSA-SUVort1	2.6 (0.8-6.5)	5.9 (2.3-22.1)	<0.001	BSA-SUVort2	2.5 (0.5-6.3)	6.5 (2.7-25)	<0.001
LBM-SUVmaks1	1.1 (0.4-2.7)	3.2 (0.7-24.5)	<0.001	LBM-SUVmaks2	1.1 (0.3-3.5)	3.8 (1.4-31)	<0.001
LBM-SUVort1	0.8 (0.25-1.7)	1.7 (0.6-7)	<0.001	LBM-SUVort2	0.75 (0.2-1.7)	1.9 (0.7-8)	<0.001
Glk-SUVmaks1	1.5 (0.5-3.6)	4.4 (1.3-32.3)	<0.001	Glk-SUVmaks2	1.5 (0.4-4.7)	4.5 (2.5-41)	<0.001
Glk-SUVort1	1.1 (0.3-2.6)	2.4 (1-9.2)	<0.001	Glk-SUVort2	1 (0.2-2.3)	2.7 (1.2-10)	<0.001
Nodül/medi asten1	0.7 (0.3-1.9)	1.85 (0.6-14.6)	<0.001	Nodül/medi asten2	0.75 (0.3-2.8)	2.9 (1.1-21)	<0.001

1= erken, 2= geç, SUVmaks=maksimum SUV, SUVort= ortalama SUV, BSA-SUV= BSA ile düzeltilmiş SUV, LBMSUV=LBM ile düzeltilmiş SUV, Glk-SUV= Glukoz ile düzeltilmiş SUV

Tablo 12. Benign ve malign grupta retansiyon indeksi

	<b>Benign</b>	<b>Malign</b>	<b>P Değeri</b>
Retansiyon indeksi	0 (-35 - 100)	25 (-15 - 92)	0.009

Tablo 13. Benign ve malign grupta erken ve geç mediasten, karşı akciğer ve nodül/mediasten aktiviteleri

	<b>Benign</b>	<b>Malign</b>	<b>P değeri</b>
Erken nodül/mediasten aktivitesi	0.70 (0.3-1.9)	1.85 (0.6-14)	<0.001
Geç nodül/mediasten aktivitesi	0.75 (0.3-2.8)	2.90 (1.1-21)	<0.001
Erken mediasten SUVmaks	2.10 (1.3-3.7)	2.20 (1.5-2.9)	0.37
Geç mediasten SUVmaks	1.95 (1.2-3.5)	2.10 (0.8-2.7)	0.81
Erken karşı akciğer SUVmaks	0.95 (0.3-1.5)	0.75 (0.4-1.2)	0.13
Geç karşı akciğer SUVmaks	0.90 (0.3-1.7)	0.65 (0.3-1.1)	0.09

Benign SPN grubunda erken ve geç görüntüler arasında SUVmaks, SUVort, BSA-SUVmaks, BSA-SUVort, LBM-SUVmaks, LBM-SUVort, Glk-SUVmaks, Glk-SUVort ve nod /med aktivitesi değerlerinde anlamlı değişiklik mevcut değildi (Tablo 14).

Malign SPN grubunda erken ve geç görüntüler karşılaştırıldığında SUVmaks, SUVort, BSA-SUVmaks, BSA-SUVort, LBM-SUVmaks, LBM-SUVort, Glk-SUVmaks, Glk-SUVort ve nodül /mediasten aktivitesi değerlerinde anlamlı fark izlendi (Tablo 15).

Karşı normal akciğerden alınan SUV ölçümleri erken ve geç görüntülerde her iki grup arasında fark göstermemiştir. Mediasten aktivitelerinde ise her iki grupta da erken ve geç görüntüler arasında anlamlı azalma izlenmiştir.

Tablo 14. Benign nodüllerde erken ve geç görüntüler arasında SUV değerlerinin değişimi arasındaki ilişki

	SUVmaks2 - SUVmaks1	BSASUVmaks2 - BSASUVmaks1	LBMSUVmaks2 - LBMSUVmaks1	GlkSUVmaks2 - GlkSUVmaks1	gecnodbmed - ernodbmed	medgecmaks - medermaks	kontakgecmaks - kontakcermaks
Z	-,338(a)	-,362(a)	-,233(a)	-,414(a)	-1,091(a)	-2,132(b)	-,758(b)
P değeri	0.735	0.717	0.816	0.679	0.275	0.033*	0.448

\*Wilcoxon testi, istatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$ , a = negatif ilişki, b= pozitif ilişki

1= erken, 2= geç, SUVmaks=maksimum SUV, SUVort= ortalama SUV, BSA-SUV= BSA ile düzeltilmiş SUV, LBMSUV=LBM ile düzeltilmiş SUV, Glk-SUV= Glukoz ile düzeltilmiş SUV

Tablo 15. Malign nodüllerde erken ve geç görüntüler arasında SUV değerlerinin değişimi arasındaki ilişki

	SUVmaks2 - SUVmaks1	BSASUVmaks2 - BSASUVmaks1	LBMSUVmaks2 - LBMSUVmaks1	GlkSUVmaks2 - GlkSUVmaks1	gecnodbmed - ernodbmed	medgecmaks - medermaks	kontakgecmaks - kontakcermaks
Z	-3,015(a)	-2,953(a)	-3,013(a)	-3,067(a)	-3,239(a)	-2,549(b)	-1,208(b)
P değeri	0.003	0.003	0.003	0.002	0.001	0.011	0.227

Wilcoxon testi, istatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$ , a = negatif ilişki, b= pozitif ilişki

1= erken, 2= geç, SUVmaks=maksimum SUV, SUVort= ortalama SUV, BSA-SUV= BSA ile düzeltilmiş SUV, LBMSUV=LBM ile düzeltilmiş SUV, Glk-SUV= Glukoz ile düzeltilmiş SUV

ROC analizi sonucunda benign-malign ayırımında SUVmax2 3.05 eşik değeri için %88 duyarlılık, %85 özgüllüğe sahip (AUC=0.094,  $p < 0.01$ ) iken SUVmaks1 3.05 kesme noktası için %75 duyarlılık, % 80 özgüllük (AUC=0.89,  $p < 0.01$ ) göstermiştir (Tablo 16-17). Ayrıca BSA, LBM ve Glukoz ile düzeltme faktörü uygulandığında LBMSUVmaks2 ile en yüksek AUC değeri elde edildi (AUC=0.95). BSA-SUVmaks2 5.5 ve LBM-SUVmaks2 1.4 alındığında en yüksek duyarlılık değerleri (%100) elde edilmiştir (Tablo 16). Bununla birlikte, LBM-SUVmax2 2.3 kesme noktası belirlendiğinde %88 duyarlılık, %90 özgüllük değerleri elde edilmiştir. Benign-malign ayırımında Rİ iyi, erken ve geç diğer tüm SUV değerleri ve erken ve geç nod/med aktivitesi mükemmel ayırım gücüne sahiptir.

ROC analizinde en iyi AUC değerlerinin elde edildiği SUVmaks1, SUVmaks2, BSASUVmaks2, LBMSUVmaks2 ve geç nod/med oranları için ROC eğrisi verilmiştir (Şekil 1). Ayrıca her iki grup arasında Rİ değerleri açısından istatistiksel farklılık saptanmasına rağmen ROC analizinde en düşük AUC değeri (AUC= 0.75;  $p=0.01$ ) bu parametre için elde edilmiştir.

Bu yüzden Rİ için eşik değer belirlenememiştir. Rİ için %10 ve üzeri malignite kriteri olarak alındığında %75 duyarlılık , %60 özgüllük, %75 NPV, %60 PPV ve %67 doğruluk bulundu (Tablo 18).

Tablo 16. ROC eğrisinde SUV değerleri için kesme noktasına göre duyarlılık ve özgüllük

	Kesme noktası	Duyarlılık	Özgüllük
SUVmaks1	2.45	%94	%75
SUVmaks1	3.05	%75	%80
SUVmaks2	2.75	%94	%80
SUVmaks2	3.05	%88	%85
BSASUVmaks1	6.5	%88	%80
BSASUVmaks2	5.5	%100	%80
LBMSUVmaks1	1.6	%94	%80
LBMSUVmaks1	2	%88	%90
LBMSUVmaks2	1.4	%100	%80
LBMSUVmaks2	2.3	%88	%90
GlkSUVmaks1	2.8	%88	%85
GlkSUVmaks2	3	%88	%85
Er nod/med	1.15	%94	%80
Geç nod/med	1.85	%81	%95

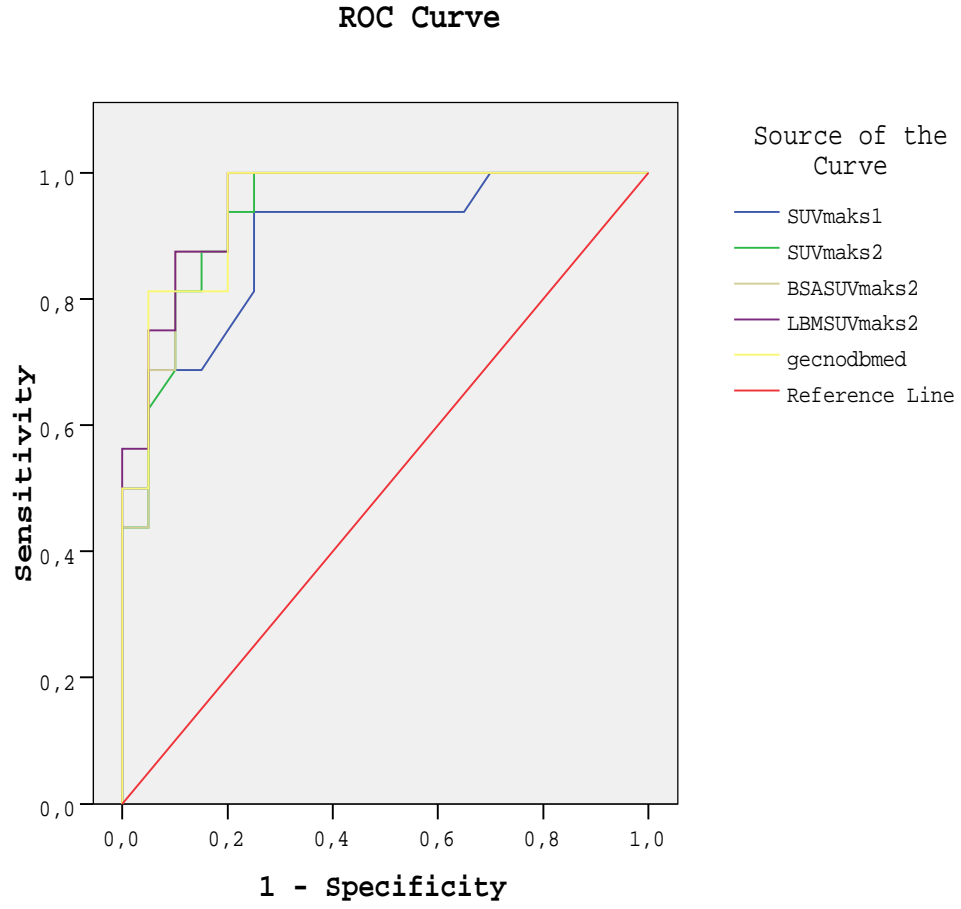
1= erken, 2= geç, SUVmaks=maksimum SUV, SUVort= ortalama SUV, BSA-SUV= BSA ile düzeltilmiş SUV, LBMSUV=LBM ile düzeltilmiş SUV, Glk-SUV= Glukoz ile düzeltilmiş SUV, nod/med=nodül/mediasten aktivitesi

Geleneksel olarak malign SPN tanısı için kullanılan SUVmaks 2.5 eşik değeri ve bizim çalışmamızda ROC analizinde en iyi AUC değerlerini ortaya çıkaran kesme değeri olan 3.05 eşik değeri için duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV ve doğruluk değerleri Tablo 18’de verilmiştir. SUV 2.5 ve 3.05 değerleri kıyaslandığında en yüksek duyarlılık geç SUV2.5 eşik değeri ile (%100) elde edilmiştir. En yüksek özgüllük (%85) ise geç SUVmaks 3.05 eşik değeri alındığında elde edilmiştir. Her iki kesim değerinde doğruluk oranları geç görüntüler ile erken görüntüler karşılaştırıldığında artmıştır. Erken görüntülerde en yüksek doğruluk değeri erken SUV 2.5 eşik değeri için saptanırken ancak geç görüntülerde her iki eşik noktası için doğruluk değerleri aynıdır.

Tablo 17. Benign ve malign ayrımında SUV değerleri için AUC değerleri  
(AUC=Area under the curve= Eğri altında kalan alan)

Test Değişkenleri	Alan	Std. Hata(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Upper Bound	Lower Bound
SUVmaks1	,892	,055	,000	,785	,999
SUVmaks2	,936	,039	,000	,860	1,012
SUVort1	,853	,062	,000	,732	,974
SUVort2	,903	,049	,000	,807	,999
Retansiyon	,753	,082	,010	,592	,914
BSASUVmaks1	,908	,054	,000	,803	1,013
BSASUVmaks2	,944	,036	,000	,873	1,015
BSASUVort1	,872	,059	,000	,755	,988
BSASUVort2	,922	,043	,000	,837	1,007
LBMSUVmaks1	,925	,050	,000	,827	1,023
LBMSUVmaks2	,953	,031	,000	,892	1,014
LBMSUVort1	,894	,056	,000	,784	1,004
LBMSUVort2	,939	,040	,000	,861	1,018
GlkSUVmaks1	,919	,045	,000	,830	1,008
GlkSUVmaks2	,938	,038	,000	,863	1,012
GlkSUVort1	,864	,059	,000	,748	,980
GlkSUVort2	,922	,042	,000	,839	1,004
Erken nod/med	,894	,054	,000	,787	1,000
Gec nod/med	,947	,034	,000	,879	1,014

1= erken, 2= geç, SUVmaks=maksimum SUV, SUVort= ortalama SUV, BSA-SUV= BSA ile düzeltilmiş SUV, LBMSUV=LBM ile düzeltilmiş SUV, Glk-SUV= Glukoz ile düzeltilmiş SUV, nod/med=nodül/mediasten aktivitesi



Şekil 1. SUVmaks1, SUVmaks2, BSASUVMaks2, LBMSUVMaks2 değerleri ve geç nod/med oranı için ROC analizi

Tablo 18. SUVmaks 2.5 ve SUVmaks 3.05 eşik değerleri ve %10 Rİ için duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV ve doğruluk değerleri

	Duyarlılık	Özgüllük	NPV	PPV	Doğruluk
SUV 2.5 Erken	% 94	% 75	% 94	% 75	% 83
SUV 2.5 Geç	% 100	% 75	% 100	% 75	% 86
SUV 3.05 Erken	% 75	% 80	% 80	% 75	% 78
SUV 3.05 Geç	% 88	% 85	% 89	% 82	% 86
%10 Rİ	%75	%60	%75	%60	%67

NPV=negative tahmin ettirici değer, PPV= pozitif tahmin ettirici değer, Rİ=retansiyon indeksi

Görüntüler 2 nükleer tıp uzmanı tarafından görsel olarak değerlendirildiğinde ilk yorumcu erken görüntülerde 20 adet benign nodülün 13'ünü (%65) benign, 5'ini (%25) şüpheli, 2'sini (%10) malign olarak yorumlarken; geç görüntülerde ise 16'sını (%80) benign, 4'ünü (%20) malign olarak yorumlamıştır. Aynı yorumcu 16 adet malign nodülün erken görüntülerde 1'ini (%6) benign, 4'ünü (%25) şüpheli ve 11'ini (%69) malign olarak yorumlarken; geç görüntülerde ise 1'ini (%6) şüpheli, 15'ini (%94) malign olarak yorumlamıştır.

İkinci yorumcu erken görüntülerde 20 adet benign nodülün 17'sini (%85) benign, 3'ünü (%15) şüpheli, olarak yorumlarken; geç görüntülerde ise aynı şekilde 17'sini (%85) benign ve 3'ünü (%15) şüpheli olarak yorumlamıştır. 16 adet malign nodülün erken görüntülerde 5'ini (%31.5) benign, 5'ini (%31.5) şüpheli ve 6'sını (37.5) malign olarak yorumlarken; geç görüntülerde ise 4'ünü (%25) benign, 3'ünü (%19) şüpheli ve 9'unu (%56) malign olarak yorumlamıştır.

Yorumcuların değerlendirmeleri, 1 ve 2 olanlar benign, 3,4 ve 5 olanlar ise malign olmak üzere iki farklı kategoride değerlendirilerek yorumculara ait tanısal parametreler hesaplanmıştır. İlk yorumcunun sonuçları analiz edildiğinde erken görüntülerde %94 duyarlılık, %65 özgüllük, %93 NPV, %68 PPV ve %78 doğruluk, geç görüntülerde ise %100 duyarlılık, %80 özgüllük, %100 NPV, %80 PPV ve %89 doğruluk oranları saptanmıştır. İkinci yorumcu erken görüntülerde %79 duyarlılık, %85 özgüllük, %85 NPV, %79 PPV ve %82 doğruluk, geç görüntülerde ise %75 duyarlılık, %85 özgüllük, %81 NPV, %80 PPV ve %81 doğruluk oranları ortaya çıkmıştır (Tablo 19).

Erken ve geç görüntüler arasında gözlemcilerin kendi içerisinde yorum sonuçları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Erken görüntülerde gözlemcilerin yorumları arasında anlamlı farklılık mevcut iken geç görüntülerde ise her iki gözlemci arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.063). Sonuç olarak geç görüntülerde gözlemciler arası değişkenlik azalmıştır.

Tablo 19. Erken ve geç görüntülerde 1. ve 2. yorumcunun görsel değerlendirmelerinin duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV ve doğruluk değerleri

	Duyarlılık	Özgüllük	NPV	PPV	Doğruluk
Yorumcu 1 ERKEN	% 94	% 65	% 93	% 68	% 78
Yorumcu 1 GEÇ	% 100	% 80	% 100	% 80	% 89
Yorumcu 2 ERKEN	% 79	% 85	% 85	% 79	% 82
Yorumcu 2 GEÇ	% 75	% 85	% 81	% 80	% 81

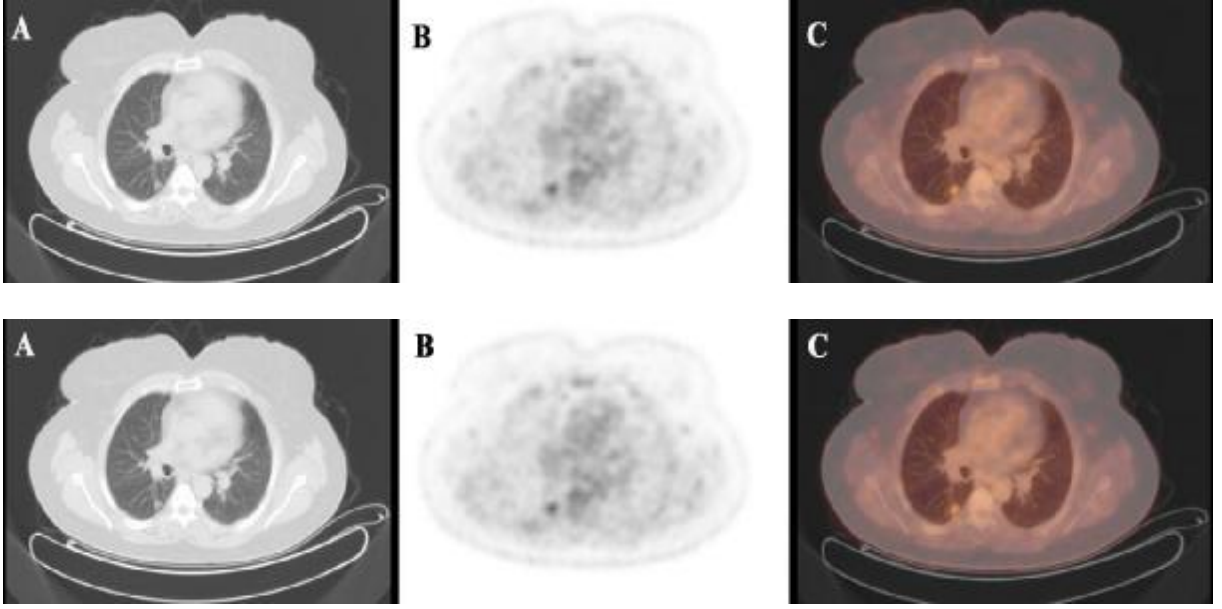
Benign grupta 35 yaşında kadın hastada her iki yorumcunun da erken dönemde şüpheli, geç dönemde benign olarak değerlendirdiği ve erken görüntüde SUVmaks. değeri 3.1 olan lenfoplazmositer inflamasyon içeren bir nodülde ise SUVmaks. 2'ye gerilemiştir (Şekil 2).

20 yıl önce meme kanseri öyküsü olan ve meme kanseri açısından tam tedavi olmuş olarak değerlendirilen 48 yaşında bir kadın hastada saptanan SPN için her iki yorumcu erken ve geç görüntüde malign olarak yorumlamış ve SUVmaks değeri erken görüntüde 4 iken geç görüntüde 5.3'e yükselmiştir (Şekil 3). Ancak yapılan cerrahi sonrası bu nodülün histopatolojik olarak çevresinde hafif düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonu olan benign fibrotik nodül olduğu bildirildi.

70 yaşında bronkoalveolar karsinom SPN hastasında ikinci yorumcu hem erken hem de geç görüntüde benign, ilk yorumcu ise erken görüntüde benign geç görüntüde şüpheli olarak yorumlamış ve SUVmaks değeri erken görüntüde 1.3'den 2.5'a yükselmiştir (Şekil 4).

İlk yorumcu tarafından erken dönemde şüpheli geç dönemde malign, ikinci yorumcu tarafından ise erken dönemde benign geç dönemde malign olarak yorumlanan karsinoid histopatolojiye sahip SPN hastasında SUVmaks.2.5'dan 2.8'e yükselmiştir (Şekil 5).

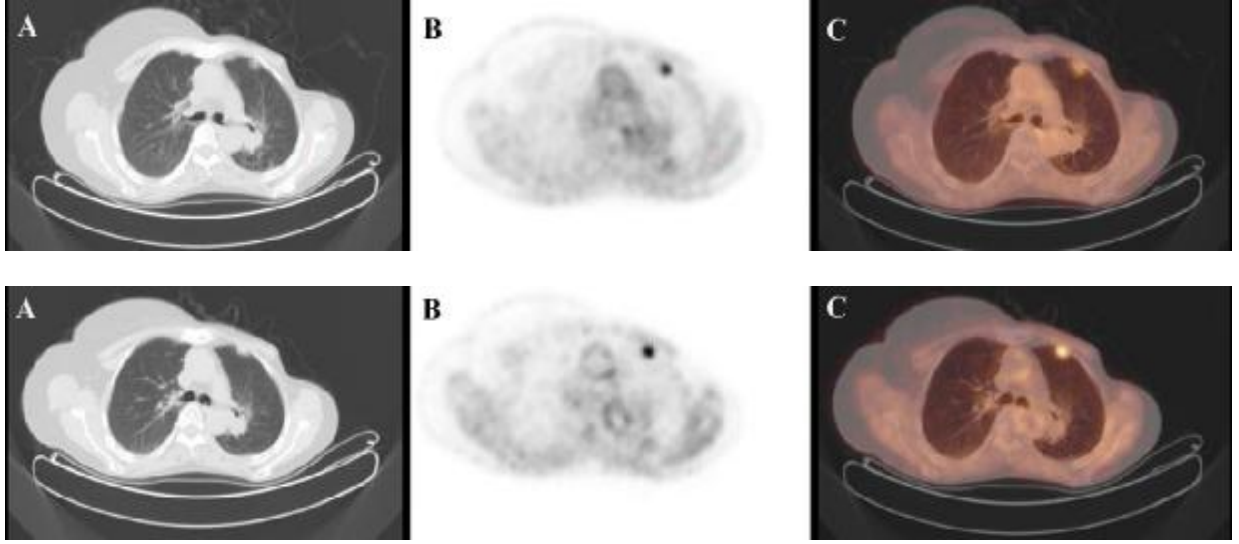




**Şekil 2. 55 yaş kadın hastaya ait PET/BT görüntüleri.**

**Erken görüntü SUVmaks.; 3.1 (üst sıra) ve 2. saat geç görüntü SUVmaks.; 2. (alt sıra)**

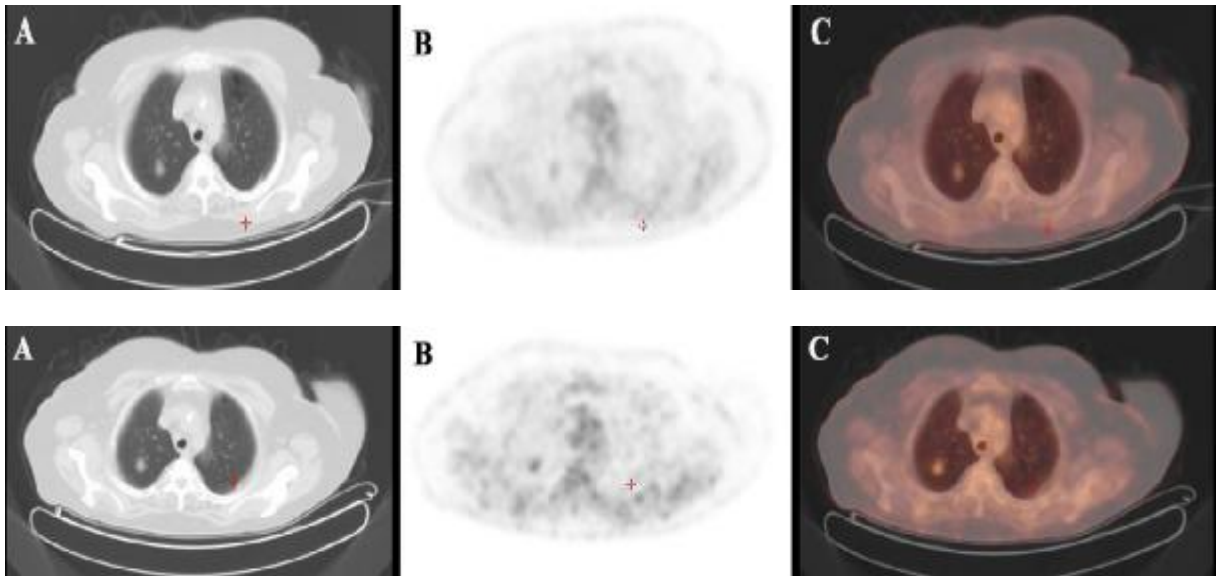
**A. BT B. BT ile atenüe edilmiş PET C. Füzyon PET/BT. Her iki yorumcu SPN'yi erken dönemde şüpheli ve geç dönemde benign olarak yorumladı.(Histopatoloji; yoğun lenfoplazmositer inflamasyon içeren fibrotik nodül)**



**Şekil 3. 48 yaş kadın hastaya ait PET/BT görüntüleri**

Erken görüntü SUVmaks.; 4.1 (üst sıra) ve 2. saat geç görüntü SUVmaks.; 5.3 (alt sıra).

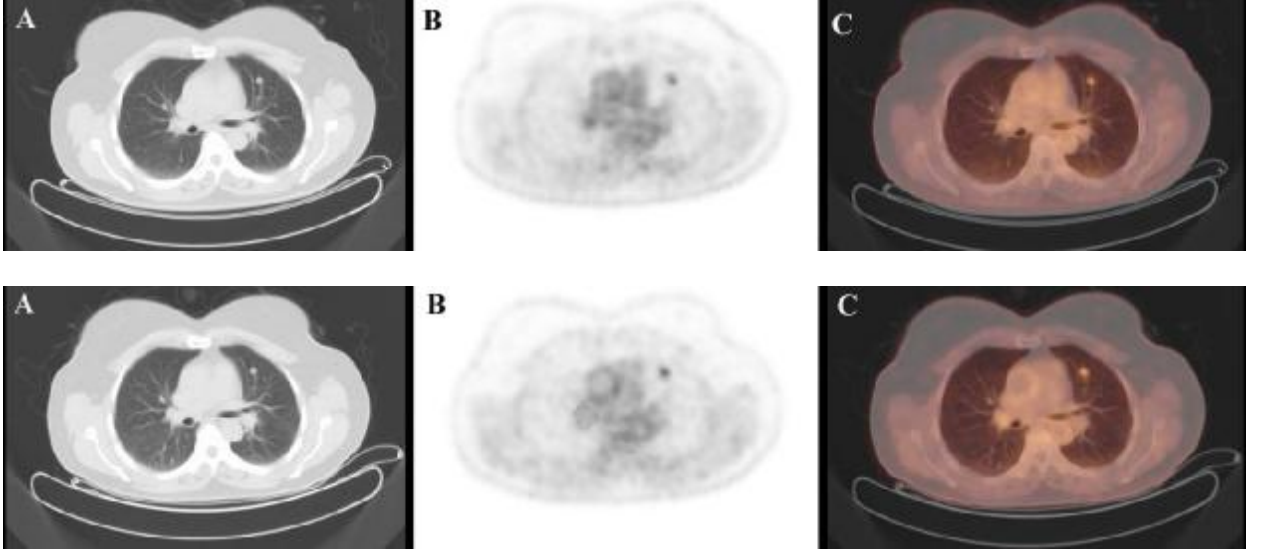
A. BT B. BT ile atenüe edilmiş PET C. Füzyon PET/BT. SPN, erken ve geç dönemde her iki yorumcu tarafından malign olarak değerlendirildi. [Histopatoloji; Benign fibrotik nodül (çevresinde hafif düzeyde MNH infiltrasyonu)].



**Şekil 4. 70 yaş kadın hastaya ait PET/BT görüntüleri.**

Erken görüntü SUVmaks.; 1.3 (üst sıra) ve 2. saat geç görüntü SUVmaks.; 2.5 (alt sıra)

A. BT B. BT ile atenüe edilmiş PET C. Füzyon PET/BT. SPN'yi ilk yorumcu erken görüntüde benign geç görüntüde şüpheli, ikinci yorumcu hem erken hem de geç görüntüde benign olarak yorumladı. (Histopatoloji; Sklerozan non müsinöz bronkiyalveoler karsinom )



**Şekil 5.** 53 yaş kadın hastaya ait PET/BT görüntüleri.

Erken görüntü SUVmaks.; 2.5 (üst sıra) ve 2. saat geç görüntü SUVmaks.; 2.8 (alt sıra)

BT B. BT ile atenüe edilmiş PET C. Füzyon PET/BT. SPN, ilk yorumcu tarafından erken dönemde şüpheli geç dönemde malign, ikinci yorumcu tarafından ise erken dönemde benign geç dönemde şüpheli olarak yorumlandı (Histopatoloji; Karsinoid )

## **9. TARTIŞMA**

Akciğer kanseri hastalarının %50'den fazlasında tanı anında uzak metastaz saptanmaktadır ve sadece hastaların %20-25'i lokalize ve potansiyel olarak rezeksiyon ile tedavi şansına sahip olmaktadır (96). ABD'de kanser ölümlerinde ilk sırada yer alması nedeni ile hastalığın erken evrede saptanması mortalitenin azaltılması açısından oldukça önemlidir (96).

SPN'de kanser insidansı, yaş, cinsiyet, nodül boyutu, sigara içimi, lokalizasyon, geçirilmiş kanser öyküsüne bağlı değişmekle birlikte, SPN nin malign olma olasılığı %5-70 oranında değişmektedir (1,6,16). Çalışma grubumuzda hastaların 16'sında (%45) malign, 20'sinde (%55) benign SPN saptandı. Çalışmamızda tüm hastaların yaş ortalaması 56 ( $\pm 12.6$ ), benign grupta yaş ortalaması 50 ( $\pm 11$ ) ve malign grupta ise 63 ( $\pm 11$ ) idi. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık mevcuttu ( $p < 0.05$ ). Bu bulgu literatürde bildirilen yaş ile birlikte malignite olasılığının artışı ile uyumludur (16).

Ayrıca üst loblarda saptanan nodüllerin malignite olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (36,37). Bu bulgu ile uyumlu olarak çalışma grubumuzda malign nodüllerin %75'i üst loblarda yerleşirken, benign nodüllerin %30'u üst lobda yerleşmiştir.

Malignite açısından diğer önemli bir kriter de nodülün boyutudur (15). Bizim çalışmamızda hem benign nodüllerin hem de malign nodüllerin ortalama boyutları 16 mm idi. Her iki grup arasında nodül boyutları açısından anlamlı farklılık mevcut değildi.

BT, SPN'ün benign ve malign ayrımında birinci basamak yöntem olarak sıklıkla kullanılır. SPN tanısında BT'nin %93-98'e varan oranlarda yüksek duyarlılık değerlerine sahip olduğu yani nodülün saptanmasında ve lokalizasyonunda başarılı olduğu gösterilmiş fakat nodülün karakterize edilmesinde düşük özgüllük (%31-58) değerleri bildirilmiştir (6,36,57,97). Kontrastlı BT ile yapılan çalışmalarda ise özgüllük değerlerinin %73'e kadar yükseldiği bildirilmiştir (57).

BT'de kalsifikasyon varlığı, kenar özellikleri, kavitasyon ve 2 yıldan uzun süredir nodül boyutunun stabil olması benign SPN'nin özellikleri arasındadır. Ancak tanımlanan bu BT kriterleri malign SPN'yi dışlamada yeterince özgül değildir (1). Ayrıca BT, PET ile kıyaslandığında gözlemciler arası ve gözlemci içi değişkenliğinin daha yüksek olması nedeni

ile yukardaki çalışmalarda tanımlanan özgüllük değerleri ancak görüntüleri değerlendiren radyoloji uzmanının klinik tecrübesine bağlı olarak elde edilebilir (98).

Bizim çalışmamızda düşük doz ve kontrastsız BT kullanılmıştır. Toraks radyolojisi alanında uzman radyolog tarafından görüntüler değerlendirildiğinde %88 duyarlılık, %50 özgüllük, %83 NPV, %58 PPV ve %67 doğruluk değerleri elde edilmiştir. Bu çalışmada da elde edilen duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri literatürde kontrastsız BT için bildirilen değerler ile uyumludur (6,97).

Ayrıca çalışmamızda iki nükleer tıp uzmanı yorumcunun benign, şüpheli ve malign olarak sınıflandırdığı nodüllerden şüpheli olarak değerlendirilenlerin BT bilgileri eşliğinde tekrar değerlendirmeleri istenmiştir. Yapılacak ikinci değerlendirme sonrasında iki nükleer tıp uzmanının nihai kararının BT sonucuna göre değişip değişmeyeceği veya yorumculara karar vermede yardımcı olup olmayacağı amaçlanmıştır. İlk yorumcunun dokuz ve ikinci yorumcunun ise altı adet şüpheli olarak yorumladığı nodüller BT bilgileri ile tekrar değerlendirme yapıldığında SPN'ün malign/ benign olarak ayrımında her iki yorumcudada karar değişikliğine yol açmamıştır. Sonuç olarak, nükleer tıp uzmanlarının nodülün karakteristik özelliklerinden daha ziyade F-18 FDG tutulumuna göre karar verdikleri açığa çıkmıştır.

Bizim çalışmamızda BT yorumunun nükleer tıp uzmanlarının karar vermesinde etkili olmadığı ortaya çıkmasına rağmen PET cihazına BT'nin eklenmesi tanısal değerlerde değişikliklere neden olduğu bildirilmektedir. Kim SK ve ark. tarafından yapılan SPN çalışmasında sadece tanısal BT ile %93 duyarlılık ve %31 özgüllük değerleri elde edilirken, sadece PET ile %69 duyarlılık ve %85 özgüllük değerleri bildirilmiştir. PET ile BT'nin kombine edilmesi sonucunda ise BT'nin duyarlılığının ve PET'nin özgüllüğünün sinerjistik etkisi ile duyarlılık %97, özgüllük %85 ve doğruluk %93'e yükselmiştir (6). Ancak bu çalışmada da BT için kontrast kullanılmamıştır. Biz çalışmamızda nükleer tıp anabilim dalına refere edilen yakın zamanlı tanısal BT çalışması olmayan hastaların varlığını göz önüne alarak PET/BT incelemesinde elde ettiğimiz BT nin tanıya katkısını değerlendirmek istedik.

F-18 FDG PET, SPN'ün karakterizasyonunda rutin klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. PET'in duyarlılık ve özgüllüğüne yönelik 2 adet meta analiz yayınlanmıştır. Bu meta analizlerin BT' nin entegre edilmediği çalışmalardan hazırlandığı dikkati

çekmektedir. Yapılan bu meta analizlerde F-18 FDG PET'in nodül karakterizasyonunda duyarlılığı %95-97 ve özgülüğü ise %78-82 olarak bildirilmiştir (19,57).

F-18 FDG PET/BT akciğerin periferal adenokarsinom, bronşioalveolar karsinoma gibi indolen malignansilerinde ve 1 cm'den küçük nodüllerde düşük F-18 FDG tutulumu nedeni ile yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (99). Zıt olarak, granümatöz lezyon, tüberküloz veya inflamatuvar durumlarda ise F-18 FDG tutulumun artmasından dolayı yanlış pozitif bulgular bildirilmektedir (67,100). Bunlar içerisinde nodül boyutunun 1 cm'den küçük olması (özellikle < 7 mm) PET/BT cihazının sınırlı çözünürlüğü ve parsiyel volüm etkisi nedeni lezyonda SUV değerinin düşük hesaplanması ile yöntemin tanısal doğruluğunu etkilediği bildirilmiştir (67,101). Değirmenci ve ark. tarafından yapılan SPN çalışmasında parsiyel volüm düzeltmesinin doğruluğu artırmadığı bildirilmiştir (60). Hickeson ve ark. ise küçük nodüllerde çözünürlüğün veya parsiyel volüm etkisinin düzeltilmesinde BT boyutunun kullanılmasının tanısal doğruluğu artırabileceğini göstermiştir (101). Çalışmamızda da bir cm'in altında bir adet nodül mevcut olması ve buna ek olarak yukarıda bahsedilen nedenlere dayalı olarak fantom çalışması ile parsiyel volüm düzeltmesine gerek duyulmamıştır.

Tümör dokusundaki en yüksek piksel aktivitesi (SUVmax), transaksyonel kesitteki ortalama SUV değeri (SUVmean) ve tüm tümör volümündeki ortalama aktivite (SUVvol) birçok değişik SUV değerleri hesaplanmaktadır. Daha önceleri, nodül boyutu, enjeksiyon zamanı, parsiyel volüm etkisi, atenüasyon düzeltmesi, rekonstrüksiyon metodu ve cihazın tipine göre parametreler, zemin aktivite sayımlarına bağlı gürültü, kan şekeri ve vücut ölçüsü gibi faktörlerin SUV'u etkilediği bildirilmiştir (59). SUV'u etkileyen vücut yüzey alanı, ortalama vücut ağırlığı ve kan şekeri gibi değerler için düzeltme faktörü uygulanabilmektedir. Değişik SUV metodlarının benign ve malign SPN'ü ayırtmada doğruluğu en yüksek olan metodun vücut yüzey alanı ile düzeltilmiş SUV maksimum (BSA-SUVmaks) olduğu bildirilmiştir (60).

Yanlış negatif ve yanlış pozitif PET bulgularını azaltarak yöntemin doğruluğunu artırmaya yönelik çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Bu yöntemlerde birisi de rutin görüntüleme zamanı olan 60. dakikaya ek olarak 120. dakikada ikinci bir görüntüleme yapmanın yani dual faz PET'in tanısal doğruluğa katkısının olup olmayacağıdır. Araştırmacıları geç dönemde çekim yapmaya yönelten sebeplardan birisi de FDG'nin hücresel düzeydeki tutulumu ile ilgilidir. Bilindiği gibi heksokinaz ve Glukoz-6-fosfataz FDG'nin hücre içi fosforilasyonunu ve defosforilasyonunu düzenler. FDG-6-fosfat, glukoz-6-

fosfataz tarafından fosforillendiğinde hücre içinde birikir. Tümörlerde artmış heksokinaz/Glukoz6-fosfataz oranı FDG-6-fosfat'ın akümülyasyonuna sebep olmaktadır (7). Buna karşılık normal dokularda ve kronik enflamasyonda görevli olan mononükleer hücrelerde glukoz-6-fosfataz ekspresyonunun daha fazla ve bu nedenle de göreceli olarak daha düşük heksokinaz/fosfataz oranına sahip oldukları gösterilmiştir (102). Sonuç olarak, FDG-6-fosfat benign hücrelerde daha hızlı defosforile olmaktadır. Benign ve malign hücrelerde zamanla meydana gelen FDG tutulum farkı FDG glukoz-6-fosfataz ve heksokinaz enzim seviyelerindeki bu farklılıktan kaynaklanmaktadır (103). Bu konuda klinik alanda yapılan ilk çalışmalardan birinde Hustinx ve ark. 21 baş boyun tümörü hastasında rekürrens değerlendirilmesinde dual faz PET/BT'nin katkısını incelemişlerdir (104). Malignite tanısında SUV artışı için eşik değer %10 olarak alındığında duyarlılık %80'den %100'e çıkarken, özgüllük ise %94'ten %89'a gerilemektedir. Zhuang ve ark. tarafından yapılan hayvan deneyinde enjeksiyondan 45 dakika ve 90 dakika sonra görüntüleme yapıldığında malign lezyonlarda FDG tutulumunda ortalama %18 ( $\pm 8$ ) artış, enflamatuvar lezyonlarda ise %17 ( $\pm 13$ ) azalma bildirilmiştir (7). Aynı çalışmanın klinik aşamasında ise malign lezyonları olan hastalarda benzer olarak FDG tutulumu artarken benign akciğer nodüllerinde azalma not edilmiştir. Matthies ve ark. ise SPN tanısında dual faz yöntemi (artış için eşik değer %10) ile duyarlılıkta (%80 den %100'e) artış elde etmiş ancak özgüllük (%94'den %89'a) değerlerinde azalma bildirmişlerdir (8). Xiu Y ve ark. ise sınırdaki SUV değerine sahip yani  $SUV < 2.5$  olan nodüllerde bu yöntemi kullanmıştır. 46 SPN'ün değerlendirildiği bu çalışmada Rİ %10 ve üzerinde artış olması malignite kriteri olarak alındığında en yüksek doğruluk değerleri elde edilmiştir (105). Sonuçta, dual faz PET'in sadece metabolik aktivite artışı sınırdaki olan nodüllerde kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte, Chen ve ark. ise erken görüntülerde SUV değeri 2.5'un altında olan nodüllerde tüberküloz endemik bölgelerde veya granülomatöz lezyon açısından yüksek riskli hastalarda dual faz PET'in yarar sağlamadığını bildirmiştir (103). Matthies ve ark. 38 SPN'yi (20 malign, 18 benign) değerlendirdikleri çalışmalarında çoğunluğunu adenokarsinomun oluşturduğu malign nodüllerde erken SUVmaks ortalama 3.6 ( $\pm 1.9$ ) ve geç SUVmaks ortalama 4.4 ( $\pm 1.9$ ) benign nodüllerde ise erken SUVmaks ortalama 1.1 ( $\pm 0.6$ ) ve geç SUVmaks ortalama 1.1 ( $\pm 0.7$ ) ve geç dönemde malign nodüllerde SUV değerinde %20 artış, benignlerde ise %4 azalma izlenmiştir. SUV değerini 2.5 aldıklarında erken görüntülerde %80 duyarlılık ve %94 özgüllük elde ederken, geç görüntülerde duyarlılık değişmezken özgüllük %89'a düşmüştür (8). Rİ %10 aldıklarında

%100 duyarlılık ve %89 özgüllük değerlerine ulaşmışlardır. Dual faz'ın en yüksek duyarlılık ve spesifiteye sahip olduğu sonucu elde etmişlerdir. 30 nodülün değerlendirildiği diğer bir çalışmada (nodül boyutları malign; ort 22 mm ve benign; 14 mm) malign nodüllerde SUVmaks değeri erken dönemde  $5.5 \pm 4$ , geç dönem  $7.9 \pm 6$  ve benignlerde erken  $2.1 \pm 0.6$ , geç dönemde ise  $2.3 \pm 1.1$  olarak ölçülmüştür (106). Malign nodüllerde ortalama %46 artarken benignlerde ise %2 azalma bildirilmiştir. 2.5 SUV eşik değeri için sırasıyla duyarlılık ve özgüllük değerleri erken görüntülerde %77 ve %91, geç dönemde %77 ve %66, Rİ %10 eşik değeri için %83 ve %67 olarak bildirilmiştir. Rİ en yüksek AUC değerine sahipti (0.85). Dual faz PET/BT'nin en duyarlı olduğunu ve erken SUVmaks 2.5'un ise en özgül metod olduğunu bildirmiştir. Alkhalwahed k. ve ark tarafından yapılan çalışmada 5 farklı malignite kriteri için sırasıyla duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri (1) erken dönem için % 65, 92 ve 85, (2) geç dönem SUV $\geq$ 2.5 için % 90, 80, 83, (3) SUV değerinde zamanla artış % 84, 95 ve 92, (4) zamanla SUV artışı veya değişim yok için % 92, 92 ve 92 ve (5) erken SUV  $\geq$  2.5 ve/veya SUV da artış veya değişiklik olmaması için % 95, 90 ve 91 bildirmiştir (107). Dual faz PET tanısal doğruluğu artırdığı sonucuna varılmıştır. Nunez ve ark. ise birinci ve üçüncü saatte çekim olarak yaptıkları çalışmalarında sensitivite ve doğruluk değerlerinde artış elde ederken özgüllük değerlerinde değişiklik bildirmemiştir (108). Xiu ve ark ise Rİ'ni %10 aldıklarında en yüksek doğruluğu elde etmişlerdir (105). SUV'un 2.5'un altında olduğu 15 benign ve 16 malign nodülün değerlendirildiği başka bir çalışmada ise (nodül boyutları malign; ort 18 mm ve benign; 17 mm) malign nodüllerde erken aşamada SUVmaks değeri  $1.9 \pm 0.9$ , geç  $2.4 \pm 1.5$  ve benign nodüllerde ise erken SUVmaks  $2.3 \pm 0.6$ , geç dönemde ise  $2.8 \pm 0.8$  olarak ölçülmüştür (103). Bununla birlikte, benign ve malign nodüller arasında SUVort, SUVmaks ve retansiyon indeksi değerlerine istatistiksel farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızda benign ve malign grupta nodüller arasında nodül boyutu, kilo, boy, açlık kan şekeri, BSA ve LBM değerleri arasında her iki grup arasında farklılık mevcut değildi. Bizim araştırmamızda ise malign nodüllerde erken SUVmaks 4 (1.3-38), geç SUVmaks 4.7 (2.5-48) ve benign nodüllerde ise erken SUVmaks 1.5 (0.5-4.1) , geç SUVmaks 1.55 (0.5-4.3) değerlerine sahipti. Her iki grup arasında tüm SUV değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu. Bizim çalışmamızda da SUV 2.5 eşik değeri için duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV ve doğruluk değerleri sırasıyla erken görüntülerde %94, %75, %94, %75 ve %83, geç dönemde %100, %75, %94, %100 ve %75 olarak bulunmuştur. SUV değeri 3.05 olarak



alındığında duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV ve doğruluk için sırasıyla %75, %80, %80, %75 ve %78, geç dönemde ise %88, %85, %89, %92 ve %86 değerleri elde edilmiştir.

Geçmiş çalışmalarda SUV 2.5 değeri için geç dönemde duyarlılık artarken özgüllük değerleri düşmüştür (8,106,107,108). SUV 2.5 eşik alındığında bazı çalışmalarda doğruluk değerlerinde de artış bildirilmiştir (105,107,108). Bizim çalışmamızda ise hem SUV 2.5 hem de 3.05 değeri için geç dönemde duyarlılık ve doğruluk değerleri artarken 2.5 değeri için özgüllük sabit kalmıştır. Geç dönemde her iki değer için doğruluk değerleri eşit iken erken dönemde SUV 2.5 değerinin doğruluğu daha yüksektir. Sonuçta geç SUV 2.5 değeri erken dönemi ile kıyaslandığında benzer spesifikite ile duyarlılık ve doğruluk değerlerinde artış sağlamıştır. Geç dönem SUV 3.05 değeri %88 duyarlılık ile beraber en yüksek özgüllük (%85) değerine sahiptir.

ROC analizi SUVmaks (AUC=0.89) ile SUVort'dan (AUC= 0.85) daha yüksek AUC değerleri açığa çıkmıştır. Geç SUVmaks (0.94) ise erken SUVmaks'tan (0.89) daha yüksek AUC değerine sahiptir. BSA, LBM ve Glukoz ile düzeltme faktörü uygulandığında ise AUC değerleri yüksekten düşüğe doğru sırasıyla geç LBM-SUVmaks (0.95), geç BSA-SUVmaks (0.94) ve geç Glk-SUVmaks (0.93) olarak hesaplanmıştır. Geç nod/med değeri de oldukça iyi bir AUC değerine sahiptir (0.94).

Düşük FDG tutulumu olan lezyonlarda dual faz PET'in limitasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada Rİ için %10 malignite kriteri olarak alındığında sırasıyla duyarlılık, özgüllük ve doğruluk %61, 58 ve 60 olarak bildirilmiştir (109). Bizim çalışmamızda benign grupta Rİ için ortanca (min-maks) değerleri %0 (-35-100) iken malign grupta %25 (-15-92) olarak gerçekleşmiştir. Rİ için görece düşük AUC (AUC=0.75) değeri elde edilmesi nedeni ile malignite için eşik bir değer belirlenememiştir. Ancak Rİ için %10 ve üzeri malignite kriteri olarak alındığında duyarlılık %75, özgüllük %60, NPV %75, %60 ve doğruluk %67 olarak hesaplanmıştır. Benign ve malign grup arasında Rİ değerleri arasında anlamlı farklılık ortaya çıktı (p=0.009).

Nunez ve ark çalışmasında malign grupta erken ve geç görüntüler arasında ve benign ve malignler arasında yüzde değişim açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bildirilmiştir (108). Çalışmamızda da bununla uyumlu olarak benign grupta erken ve geç SUV değerleri arasında anlamlı farklılık mevcut değil (p>0.05) iken malign grupta erken ve geç görüntüler arasında tüm SUVmaks, SUVort ve Rİ değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu (p<0.05). Adenokarsinom, karsinoid ve bronşioalveolar karsinomlarda yanlış

negatif sonuçlar elde edilebileceği bilinen bir literatür bilgisidir (65). Xiu Y. ve ark. dual faz PET/BT'nin bronkoalveolar ca tanısında anlamlı bir tanısal üstünlük sağlamadığını belirtmişlerdir (105). Ancak bizim çalışmamızda nodül boyutunun 19x18 mm olduğu bir non musinöz bronşioalveolar karsinomda SUV değeri yaklaşık %92 artarak 1.3 den 2.5'a yükselmiştir. Geç görüntü sayesinde yanlış negatif bulgu ortadan kaldırılmıştır.

Nomori ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise 1-3 cm arasında boyuta sahip nodüllerden zayıf FDG tutulumu izlenen 17 nodülün 15'inde (%88) histopatolojik olarak iyi ya da ılımlı derecede diferansiye adenokarsinom rapor etmişlerdir(110). Bununla birlikte, hasta grubumuzda sekiz adenokarsinomun hepsinde SUVmaks. değeri 2.5 veya üzerinde idi. Bu grupta 1 lezyonda SUV değeri %15 azalmış, birinde değişmemiş ve diğer altı lezyonda da (%3.3-55) SUV değerlerinde artış izlenmiştir. Bir adet karsinoid nodülde ise SUV değeri 2.5'dan 2.8'e çıkarak %12 artış göstermiştir.

Çalışmamızdaki dört benign lezyon 2.5 üzerinde SUVmaks. değerine sahipti. Geç çekimde bu nodüllerden birinde SUVmaks. değişmedi, ikisinde artış (%15-29) ve birinde de %35 azalma izlenmiştir. SUVmaks. değeri 1.5 olan bir lezyonun SUVmaks. değeri 3'e yükselerek %100 artış izlenmiştir. Bu lezyonun histopatolojisi bir tür granümatöz enflamasyon olan pnömokonyoz idi. Ancak benign nekrotizan granümatöz enflamasyonlu bir hastada SUVmaks. değeri %20 oranında azalmıştır (Erken SUVmaks. 1.5). Erken çekimde SUVmaks. değeri 3.1 olan lenfoplazmositer inflamasyon içeren bir nodülde ise beklentilerimiz ile uyumlu olarak SUVmaks. 2'ye gerilemiştir. Ayrıca çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu olan bir hastada SUV değeri 4.1 den 5.3'e yükselmiştir. Literatürde granümatöz lezyonlarda SUV değerlerinde artış bildirilmiştir (103,108). Granümatöz lezyonlarda geç dönemde artış bildirilmesine karşın, alkawaldeh ve ark.'nın enflamasyon, granülom, histoplazma, mikobakteriyel enfeksiyon ve sarkoidoz gibi granümatöz özellikte 57 adet FDG avid benign lezyonu içeren çalışmasında dual faz PET'in tanısal doğruluğu artırdığı belirtilmiştir (107).

Düşük FDG tutulumu olan nodüllerin SUV yönteminden ziyade nodülün akciğer veya beyin dokusuna oranlayarak değerlendirilebileceğini ve bunların sıklıkla adenokarsinom olduklarını bildirmiştir (110). Nunez ve ark. nodülün karşı akciğere oranı ( N:B) ile yaptıkları kantitatif analiz ile sırasıyla erken, geç ve değişim için [geç T:B-erken T:B)/erken T:B] (%83, 86 ve 84) doğruluk, (%92, 95 ve 97) duyarlılık ve (%25,33, 66) özgüllük değerleri bildirmiştir (108). Ancak bu çalışmada diğer kantitatif parametreler (SUVmaks 2.5) kullanılmamıştır.

Düşük FDG tutulumu olan nodüllerle ilgili yapılan diğer bir çalışmada erken görüntülerde SUVmaks. 2 eşik değeri için duyarlılık ve özgüllük %61 ve 94, geç görüntülerde %69 ve 94 N:B oranında; erken görüntülerde %77 ve 70 geç görüntüde %100 ve 70 değerleri elde edilmiştir. Sonuç olarak, N:B oranı duyarlılığı artırırken özgüllüğü düşürmüştür (111).

Dual faz yöntemi ile ilgili yapılan çalışmalarda nod/med oranı kullanılarak yapılan değerlendirmelere rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda benign ve malign grup arasında erken ve geç görüntülerde nod/med değerlerinde anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0.001$ ). ROC analizinde geç nod/med oranı SUVmaks değerlerine (LBM-SUVmaks2 hariç) göre daha yüksek AUC değerine sahipti (AUC=0.95). Duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla; erken Nod/med 1.15 eşik değeri için %94 ve %80, geç dönemde 1.05 için %100 ve 80 ve 1.85 için %81 ve 95 olarak bulunmuştur. Geç SUVmaks. 2.5 eşik değeri ile kıyaslandığında geç dönem nod/med oranının hayli yüksek özgüllük değerine sahip olduğu bulunmuştur.

SPN karakterizasyonunda kantitatif analizin PET/BT doğrulunu artırmadığı ve görsel değerlendirmenin yeterli olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada dual faz yönteminde kantitatif analiz yöntemi ile görsel değerlendirme ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılık ve doğruluk değeri ve benzer özgüllük değerleri elde edilmiştir. Aynı çalışmada vizüel değerlendirmede geç görüntüler için erken görüntülerden daha yüksek duyarlılık ve doğruluk değerleri bildirilmiştir (108). SUV tutulumunun düşük olduğu diğer bir çalışmada ise görsel ve kantitatif yöntem eşit tanısal performansına sahiptir (111). Alkhalwaldeh v ark. yaptıkları dual faz ile ilgili SPN çalışmada ise diğer kantitatif parametrelere göre en düşük spesifite ve doğruluk değerleri elde edilmiştir (107).

Bizim çalışmamızda ise erken ve geç dönemde ilk yorumcu kantitatif yöntem (malignite kriteri olarak SUVmaks. 2.5 eşik değeri alındığında) ile eşit duyarlılık değerlerine sahipti. Erken dönemde kantitatif yöntem daha özgül iken geç dönemde yorumcu 1'in özgüllüğü daha yüksek olarak bulunmuştur. En yüksek doğruluk ilk yorumcunun geç değerlendirmesinde elde edilmiştir. İkinci yorumcunun erken ve geç değerlendirme sonuçları erken ve geç kantitatif değerler ile karşılaştırıldığında daha yüksek özgüllüğe sahip olmasına karşın kantitatif yöntemle göre düşük duyarlılık değeri açığa çıkmıştır.. İkinci yorumcunun doğruluk değeri ise (erken ve geç %81-82) erken ve geç dönem arasında kendi içerisinde belirgin değişiklik göstermemiş ancak kantitatif yöntemle göre daha düşük olarak

bulunmuştur. Sonuç olarak, geç görüntü ile ikinci yorumcunun tanısal değerlerinde belirgin değişiklik olmamasına karşın ilk yorumcunun tanısal değerlerinde artış elde edilmiştir.

Aslında geç dönemde ilk yorumcunun görsel değerlendirmesinde meydana gelen tanısal doğruluk artışı nod/med oranının artışı ile ilgili olabilir. Her iki grupta da mediasten aktiviteleri azalmıştır. Ayrıca benign grupta nodül aktiviteleri erken ve geç görüntü arasında stabil iken malign grupta artış anlamlı olarak farklı bulundu ( $p<0.05$ ). Ancak, gözlemciler arasında görsel değerlendirmedeki bu farklılık kantitatif yöntemin gözlemciden bağımsız olması ve tekrar edilebilirliği yüksek olduğu için kullanılmasını gerektiğini savunanları desteklemektedir (63,64).

Çalışmamızda yorumcuların sonuçları benign ve malign olmak üzere iki kategoriye ayrıldığında; her iki yorumcunun erken ve geç dönemleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Erken dönemde görsel değerlendirmede yorumcular arasında anlamlı farklılık mevcut iken geç dönemde ise yorumcular arasında anlamlı farklılık açığa çıkmamıştır. Yapılan bir çalışmada dual faz PET/BT’de gözlemciler arasında mükemmel derecede uyum bildirilmiştir (111). Ancak bu çalışmada erken ve geç dönem arası uyum ayrı ayrı değerlendirilmemiştir. Diğer bir çalışmada ise erken, geç ve görüntüler arasındaki değişim arasında gözlemciler arası mükemmel derecede uyum varlığı belirtilmiştir (108). Gözlemciler arası farklılık değerlendirilmesi ve erken ve geç dönem arasındaki değişim için hasta ve gözlemci sayısının yüksek olduğu gruplarda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardır. Çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile ve hastanemiz üçüncü basamak sağlık merkezi olması nedeni dış merkezli bazı görüntülere ulaşamaması nedeni PET/BT bulguları kontrastlı BT ile karşılaştırılamamıştır. Benign hasta grubunda 12 hastadan histopatolojik sonuçlar elde edilememiştir. Bunlardan histopatoloji elde edilmemesinin bir nedeni klinik, radyolojik ve PET bulgularının malignite açısından düşük riskli olmasıdır. Bununla birlikte, bu hastaların sekizinde bir yıllık ve ikisinde iki yıllık takipleri yapılmıştır. Ancak klinikte yavaş gelişen maligniteler nedeni ile bu nodülleri benign kabul etmek için 2 yıllık genel kabul görmüştür. Çalışmamız retrospektif olması nedeni bu çalışmaya dahil edilen hastalar malignite açısından yüksek olasılığa sahip hastalar içerisinden seçilmiştir. Çünkü hastalar PET/BT’ye genellikle malignite açısından klinik ve radyolojik olarak şüphelenildiğinde yönlendirilmektedir.

## **10. SONUÇ**

Bu çalışma, dual faz PET/BT'nin SPN'lerin natürünün belirlenmesinde tanısal doğruluğu artırdığını, gözlemciler arası yorum farklılığını azalttığını, gözlemcilerin düşük doz ve kontrastsız BT'de tanımlanan SPN'lerin karakteristik bulgularından haberdar olmalarının yorumlarını etkilemediğini göstermektedir. Vücut ağırlığına göre hesaplanan SUVmaks, uygulanımı kolay, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği yüksek bir semikanitatif parametre olarak kullanılabilir. Vücut kütle alanına, vücut yüzey alanına ve kan şekeri düzeyine göre düzeltilmiş SUV değerleri tanısal anlamda rutinde kullanılan vücut ağırlığına göre hesaplanan SUV değerlerinden üstün bulunmamıştır. SUVmaks 2.5 erken ve SUVmaks 3.05 geç değerlendirmede SPN için tanısal anlamda yüksek ayırıcı güce sahip eşikdeğerleri olarak kullanılabilir. Retansiyon indeksi için tanısal yüksek ayırıcı güce sahip bir eşik değeri bulunamamakla birlikte retansiyon indeksi artıkça nodülün malign olma potansiyelinin arttığı ifade edilebilir.

## **11.KAYNAKLAR**

1. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice: the solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med.* 2003; 348:2535–2542.
2. Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. *Dis Mon.* 1991; 37: 271-318.
3. Tang AW, Moss HA, Robertson RJ. The solitary pulmonary nodule. *Eur J Radiol.* 2003; 45:69–77.
4. Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, Patz EF, et al. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med.* 1994; 35(11):1771-6.
5. Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Maki M, et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med.* 2006; 47:426–431.
6. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med.* 2007; Feb;48(2):214-20.
7. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES et al. Dual-time point 18FFDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med.* 2001; 42:1412–1417.
8. Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A. Dual-time point 18F FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med.* 2002; 43:871–875.
9. Winer-Muram HT, The Solitary Pulmonary Nodule . *Radiology.* 2006 Vol.239 No.1, s:34-49.
10. Ost D, Fein AM. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *American Journal of Critical Care Medicine.* 2000; Vol.162 , s: 782-78754.
11. Gribetz AR, Damsker, B, Bottone, EJ, et al. Solitary pulmonary nodules due to nontuberculous mycobacterial infection. *Am J Med.* 1981; 70:39.
12. Gjevre JA, Myers JL, Prakash UB. Pulmonary hamartomas. *Mayo Clin Proc.* 1996; 71:14–20.
13. Rubins JB, Rubins HB. Temporal trends in the prevalence of malignancy in resected pulmonary lesions. *Chest.* 1996; 109: 100-103.
14. Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. *Postgrad Med.* 1997; 101: 145-50.

15. Wahidi, MM, Govert, JA, Goudar, RK, Gould MK, et al Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? An ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest*. 2007;132,94S-107S
16. Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis Part I. *Theory Radiol*. 1993;186:405-/13.
17. Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, Yoo HH, et al. Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients. *Radiology*. 1999; 213:277–282.
18. Libby DM, Henschke CI, Yankelevitz DF. The solitary pulmonary nodule: Update. *Am J Med*. 1995; 99: 491-496.
19. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):108S-130S.
20. Quint LE, Park CH, Iannettoni MD. Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms. *Radiology*. 2000; 217: 257-261.
21. Muhm JR, Brown LR, Crowe JK. Use of computed tomography in the detection of pulmonary nodules. *Mayo Clin Proc*. 1977; 52: 345-348.
22. Schaner EG, Chang AE, Doppman JL, Conkle DM, et al. Comparison of computed and conventional whole lung tomography in detecting pulmonary nodules: A prospective radiologic-pathologic study. *Am J Roentgenol*. 1978; 131: 51-54.
23. Higgins G, Shields T. The solitary pulmonary nodule. *Archives of Surgery* 1975; 110: 570-575.
24. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics*. 2000;20(1):43-/58.
25. Khouri NF, Meziane MA, Zerhouni EA. The solitary pulmonary nodule; Assessment, diagnosis, and management. *Chest*. 1987; 128-133.
26. Ersoy A. Soliter Pulmoner nodüle yaklaşım. Uzmanlık tezi,Samsun Göğüs hast. AD. Samsun, 2010.
27. Leef JL, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am*. 2002; 40: 123-43.
28. Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL. Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. *Radiology*. 1995; 194: 393-398.

29. Shaham D, Guralnik L. The solitary pulmonary nodule radiologic considerations. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000; 21 : 97-115.
30. Zwirowich CV, Vedal S, Miller RR, Muller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 1991;179:469–476.
31. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, Fishman EK, et al. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology*. 1986;160(2):307–312.
32. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, Naidich DP, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology*. 1986;160(2):319–327.
33. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999;354:99–105.
34. Hanley KS, Rubins JB. Classifying solitary pulmonary nodules. New imaging methods to distinguish malignant, benign lesions. *Postgrad Med* 2003; 114: 29-35.
35. Garland LH. Bronchial carcinomas: lobar distribution of lesions in 250 cases. *Calif Med* 1961; 94:7–8.
36. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology*. 2000;214:73–80.
37. Winer-Muram HT, Jennings SG, Tarver RD, Aisen AM, et al. Volumetric growth rate of stage I lung cancer prior to treatment: serial CT scanning. *Radiology*. 2002;223:798–805.
38. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med*. 1997;157:849–855.
39. Quinn D, Gianlupi A, Broste S. The changing radiographic presentation of bronchogenic carcinoma with reference to cell types. *Chest*. 1996;110:1474–1479.
40. Berger WG, Erly WK, Krupinski EA, Standen JR, et al. The solitary pulmonary nodule on chest radiography: can we really tell if the nodule is calcified? *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176:201–204.
41. Grewal RG, Austin JH. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18:867–871.
42. Mahoney MC, Shipley RT, Corcoran HL, Dickson BA. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;154:255–258.
43. Muram TM, Aisen A. Fatty metastatic lesions in 2 patients with renal clear-cell carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27: 869–870.



44. Kui M, Templeton PA, White CS, Cai ZL, et al. Evaluation of the air bronchogram sign on CT in solitary pulmonary lesions. *J Comput Assist Tomogr.* 1996;20: 983–986.
45. Theros EG. 1976 Caldwell Lecture: Varying manifestations of peripheral pulmonary neoplasms: a radiologypathologic correlative survey. *AJR Am J Roentgenol.* 1977;128:893–914.
46. Woodring JH, Fried AM, Chaung VP. Solitary cavities of the lung: diagnostic implications of cavity wall thickness. *AJR Am J Roentgenol.* 1980;135:1269–1271.
47. Woodring JH, Fried AM. Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung: a follow up study. *AJR Am J Roentgenol.* 1983;140:473–474.
48. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part solid and non-solid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:1053–1057.
49. Li F, Sone S, Abe H, MacMahon H, et al. Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin section CT findings. *Radiology.* 2004; 233:793–798.
50. Libby DM, Smith JP, Altorki NK, Pasmantier MW, et al. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest.* 2004;125:1522–1529.
51. Seemann MD, Seeman O, Luboldt W, et al. Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer.* 2000;29:105-24.
52. Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, Weaver AL, et al. Lung nodule enhancement at CT: prospective findings. *Radiology.* 1996;201:447–455.
53. Zhang M, Kono M. Solitary pulmonary nodules: evaluation of blood flow patterns with dynamic CT. *Radiology.* 1997;205:471–478.
54. Yamashita K, Matsunobe S, Tsuda T, Nemoto T, et al. Intratumoral necrosis of lung carcinoma: a potential diagnostic pitfall in incremental dynamic computed tomography analysis of solitary pulmonary nodules? *J Thorac Imaging.* 1997;12(3):181–187.
55. Yamashita K, Matsunobe S, Tsuda T, Nemoto T, et al. Solitary pulmonary nodule: preliminary study of evaluation with incremental dynamic CT. *Radiology.* 1995;194:399–405.
56. Awaya H, Matsumoto T, Honjo K, Miura G, et al. A preliminary study of discrimination among the components of small pulmonary nodules by MR imaging: correlation between MR images and histologic appearance. *Radiat Med.* 2000; 18:29–38.

57. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary Pulmonary Nodules: Meta-analytic Comparison of Cross-sectional Imaging Modalities for Diagnosis of Malignancy. *Radiology*. March 2008; Volume 246: Number 3.
58. Schaefer JF, Vollmar J, Schick F et al . Solitary pulmonary nodules: dynamic contrast enhanced MR imaging perfusion differences in malignant and benign lesions. *Radiology*. 2004; 232:544–553.
59. Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med*. 2004 Sep;45(9):1431-4.
60. Degirmenci B, Wilson D, Laymon CM, Becker C, et al. Standardized uptake value-based evaluations of solitary pulmonary nodules using F-18 fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography. *Nucl Med Commun*. 2008 Jul;29(7):614-22.
61. Erdi YE, Nehmeh SA, Pan T, Pevsner A, et al. The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET-measured SUVs. *J Nucl Med*. 2004 Aug;45(8):1287-92.
62. Grgic A, Yüksel Y, Gröschel A, Schäfers HJ, et al. Risk stratification of solitary pulmonary nodules by means of PET using (18)F-fluorodeoxyglucose and SUV quantification, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun; 37(6):1087-94. Epub 2010 Feb 6.
63. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1:11S–20.
64. Nahmias C, Wahl LM. Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by 18F-FDG PET in malignant tumors. *J Nucl Med*. 2008;49:1804–8.
65. Detterbeck F, Fallen S, Rivera M, Halle JS, et al. Seeking a home for PET , part 2: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer . *Chest*. 2004; 125: 2300-2308.
66. Chang CY, Tzao C, Lee SC, Cheng CY, et al, Incremental value of integrated FDG-PET/CT in evaluating indeterminate solitary pulmonary nodule for malignancy. *Mol Imaging Biol*. 2010 Apr;12(2):204-9. Epub 2009 Jun 20.
67. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, Comans EF, et al. The performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:1231–6.
68. Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, Madar I, et al. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of NSCLC. *J Nucl Med*. 1996; 37: 1428-1436.

69. Goldsmith SJ, Kostakoglu L. Nuclear medicine imaging of lung cancer. *Radiol Clin North Am.* 2000;38:511–524.
70. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of solitary pulmonary nodules: a decision analysis based on reimbursement in Germany. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27: 1441-1456.
71. Ziessman H, O'Malley J. *Nuclear Medicine The Requisites in Radiology.* Third edition. 2006; 279-283, 302-346.
72. Grewal RK, Dadparvar S, Yu JQ, Babaria CJ, et al. Efficacy of Tc-99m depreotide scintigraphy in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Cancer J.* 2002 Sep-Oct;8(5):400-4.
73. Lister-James J, McBride WJ, Moyer BR et al. A structure-activity relationship study of somatostatin receptor binding peptides radio labelled with Tc- 99m. *J Nucl Med.* 1994;35:257.
74. Halley A, Hugentobler A, Icard P, Porret E, et al. Efficiency of 18F-FDG and 99mTc-depreotide SPECT in the diagnosis of malignancy of solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Sep;32(9):1026-32. Epub 2005 May 5.
75. Itoh K, Takekawa H, Tsukamoto E, Nagao K, et al. Single photon emission computed tomography using 201Tl chloride in pulmonary nodules: comparison with 67Ga citrate and 99mTc-labeled hexamethylpropyleneamine-oxime. *Ann Nucl Med.* 1992 Nov;6(4):253-60.
76. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T, Seki H, et al. Comparison of (18F) FDG PET and 201 Tl SPECT in evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med.* 2001; 42: 1489-96.
77. Schwarz CD, Lenglinger F, Eckmayr J, et al. VATS (Video-assisted thoracic surgery) of undefined pulmonary nodules: preoperative evaluation of videoendoscopic resectability. *Chest.* 1994; 106: 1570-1574.
78. Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT-preliminary experience. *Radiology.* 1999; 212: 561-566.
79. Yaman M, Koşar F, Çıkrıkçıoğlu S. Soliter Pulmoner nodüle yaklaşım. In : Akkoçlu A, Öztürk C, eds. *Akciğer Kanseri: Multidisipliner yaklaşım.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 1999; 59-63.
80. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, Sharafkaneh A, et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest.* 2000; 117 :1049-54.

81. Calhoun P, Feldman PS, Armstrong P, Black WC, et al. The clinical outcome of needle aspirations of the lung when cancer is not diagnosed. *Ann Thorac Surg.* 1986; 41: 592-596.
82. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Higashino T, et al. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small (< or = 20 mm) solitary pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 180: 1665-1669.
83. Deb J, Saha R, Chaudhury T, Chaudhury L, et al. Transthoracic cutting needle biopsy: a valuable diagnostic procedure. *J Indian Med Assoc.* 2008; 106: 243-244.
84. Jimenez MF. The Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. Prospective study on video-assisted thoracoscopic surgery in the resection of pulmonary nodules: 209 cases from the Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 19: 562-569.
85. Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, Mezzetti M. Videothoracoscopy versus thoracotomy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59: 868-871.
86. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax.* 2001;56:89–108.
87. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2005 Nov;237(2):395-400.
88. Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve klinik uygulamaları. 1. basım. 2008; s 95-100.
89. Humm JL, Rosenfeld A, Del Guerra A. From PET Detectors to PET Scanners. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30: 1574-97.
90. <http://www.monrol.com.tr/urun.asp?ProductID=1.2011-05-20>.  
[www.webcitation.org/5wUOSDeMf](http://www.webcitation.org/5wUOSDeMf)
91. Weber G. Biochemical Strategy of cancer and the design of chemotherapy. GHA Clowes Memorial Lecture *Cancer Res.* 1983; 43: 3466-92.
92. Delbeke D. Oncological application of FDG-PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med.* 1999; 40: 591- 603.
93. Özgüven MA, Öztürk E, Günalp B, et al. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel Prensipler ve Klinik uygulamalar, GATA Basımevi, Ankara, 2004.
94. Kılbas Z. Kolorektal Kanserli Olgularda FDG-PET'in Preoperatif hasta Yönetimine Katkısı. Uzmanlık Tezi, GATA Genel Cerrahi AD. Ankara, 2006.

95. Wahl RL, Jacene H. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumours. *J Nucl Med.* 2009; 50: 122-150.
96. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:7-33.
97. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology.* 2003;226:756–761.
98. Fletcher JW, Kymes SM, Gould M, Alazraki N, et al. A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. *J Nucl Med.* 2008 Feb;49(2):179-85. Epub 2008 Jan 16.
99. Yap CS, Schiepers C, Fishbein MC, Phelps ME, et al. FDG-PET imaging in lung cancer: how sensitive is it for bronchioloalveolar carcinoma?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Sep;29(9):1166-73. Epub 2002 Jun 4.
100. Herder GJ, Van Tinteren H, Comans EF, Hoekstra OS, et al. Prospective use of serial questionnaires to evaluate the therapeutic efficacy of 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in suspected lung cancer. *Thorax* 2003;58:47–51.
101. Hickeson M, Yun M, Matthies A, Zhuang H, et al. Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Dec;29(12):1639-47.
102. Suzuki S, Toyota T, Suzuki H, Goto Y. Partial purification from human mononuclear cells and placental plasma membranes of an insulin mediator which stimulates pyruvate dehydrogenase and suppresses glucose-6-phosphatase. *Arch Biochem Biophys.* 1984 Dec;235(2):418-26.
103. Chen CJ, Lee BF, Yao WJ, Cheng L, et al. Dual-phase 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Aug;191(2):475-9.
104. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Rosenthal DI, et al. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:1345–1348.
105. Xiu Y, Bhutani C, Thiruvengatasamy D, Yu JQ, et al. Dual time point FDG PET imaging in the evaluation of pulmonary nodules with minimally increased metabolic activity. *Clinical Nuclear Medicine* 2007. Vol. 32, s:101-105.

106. Schillaci O, Travascio L, Bolacchi F, Calabria F, et al. Accuracy of early and delayed FDG PET-CT and of contrast-enhanced CT in the evaluation of lung nodules: a preliminary study on 30 patients. *Radiol Med.* 2009 Sep;114(6):890-906.
107. Alkhaldeh K, Bural G, Kumar R, Alavi A, et al. Impact of dual time point F- 18 FDG PET imaging and partial volume correction in the assessment of solitary pulmonary nodules. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2007; Vol.23 s: 191-203.
108. Nunez R, Kalapparabath A, Varela J. Improvement in sensitivity with delayed imaging of pulmonary lesions with FDG PET. *Rev Esp Med Nucl.* 2007; Vol. 26, s: 196-20.
109. Cloran FJ, Banks KP, Song WS, Kim Y, et al. Limitations of dual time point PET in the assessment of lung nodules with low FDG avidity. *Lung Cancer.* 2010 ; Apr;68(1):66-71.
110. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, et al. Visual and semiquantitative analyses for F-18 FDG PET scanning in pulmonary nodules 1 cm to 3 cm in size , *Annals of Thoracic Surgery* 2005,Vol. 79, s:984-989.
111. Kim IJ, Kim SJ, Kim YS, Lee TH, et al. Characterization of pulmonary lesions with low F-18 FDG uptake using double phase F-18 FDG PET/CT: comparison of visual and quantitative analyses. *Neoplasma.* 2009;56(1):33-9.

**EK-1:**

“Soliter Pulmoner Nodül değerlendirmesinde Dual Faz PET/BT’nin yeri” isimli alışma Dokuz Eylöl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından 22.09.2010 tarih ve 144-İO protokol numaralı 2010/12-49 nolu karar ile etik kurul onay almıştır.