

## Soliter pulmoner nodüle yaklaşım

### Approach to solitary pulmonary nodules

Zafer Kartaloğlu

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Soliter pulmoner nodül, radyolojik olarak çapı 3 cm'den küçük, parenkim içindeki akciğer lezyonu şeklinde tanımlanmaktadır. Soliter pulmoner nodülün değerlendirilmesindeki hedef, noninvaziv yoldan ve mümkün olduğunca doğru şekilde malign lezyonları benign olanlardan ayırmaktır. Malignite beklentisi yüksek olan hastalarda cerrahi girişim tercih edilir. Bu yazıda soliter pulmoner nodüle yaklaşım tartışılmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Koin lezyon, pulmoner/tanı/radyografi; tanı, ayırıcı; akciğer neoplazileri/tanı.

Eski adı 'coin lezyon' olan soliter pulmoner nodül (SPN), akciğer parenkimi içerisinde çevresi normal akciğer dokusu ile sarılı, 3 cm'den küçük, tek, yuvarlak veya oval görünümlü, grafide lokal dansite veya opasite artışı ile kendini gösteren lezyonlara verilen isimdir. Atelektazi, lenf adenopati veya plörezinin bu lezyona eşlik etmemesi gerekmektedir. Lezyon 3 cm'den büyük ise kitle olarak tanımlanır ve bu lezyonların malignite olasılığı yüksektir.<sup>[1]</sup>

Çekilen her 500 akciğer grafisinden birinde SPN'ye rastlama olasılığının %0.2 olduğu ve ABD'de yılda 150 000 olguda SPN saptandığı bildirilmiştir.<sup>[1-4]</sup> Bilgisayarlı tomografinin (BT) yaygın olarak kullanılması ile bu sayıların daha da artacağı tahmin edilmektedir. Özellikle kanser tarama çalışmaları sırasında düşük radyasyonlu BT ile yapılan taramalar SPN yakalama oranını yükseltecektir.<sup>[2]</sup>

Soliter pulmoner nodül saptandığında lezyonun benign-malign ayrımının yapılması gerekir. Böyle bir nodülün %40-60 oranında malign olma olasılığı vardır.<sup>[3]</sup> Erken evrede saptanan ve rezeke edilen akciğer kanserli olgularda beş yıllık sağkalımın yüksek olduğu bilinmektedir.

### ETYOLOJİ

Soliter pulmoner nodül etyolojisinde rol alan hastalıkları benign ve malign hastalıklar olmak üzere iki

A solitary pulmonary nodule is radiologically defined as an intraparenchymal lung lesion that is smaller than 3 cm in diameter. The goal of the evaluation of solitary pulmonary nodules is to differentiate benign from malignant lesions noninvasively and as accurately as possible. In patients with a high probability of malignancy, surgery is the preferred strategy. In this paper, the approach to solitary pulmonary nodules is reviewed.

**Key words:** Coin lesion, pulmonary/diagnosis/radiography; diagnosis, differential; lung neoplasms/diagnosis.

başlık altında toplamak mümkündür. Genelde benign nedenlere daha fazla rastlandığı bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> Ancak, özellikle rezeksiyon verilerinin sunulduğu yeni çalışmalarda malignite oranının yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>[5]</sup> Tablo 1'de SPN nedenleri toplu olarak görülmektedir. Benign lezyonlarda çoğunluğu infeksiyöz nedenler oluşturmaktadır. Genel görüş, "aksi ispat edilmedikçe SPN'ler malign gibi düşünülmalıdır" şeklindedir.<sup>[1]</sup>

### SOLİTER PULMONER NODÜLE GENEL YAKLAŞIM

Soliter pulmoner nodüller çoğu zaman akciğer grafileri ve BT'lerde tesadüfen saptanmaktadır. Böyle bir nodülde en ideal yaklaşım, benign nodül ise gereksiz rezeksiyondan kaçınmak, malign nodülün de kısa sürede rezeksiyonunu sağlamaktır. Amaç en az invaziv yöntemler ile bu ayrımı yapabilmektir. İlk olarak hastanın klinik ve radyolojik değerlendirmesi yapılmalı, varsa hastanın geçmiş dönemlere ait grafi veya BT'leri incelenmelidir.

### Klinik değerlendirme

Hastanın yaşı ve altta yatan risk faktörleri önemlidir ve yaşla beraber malignite olasılığı artmaktadır. Örneğin, 35-39 yaş aralığında malignite olasılığı %3 iken, 60 yaş ve üstünde %50'nin üzerindedir. Gençlerde SPN etyolojisine yönelik olarak GATA'da yapılan çalışmanın sonuçları Tablo 2'de görülmektedir.<sup>[6]</sup> Ancak,

Geliş tarihi: 27 Mart 2008 Kabul tarihi: 6 Haziran 2008

Yazışma adresi: Dr. Zafer Kartaloğlu, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, 34668 İstanbul.  
Tel: 0216 - 325 72 50 e-posta: zkartaloglu@yahoo.com

gençlerde saptanan SPN'lerin tümü hemen benign olarak kabul edilmemelidir. Yaş dışında sigara kullanımı, başka organda malignite varlığı ve hastanın semptomları da değerlendirilmelidir. Sigaranın malignite için çok ciddi bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.

### Radyolojik değerlendirme

Soliter pulmoner nodül saptandığında değerlendirmeye ilk olarak, varsa hastanın geçmişte yapılmış radyolojik kayıtlarının incelenmesi ile başlanmalıdır. 1950'lerden beri kabul edilmiş bir ölçüt olarak, eğer iki yıldan önce çekilen grafilerde aynı boyut ve özellikte lezyon olması durumunda ileri inceleme ve takip gerekemeyebilir. Akciğer grafisi, küçük nodülleri (1 cm'den küçük), kot ya da kemikler ile süperpoze olan lezyonları ve sınırları tam ayırt edilemeyen nodülleri saptamada çok duyarlı olmadığı için BT'ye göre yetersiz kalmaktadır. Bilgisayarlı tomografinin SPN'leri değerlendirmede akciğer grafisine göre 10-20 kat daha duyarlı olduğu; ayrıca, mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesi ve intratorasik anormalliklerin saptanması yönünde katkı sağladığı da bilinmektedir.<sup>[3]</sup>

Saptanan SPN'nin, boyutu, kenar özelliği, iç yapısı (kalsifikasyon, yağ içeriği, kaviteasyon, vb.), yoğunluğu, satellit nodülü, büyüme hızı ve kontrast tutulumu yönünden radyolojik değerlendirmeye tabi tutulması gerekmektedir.

**Boyut.** Genel olarak nodül boyutu büyüdükçe malignite olasılığının arttığı, nodül çapındaki her 1 cm artışın maligniteyi %13 oranında arttırdığı bildirilmiştir.<sup>[7]</sup> Küçük nodüllerde benign olasılık yüksek (%80) olmakla beraber, 1 cm'den küçük nodüllerde malignitenin %15 oranında olduğu saptanmıştır.<sup>[3]</sup>

**Kenar özelliği (sınırları).** Genelde SPN'lerde dört tip kenar özelliği tanımlanmıştır. Bunlar, düzgün, lobüle, düzensiz ve spiküler uzantılı kenardır (şekil 1a-c). Düzgün kenar benign gibi kabul edilmekle beraber, malign nodüllerin %21'inde düzgün kenar olduğu görölmüştür.<sup>[2,3]</sup> Nodül sınırlarının lobülasyon göstermesi maligniteyi düşündürür; ancak, benign nodüllerin %25'inde lobülasyon görülebilir.<sup>[3]</sup> Düzensiz kenarlı SPN'lerin %83'ünün malign olduğu, spiküler uzantılı nodüllerin de %90'dan fazla olasılıkla malign olduğu bildirilmiştir. Fakat, spiküler uzantılar benign nodüllerin %10'unda görülebilir.<sup>[2]</sup> Bu nedenle, tek başına spiküler uzantı malignite için yeterli kabul edilmemektedir. Spiküler uzantılar ile beraber, "corona radiata" olarak tanımlanan ve nodül çevresinde çok ince çizgisel yansımaların oluşturduğu taç-hale (halo sign) görünümü de bulunabilir. Bazen hilusa doğru bir uzantı (kuyruk gibi), "round" atelektaziler ve A-V malformasyonlar da bulunabilir. Nodülün damarlarla bağlantısı, sekestrasyonlar, A-V malformasyonlar, pulmoner infarktlar ve tek metastazlara da rastlanabilir.

### Nodülün iç yapı özellikleri

Nodüllerin iç yapısında saptanan kalsifikasyon, kaviteasyon, yoğunluk ölçümü, kontrast tutulumu, hava bronkogramı ve yağ içeriği gibi özellikler malign-benign ayırımıda önemlidir.

**Kalsifikasyon.** Soliter pulmoner nodüldeki kalsifikasyon şekli benign ve malign patern olarak ayırdığında, diffüz, merkezi, lamellar ve patlamış mısır şeklinde

**Tablo 1. Soliter pulmoner nodül nedenleri**

Malign hastalıklar	
	Primer akciğer kanseri
	Primer pulmoner karsinoid tümör
	Primer akciğer lenfoması
	Metastatik tümörler
Benign hastalıklar	
a- Tümörler	
	- Hamartom
	- Kondrom
	- Lipom
	- Teratom
	- Leiomyom
	- Endometriozis
b- İnfeksiyonlar	
	- Tüberküloz
	- Fungal (Histoplazmoz, aspergilloz...)
	- Nokardia
	- Round pnömoni
	- Apse
	- Ekinokok
	- Askaris
	- Dirofioria
	- Pneumocystis carinii (P. jiroveci)
	- Septik emboli
c- İnflamatuvar hastalıklar	
	- Wegener granüloatozis
	- Romatooid nodül
	- Sarkoidozis
	- Masif fibrozis
d- Vasküler hastalıklar	
	- A-V malformasyonlar
	- Hematom
	- Pulmoner arter anevrizması (varisi)
	- İnfarkt
e- Doğuştan	
	- Bronkojenik kist
	- Sekestrasyon
	- Bronşiyal atrezi
f- Diğer nedenler	
	- İnapulmoner LAP
	- Mukosel-mukoid tıkaç
	- Amiloid
	- Psödötümör (fissürde sıvı)
	- Silikotik nodül
	- İnfekte bül

**Tablo 2. Gençlerde soliter pulmoner nodül nedenleri<sup>[6]</sup>**

Tanımlar	Sayı	Yüzde
Benign tanımlar	34	81
Aktif tüberküloz	9	22
Sekel tüberküloz	5	12
Kist hidatik	4	10
Arterio-venöz malformasyon	2	5
Hamartoma	2	5
Pulmoner sekestrasyon	1	2
Schwannoma	1	2
Osteokondrom	1	2
Sferik pnömoni	1	2
Ameliyat sonrası sekel	1	2
Mukosel	1	2
Takiplerde benign düşünülen	6	14
Malign tanımlar	3	7
Fibrohistiyotik tümör	1	2
Metastatik kanser	2	5
Osteosarkoma	1	2
Feokromositoma	1	2
Takipleri devam eden	5	12

(popcorn) kalsifikasyonlar benign (Şekil 2a, b), retiküler, noktasal, eksantrik ve amorf kalsifikasyonlar da malign olarak tanımlanmaktadır. Benign olanların ilk üçü (diffüz, merkezi, lamellar) daha çok infeksiyöz, patlamış mısır şeklinde olanlar ise hamartoma için tipiktir. Benign nodüllerin %40-60'ında kalsifikasyon bulunmayabilir.<sup>[2]</sup> Karsinoid tümörlerin 1/3'ünde kalsifikasyon olabilir. Noktasal kalsifikasyon eski kalsifiye granülomların kanser tarafından yutulması ya da metastazları sonucu ortaya çıkmaktadır.

**Kaviteasyon.** İnce ve düzgün duvarlı kaviteelerin genellikle benign, kalın cidarlı ve düzensiz duvarlı kaviteelerin de malign olduğu kabul edilmektedir. Kavite duvar kalınlığının artması ile malignite olasılığı da artmaktadır. Yapılan çalışmalarda 16 mm ve üzeri duvar kalınlığı bulunan nodüllerin %80'den fazla malign olduğu bildirilmiştir.<sup>[2,3]</sup>

**Yoğunluk.** Bilgisayarlı tomografide doku ve lezyonların yoğunluk ölçümü Hounsfield ünitesi (HU) ile

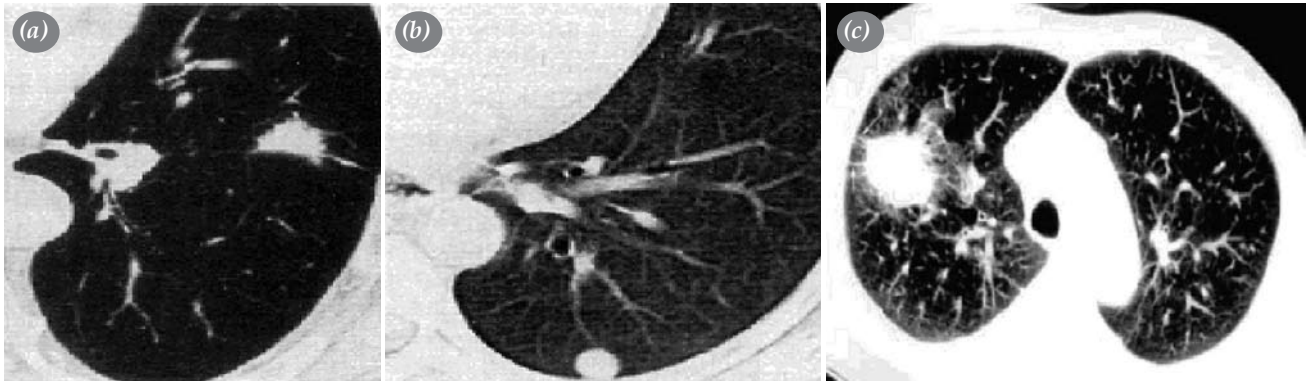
**Tablo 3. Bilgisayarlı tomografide yoğunluk ölçüm değerleri (HU)**

Hava	-1000
Yağ	-50 ile -100
Su	0
Kist	0 ile 20
Taze kan - pıhtı	40 ile 60
Nonkalsifiye nodül	40 ile 160
Kalsifiye nodül	200 üzeri
Kemik	1000

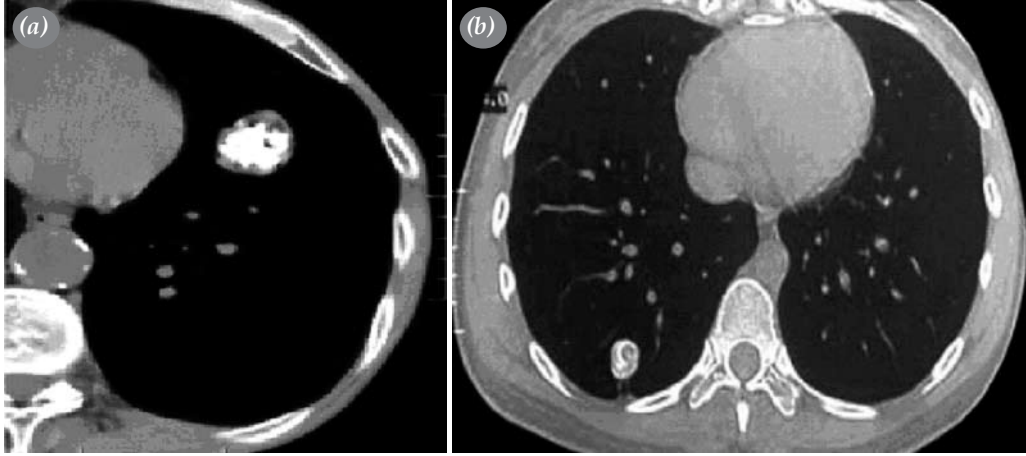
HU: Hounsfield ünitesi.

ifade edilmekte ve hava ve yağ en düşük, kemik ve kalsiyum en yüksek yoğunluğu göstermektedir (Tablo 3). Bazı çalışmalar benign nodüllerin 164 HU'dan yüksek olduğunu, malign nodüllerin ise 147 HU'dan düşük olduğunu bildirmekle beraber (çeşitli kaynaklarda bu rakamlar 184 HU ve 200 HU olarak bildirilmiştir), rutin kullanımında bu ölçümlerin yeri bulunmamaktadır.

**Kontrast tutulumu.** Spiral BT ile nodülün vaskülarite ve kan akımı hakkında bilgi elde edilebilmektedir. Malign nodüllerde kan akımı artmıştır. İntravenöz kontrast madde verildikten sonra 4 dk boyunca her 60 saniyede bir (veya 5 dk her 30 sn) ince kesitlerde nodülün yoğunluğu ölçülür. Kontrast madde injeksiyonundan önceki ölçüm ile injeksiyon sonrası ölçüm arasında 15 HU'dan az tutulum artışı varsa, nodülün benign olma olasılığı çok yüksektir (pozitif öngördürücü değer %99).<sup>[2]</sup> Artış 20 HU'dan fazla ise malignite yönünden anlamlıdır. Ancak, nekroz veya mürün üretimi varsa yanlış negatiflik olabilir.<sup>[8]</sup> Son yıllarda kontrast tutulumu ile nodülün hemodinamiğini ölçmeye yönelik daha ayrıntılı çalışmalar yapılmış ve kontrast maddenin *wash-in* (kontrast öncesi ile sonrası arasındaki fark) ve *washout* (nodülü kontrast tuttuktan sonra geç çekim arasındaki HU olarak fark) ölçümleri yapılmıştır. Jeong ve ark.<sup>[9]</sup> malignite açısından 25 HU ve üzeri *wash-in* ve 5-31 HU *washout* değerleri için %81-95 oranında duyarlılık bildirmişlerdir.



**Şekil 1. (a) Düzensiz kenar. (b) Düzgün kenar, ancak mesane kanseri metastazı. (c) Spiküler kenar (adenokanser).**



Şekil 2. (a) Patlamış mısır şeklinde kalsifikasyon. (b) Lameller kalsifikasyon.

**Diğer yapısal özellikler.** Nodülün yağ içermesi benign etyolojiyi, özellikle de hamartoma ve lipoid pnömونيю düşündürür. Nodül içinde veya periferik küçük odaksal düşük yoğunluklu alanlar şeklinde görülen psö-dokavite, bronkoalveoler karsinomda görülen bir bulgudur. Hava bronkogramı pnömone dışında, lenfoma, sarkoidozis ve bronkoalveoler karsinomda görülebilir.<sup>[10]</sup> Bronkoalveoler karsinomda buzlu cam görünümüne de rastlanabilmektedir.

**Satellit nodül.** Nodülün çevresinde bulunan küçük nodüller olup benign olasılığı gösterir (Şekil 3). Çalışmalarda satellit nodül için pozitif öngördürücü değer %90 olarak bildirilmiştir.<sup>[11]</sup> Çapı 4 mm'den küçük sekonder nodüllerin malignite riskinin çok düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>[12]</sup>

**Nodülün büyüme hızı.** Soliter pulmoner nodüllerde büyüme hızını saptamak için genelde nodül çapı ölçümü kullanılmaktadır. Nodülün küre biçiminde (sferik) bir yapı olduğu kabul edildiğinde, nodül hacmindeki artış çap değişikliği ile takip edilebilir. Küre hacmi  $4/3 \pi r^3$  ile hesaplandığına göre, hacmin iki katına çıkması çapın

%26 oranında artmasına karşılık gelmektedir. Hacmin iki katına çıkması için geçen süre "doubling time" (DT) olarak tanımlanmaktadır. Bu süre 20-30 günden daha kısa veya 400-450 günden daha uzun ise nodül benign olarak düşünülür. Bazen karsinoid tümör veya düşük dereceli malignitelerde DT süresi 400 günden daha uzun olabilir. Ayrıca, büyüme hızı buzlu camlı opasite-lerde solid olanlara göre daha yavaştır.

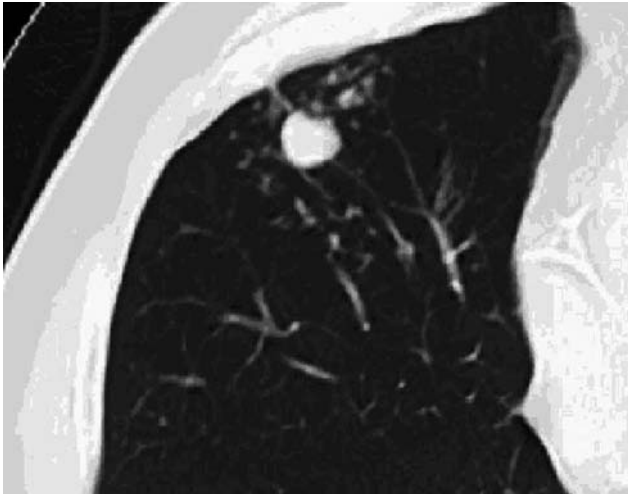
Doubling time formülü:

$$DT = (t \times \log 2) / \{3 \times [\log (d_2/d_1)]\}$$

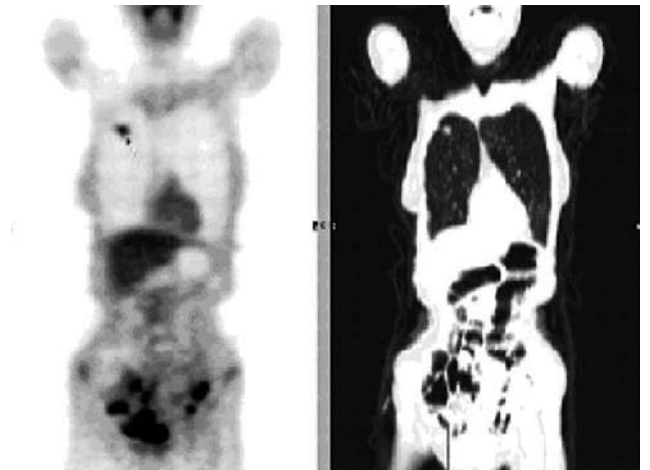
Bilgisayarlı tomografi eşliğinde hacim ölçümleri üçbo-yutlu olarak özel bilgisayar programları ile yapılmaktadır; bir ay arayla çekilen iki çekim sonrası DT bulunabilir.<sup>[13]</sup>

### POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron yayan izotoplar ile işaretlenmiş metabolik maddelerin kul-lanıldığı bir görüntüleme tekniğidir. En sık olarak FDG (2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose) kulla-



Şekil 3. Satellit nodül.



Şekil 4. Pozitron emisyon tomografi incelemesi.

**Tablo 4. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının tanısal özellikleri<sup>[22]</sup>**

	Radyoloji		Endobronşiyal kitle		Tanı yöntemi					
	Merkezi	Periferik	Var	Yok	Balgam		Bronkoskopi*		TTİAB**	
Yassı hücreli akciğer kanseri	46	10	37	19	13 (+)	43 (-)	42 (+)	14 (-)	14 (+)	3 (-)
Adenokanser	25	15	21	19	6 (+)	34 (-)	26 (+)	14 (-)	14 (+)	0 (-)
Kombine tip	10	1	7	4	1 (+)	10 (-)	8 (+)	3 (-)	2 (+)	0 (-)
Hücre tipi tanımlanamayan	2	-	2	-	1 (+)	1 (-)	2 (+)	0 (-)	-	-
<i>Toplam</i>	83	26	67	42	21 (+)	88 (-)	78 (+)	31 (-)	30 (+)	3 (-)

\*Bronkoskopik biyopsi, fırçalama, lavaj; TTİAB: Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi.

nılmaktadır. Malign lezyonlarda benign olanlara göre nispeten artmış glukoz metabolizması, FDG tutulumu ve birikimini artırarak malign-benign nodüllerin ayrımında yardımcı olmaktadır (Şekil 4). Pozitron emisyon tomografisinin benign nodüller göstermede özgüllük ve duyarlılığı %90'ların üzerinde bildirilmiştir.<sup>[14,15]</sup> Yaklaşık 40 çalışmanın meta-analizinde, malign nodüllerin saptanmasında genel duyarlılık %96.8, özgüllük %77.8 bulunmuştur.<sup>[16]</sup> Yüksek özgüllüğü nedeniyle, FDG tutulumu düşük olan nodüller benign olarak kabul edilmektedir. Ancak, yavaş büyüyen malignitelere (bronkoalveoler karsinom, karsinoid gibi), kontrol edilemeyen hiperglisemide yanlış negatiflik olabildiği gibi, aktif infeksiyon veya inflamatuvar olaylarda da (tüberküloz, histoplazmoz, sarkoidozis, vb.) yanlış pozitifliklere yol açabilir.<sup>[2,15,17,18]</sup> Ayrıca, PET çapı 1 cm'den küçük olan SPN'lerde de çok duyarlı değildir.

Pozitron emisyon tomografisi ile BT'nin birlikte kullanıldığı PET/BT yöntemi ile lezyonların aynı anda hem anatomik hem de metabolik görüntüsü bir arada değerlendirilebilmekte, özellikle malignitelere evreleme daha doğru olarak yapılabilmektedir.<sup>[13]</sup> Spiral BT ve PET'in bir arada kullanıldığı araştırmalarda malign nodülleri yüksek olasılıkla saptamak mümkün olmaktadır. Bu yöntemin düşük veya yüksek malignite olasılığı olanlarda değil, arada kalan (düşük-orta olasılık) olgularda kullanılması önerilmektedir.

Özellikle tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde PET kullanım kısıtlılığını (yanlış pozitiflik nedeniyle) azaltmak için değişik yöntemler araştırılmıştır. Bunlardan <sup>11</sup>C-choline ile FDG'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada kanser ve tüberküloz olguları araştırılmış ve FDG ile hem kanser hem de tüberkülozda yüksek SUV (standardize uptake value) değeri bulunurken, <sup>11</sup>C-choline için sadece kanser olgularında SUV değeri yüksek bulunmuş, tüberküloz olgularında ise SUV değeri düşük olarak saptanmıştır. Bu nedenle, bu yöntemin malignite-tüberküloz ayrımında kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>[19]</sup> Bir başka çalışmada, Technetium-99m methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) kullanılarak tüberküloz ile malignitenin ayrımı yapılmış ve sonuçta yüksek negatif öngördürücü değer (%97) ile PET olmayan yerlerde ucuz yoldan benign nodüller için gereksiz

ameliyatlardan kaçınmanın mümkün olduğu gösterilmiştir.<sup>[20]</sup>

## SOLİTER PULMONER NODÜL İÇİN TANISAL GİRİŞİMLER

Soliter pulmoner nodüle biyopsi amaçlı yapılan girişimler ya bronkoskopik ya da transtorasik yoldan olmaktadır. Cerrahi girişim hem tanısal hem de tedavi amacıyla yapılabilir. Nodüle yapılacak girişimin (biyopsinin) seçimi, nodülün yeri, boyutu, ekipman ve girişim yapacak olanların deneyimleri ile ilişkilidir.

**Bronkoskopi.** Özellikle merkezi yerleşimli ve büyük lezyonlarda bronkoskopinin tanı oranı artmaktadır. Çalışmalarda %90'lara varan tanısal değeri olduğu bildirilmiştir.<sup>[1]</sup> Küçük veya periferik nodüllerde daha az tercih edilmektedir. Bronkoskopi sırasında lavaj, fırçalama, transbronşiyal biyopsi ile lezyonlardan tanı için örnekler alınmaktadır. Çapı 2 cm'den küçük olan periferik nodüllerde bronkoskopinin tanısal değeri %35 olarak bildirilmiştir.<sup>[21]</sup> Skopi, endobronşiyal ultrason ve otofloresan yöntemlerle tanısal oranı artırmak mümkündür. Bizim küçük hücreli dışı akciğer kanserli 109 olguluk çalışmamızda bronkoskopi ile 78 olguda (%71) tanı konmuştur.<sup>[22]</sup> Bu olguların 83'ünde lezyonlar merkezi yerleşim göstermekteydi (Tablo 4). Genel anlamda bronkoskopinin tanısal değeri malign nodüller için %64, benign nodüller için %35 olarak bildirilmiştir.<sup>[21]</sup> Son yıllarda geliştirilen *real-time* elektromanyetik navigasyon bronkoskopisi (super dimension) periferik nodülleri saptamada yardımcı olmakla beraber, henüz transtorasik iğne aspirasyon ve biyopsisi (TTİAB) sonuçları ile karşılaştırılabilir değildir.<sup>[23]</sup>

**Transtorasik iğne aspirasyon ve biyopsisi.** Bronkoskopiden daha az invaziv yöntem olarak kabul edilmektedir. Periferik nodüllerde tercih edilmektedir. Malign nodüllerde tanı değeri %64-100 arasında, benign nodüllerde %12-68 arasında bildirilmiştir.<sup>[1]</sup> Kanser beklenmesine göre pCa değeri 0.05 ile 0.6 arasında olan nodüller için en iyi tanısal girişim olduğu düşünülmektedir.<sup>[24]</sup> Çapı 2 cm'den küçük SPN'de bronkoskopiden daha yüksek tanı değerine sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>[25]</sup> Hücreden çok dokunun alındığı *tru-cut* biyopsi ile sonuçlar daha başarılıdır. Girişim sitolog eşliğinde yapıldığı

da tanı değerinin %97'lere ulaşabildiği bildirilmiştir.<sup>[26]</sup> Yukarıda anılan çalışmamızda 33 olguda TTİAB ile tanı oranımız %90 bulunmuştur (Tablo 4).<sup>[22]</sup> Genelde skopi veya BT eşliğinde işlem yapılmaktadır. Apikal ve diyaframa yakın nodüllere ulaşmak teknik olarak mümkün olmayabilir. Tek akciğeri olanlarda işlem kontrendikedir. Diğer rölatif kontrendikasyonları, pulmoner hipertansiyon, koagülopati, kanama diatezi, ciddi KOAH, damarsal malformasyonlardır. En sık komplikasyonu olan pnömotoraks %25-30 oranında görülebilir. Bu olguların da %5-10'u göğüs tüpü gerektirmektedir. Hemoraji, hemoptizi %10 oranında görülür; hava embolisi %0.1, tümör hücre implantasyonu %0.05 oranında olabilir.<sup>[27]</sup> Biyopsi sıklıkla benign-malign tanısına götürür; ancak, tanı koydurucu olamaması gibi potansiyel riski de vardır.

**Cerrahi girişimler.** Yüksek malignite olasılığı olan nodüllerde ve PET pozitif olanlarda cerrahi rezeksiyon endikasyonu bulunmaktadır. Soliter pulmoner nodüllerde 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 cerrahisi için tanısız özgüllük %100, morbidite %9.6 ve mortalite %0.5 olarak bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> Torakotomi ile VATS'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada ikisi arasında tanısız açıdan fark bulunmamıştır. Video yardımcı göğüs cerrahisinin daha az invaziv ve hastanede yatış süresinin kısa olduğu bilinmektedir. Bazı merkezlerde TTİAB yerine VATS kullanılmakta ve %50'lere yakın oranda benign nodüller de rezekte edilmektedir.

Çeşitli çalışma gruplarının hazırladıkları rehberlerde, özellikle akciğer kanseri cerrahisi yapıp 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. Ancak, bu sınırlar kesin kural değildir. Çünkü, hastanın tercihi ve var olan seçeneklere bağlı olarak, SPN'li hastalarda eğer 'kanseri' tanısı söz konusu ise çok yüksek cerrahi mortalite riski bile kabul edilebilir olabilmektedir.<sup>[4]</sup>

### MALİGNİTE OLASILIĞI (BAYES ANALİZİ)

Hastadan elde edilen klinik ve radyolojik verilerin değerlendirilmesiyle, olabilirlik oranı (likelihood ratio, LR) ve malignite beklentisi (pCA) hesaplanmaktadır. İngiliz matematikçi Bayes tarafından geliştirilen bir yöntem ile bu hesaplamalar yapılmaktadır. Buna göre olabilirlik oranı;

$LR = \frac{\text{bulgusu saptanan malign SPN sayısı/a bulgusu saptanan benign SPN sayısı}}{\text{bulgusu saptanan benign SPN sayısı}}$  formülü ile hesaplanır. LR'nin 1.0 olması %50 olasılığı, 1.0'dan küçük ise benign, büyük ise malign SPN'yi gösterir. Bu

özelliklere dayanarak malignite için odds oranı (olasılık oranı) hesaplanır. Bu hesaplamada toplumun lokal malignite prevalansı (LRprev) bilinmelidir. Buna göre 'OddsCA' (kanseri olasılığı) bulunur. (LRprev= malignite prevalansı/1-malignite prevalansı).

$$\text{OddsCA} = \text{LRprev} \times \text{LRa} \times \text{LRb} \times \text{LRc} \times \dots$$

Elde edilen OddsCA kullanılarak da pCA (kanseri beklentisi) bulunur.<sup>[8]</sup>

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

Bu hesaplamalar [www.chestx-ray.com](http://www.chestx-ray.com) internet adresinde otomatik olarak da yapılmaktadır.

Son yıllarda kanseri beklentisini belirlemeye yönelik olarak geliştirilen yeni hesaplama şekli olarak farklı parametreler kullanılmaktadır. Buna göre formül;

$$\text{Probability malignancy} = \frac{e^x}{1 + e^x}$$

e: doğal logaritmanın tabanıdır (2.718...)

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

Sigara: 1= sigara içiyor; 0= içmiyor

Kanseri: 1= toraks dışı kanseri öyküsü (5 yıldan önce); 0= yok

Çap: mm olarak çap

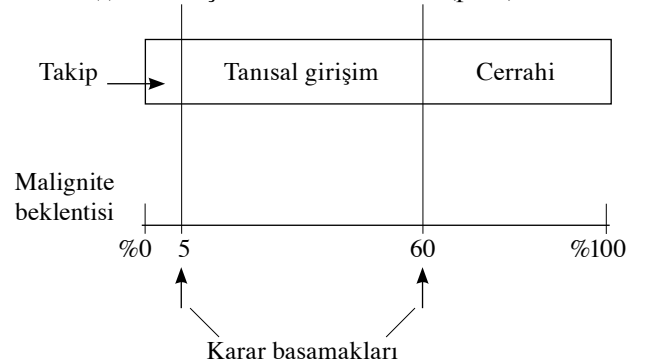
Spikülasyon: 1= spiküle kenar var; 0= yok

Lokasyon: 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 (Şekil 5). Bu yaklaşımın en iyi maliyet-etkinlik değerine sahip olduğu kabul edilmektedir.

### SİSTEMATİK YAKLAŞIM VE ALGORİTMALAR

Hastalara sistematik olarak yaklaşım yapabilmek için şu üç kritiğin yanıtı önem kazanmaktadır. Bunlar, (i) Hasta için kanseri beklentisi (pCA) ne kadar-



**Şekil 5.** Malignite beklentisine göre soliter pulmoner nodüle yaklaşım stratejisi.

dır? (ii) Hastanın cerrahi riski nedir? (iii) BT bulguları maligniteyi destekliyor mu? Bu üç kritik soruya göre hastaya yapılacaklara karar verilmelidir. İlk sorunun yanıtına göre hastanın düşük pCA, orta ve yüksek pCA değerleri için yaklaşım Şekil 6'da görülmektedir.

Hastanın değerlendirmesi sonucu, yüksek cerrahi risk varsa ve BT maligniteyi destekliyorsa yine de cerrahi girişim için şartları zorlamak gerekmektedir. Eğer BT benign ise takip ya da tanısal girişimlere (TTİAB) öncelik verilmelidir. Orta derecede cerrahi risk olanlarda, eğer BT malign ise cerrahi, benign ise takip ya da tanısal girişimler düşünülmelidir. Çok yüksek (%90 üzeri) pCA değeri olan hastalar ise, BT dikkate alınmaksızın doğrudan VATS'ye yönlendirilmelidir.<sup>[4]</sup>

## ÖNERİLER

Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Derneği (ACCP) tarafından 2007 yılında SPN'ye yaklaşım konusunda öneriler yayımlanmıştır.<sup>[28]</sup> Bu önerilerde kullanılan değerlendirme, (i) kuvvetli öneri veya (ii) zayıf öneri şeklinde yapılmış olup, öneriyi sağlayan çalışmaların kanıt düzeyine göre de (i) yüksek kalitede kanıt (ran-

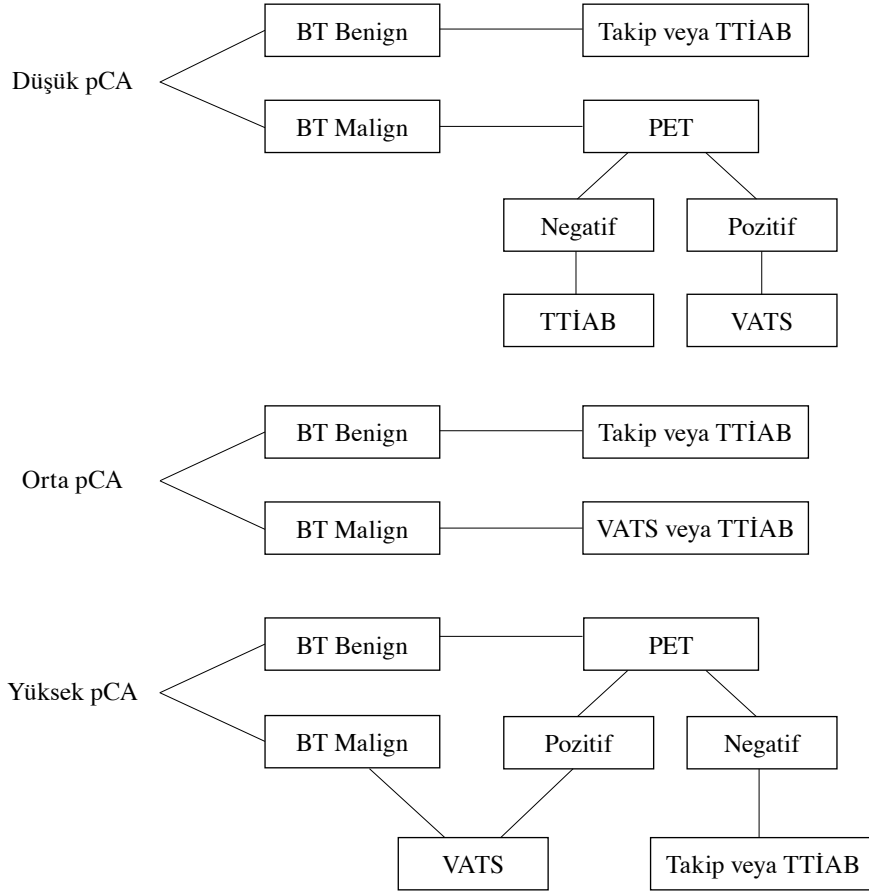
domize çalışmalar), (ii) orta derecede kanıt (önemli kısıtlamaları olan randomize çalışmalar) ve (iii) düşük kalitede kanıt (gözlemsel çalışmalar, sistematik olmayan klinik gözlemler) şeklindedir. Ayrıca, bu önerilerde yenilik olarak SPN nodül boyutu için en az 8-10 mm çap kavramı getirilmiş olup, çapı 8 mm'den küçük olan nodüller için de santimetreden küçük (subcentimeter) nodül kavramı getirilmiştir. Nodülün iki yıllık stabilitesi yoksa ve benign kalsifikasyon bulunmuyorsa nodül tanı konulmamış (indeterminate) olarak tanımlanmaktadır. Bu ölçütlere göre ACCP önerileri şu şekildedir:

### ACCP önerileri

1- SPN'li tüm hastalar tanı öncesinde malignite beklentisi yönünden ya kalitatif olarak klinik yorumlama ile ya da kantitatif olarak belirlenmiş modeller kullanılarak değerlendirilmelidir (1C).

2- Arka-ön grafide SPN saptanan her hastanın önceki grafileri ve diğer görüntüleme incelemeleri gözden geçirilmelidir (1C).

3- Grafilerde SPN'ye ait bir büyüme görülürse, özel bir kontrendikasyon yoksa doku tanısı elde edilmelidir (1C).



**Şekil 6.** Soliter pulmoner nodüle, elde edilen pCA değerine göre sistematik yaklaşım.

BT: Bilgisayarlı tomografi; TTİAB: Transtorasik iğne aspirasyon ve biyopsisi; PET: Pozitron emisyon tomografisi; VATS: Video-assisted thoracic surgery.

4- En az iki yıllık grafi takiplerinde stabil olan SPN için ilave tanısal inceleme yapılmaz. Ancak, BT'de saf buzlu cam opasitesi olanlar daha uzun süre takip edilmelidir (2C).

5- SPN'li hastada benign kalsifikasyon paterni varsa ilave tanısal işlem önerilmez (1C).

6- Grafide tanı konulmamış SPN varsa ince kesit BT yapılmalıdır (1C).

7- Grafide tanı konulmamış SPN varsa önceki görüntüleme incelemelerine bakılmalıdır (1C).

8- Renal fonksiyonu normal olan olguda tanı konulmamış SPN'ler dinamik kontrast BT ile araştırılmalıdır (1B).

9- Düşük orta malignite beklentisi (%5 ile %60 arası) olan ve çapı en az 8-10 mm olan tanı konulmamış SPN için PET önerilmektedir (1B).

10- Yüksek malignite beklentisi olan (%60 üzeri) veya nodül çapı 8-10 mm'den küçük (subcentimeter) olanlara PET önerilmez (2C).

11- Klinisyenler SPN'liler için alternatif stratejilerin risk-yarar konularını dikkate almalıdırlar (1C).

12- Tanı konulmamış SPN'li ve çapı en az 8-10 mm olup, küratif tedavi adayı olanlarda BT ile takip şu durumlarda önerilmektedir:

- Malignite beklentisi çok düşükse (<%5 altı),
- Malignite beklentisi düşük (%30-40 altı) ve PET (-) veya BT'de kontrast artışı 15 HU'nun üstünde değilse,
- PET (-) ve biyopsi tanısal değilse,
- Tam olarak bilgilendirilmiş bir hasta invaziv yaklaşımı kabul etmiyorsa (2C).

13- Tanı konulmamış SPN'li ve çapı en az 8-10 mm olanlar eğer takibe alınmışsa en az 3, 6, 12 ve 24. aylarda BT incelemesi yapılır (2C).

14- Küratif tedavi adayı ve çapı en az 8-10 mm olan tanı konulmamış SPN için aşağıdaki durumlarda TTİAB veya bronkoskopi önerilir:

- Klinik malignite beklentisi ile görüntüleme bulguları uyumlu değilse (örn. beklenti yüksek, PET negatif),
  - Spesifik tedavi gerektiren benign tanıdan şüpheli ediliyorsa,
  - Cerrahi öncesi malignite bulgusu olan tam bilgilendirilmiş bir hastada özellikle cerrahi komplikasyon riski yüksekse;
- TTİAB periferik nodüllerde ilk seçenektir (nodül ulaşılmaz değil veya işlem kontrendike değilse),
  - Bronkoskopi hava bronkogramı varlığında veya yeni incelemelerin kullanıldığı deneyimli merkezde önerilir (2C).

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

- Klinik malignite beklentisi orta-yüksek (%60 ve üzeri) ise,
- Nodül PET (+) ise,
- Tam bilgilendirilmiş hasta kesin tanı işleminin yapılmasını isterse (1C).

16- Akciğerin 1/3 periferinde tanı konulmamış SPN'de cerrahi yol seçilmişse tanısal wedge rezeksiyon için torakoskopi önerilir (1C).

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

18- Torakoskopik wedge rezeksiyonda frozen sonucu kanser ise aynı seansta sistematik lenf bezi diseksiyonu önerilir (1C).

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

20- Cerrahi tedavi için uygun olmayanlara kontrendikasyon yoksa, kanser tanısı için biyopsi önerilir (1C).

21- Malign SPN cerrahi için uygun değilse, radyoterapi veya bazı deneysel tedavi seçenekleri önerilir (stereotaktik radyocerrahi veya radyofrekans ablasyon gibi) (2C).

22- Cerrahi adayı 8 mm altı (subcentimeter) nodül için akciğer kanseri riski yoksa hastanın takip sıklığı nodülün boyutlarına göre önerilir:

- Çapı 4 mm'ye kadar olanlarda takip gerekemeyebilir (ancak, hasta bu yaklaşımın risk ve yararları konusunda bilgilendirilmelidir),
- Çapı 4-6 mm ise 12 ay sonra kontrol edilir, değişiklik yoksa ilave takibe gerek yoktur.
- Çapı 6-8 mm ise takip 6 ve 12. aylarda ve değişiklik yoksa 18 ve 24. aylarda yapılır (2C).

23- Santimetreden küçük ve cerrahiye aday nodülde bir veya daha fazla akciğer kanser riski varsa takip sıklığı nodül boyutuna göre önerilir:

- Çapı 4 mm'ye kadar ise 12 ay sonra kontrol yapılır, değişiklik yoksa ilave takibe gerek yoktur.
- Çapı 4-6 mm ise takip 6 ve 12. aylarda yapılır, stabilse 18 ve 24. aylarda kontrol yapılır.
- Çapı 6-8 mm ise başlangıç 3 ve 6. aylarda, daha sonra 9 ve 12. aylarda yapılır, stabilse 24. ayda kontrol yapılır (2C).

24- Santimetreden küçük ve cerrahi adayı nodülde takip sırasında belirli büyüme kanıtı varsa, doku tanısı için rezeksiyon, TTİAB veya bronkoskopi önerilir (1C).

25- Küratif tedavi için cerrahi adayı olmayan olgularda, büyüklüğü santimetreden küçük nodüller için



sınırlı takip (12 ay) veya semptom ortaya çıktığında takip önerilir (1C).

26- Küratif tedavi adayı 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 adayı olanlarda, toraks dışı malignite ve daha iyi bir tedavi yolu yoksa metastazektomi önerilir (1C).

28- SPN'li cerrahi adayı küçük hücreli kanserli bir olguda cerrahi rezeksiyon ve adjuvan kemoterapi önerilir (metastaz yoksa invaziv-noninvaziv evreleme de yapılır) (1C).

29- Soliter pulmoner nodüllü bir hastada ameliyat sırasında küçük hücreli kanser saptanırsa, lenf tutulumu yoksa ve hasta rezeksiyonu tolere ediyorsa aynı seansa anatomik rezeksiyon ve lenf diseksiyonu önerilir. Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi yapılmalıdır (1C).

**Malign SPN'lerde prognoz.** Erken evrede yakalanan akciğer kanserlerinde lenf nodu tutulumunun az olduğu bilinmektedir. Bazı adenokanserler, lokalize buzlu cam opasitesi ile yavaş büyüme gösterebilir. Buzlu cam opasitesinin büyüklüğü lenf nodu tutulumu veya uzak metastaz açısından önemlidir. Küçük periferik buzlu cam opasiteli akciğer kanserlerinde ekstratorasik uzak metastaz prevalansının, buzlu cam opasitesi olmayanlara göre daha az olduğu bildirilmiştir.<sup>[29]</sup> Çapı 2 cm'den küçük adenokanserlilerde tümör hacminin %50'den fazlası buzlu cam opasitesi gösteriyorsa, lenf nodu tutulumu ve damar invazyonu olmadığı ve 10 yıllık takipte nüks görülmediği belirlenmiştir.<sup>[30]</sup> Malign nodüllerin kan ile beslenmesi tümör büyümesini ve metastazı etkilemektedir. Artmış damarsal yoğunluk, kapiller perfüzyon ve permeabilite nin çoğaldığını göstermektedir. Mikrovasküler yoğunluk ve vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonu küçük hücreli dışı kanser için önemli prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.<sup>[31,32]</sup> Pozitron emisyon tomografisindeki FDG tutulum derecesinin yüksek olması artmış anjiyogenez ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[13]</sup>

Sonuç olarak, soliter pulmoner nodül saptanan hasta öncelikle klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmeli ve bu nodülün malign-benign ayrımı yapılmaya çalışılmalıdır. Hastada kanser beklentisi (pCA) hesaplanmalı, malignite beklentisi düşük ise takibe alınmalı; yüksek ise cerrahi rezeksiyon yoluna gidilmelidir. Orta derecede malignite beklentisi olanlar ise tanısal incelemeler (bronkoscopi, TTİAB veya PET) açısından değerlendirilmelidir. Santimetreden küçük nodüllerde halen durum net olmayıp daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır. Gelecekte, görüntüleme ve diğer tanısal teknolojiler ilerledikçe pulmoner nodüllerin saptanma oranı artacak ve

cerrahi öncesi benign ve malign ayrımı yapılması daha kolaylaşabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD; American College of Chest Physicians. The solitary pulmonary nodule. Chest 2003;123(1 Suppl):89S-96S.
2. Hartman TE. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. Radiol Clin North Am 2005;43:459-65.
3. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. Radiographics 2000;20:43-58.
4. Ost D, Fein A. Management strategies for the solitary pulmonary nodule. Curr Opin Pulm Med 2004;10:272-8.
5. Mahesh B, Forrester-Wood C, Yunus A, Ahsan R, Amer K, Morgan A, et al. Value of wide-margin wedge resection for solitary pulmonary nodule: a single center experience. Eur J Cardiothorac Surg 2004;26:474-9.
6. Gümüş S, Deniz Ö, Örs F, Çiftçi F, Tozkoparan E, Yücel O, ve ark. Genç hastalarda soliter pulmoner nodüllerin etiyojisi. Solunum 2007;9:99-104.
7. Hanley KS, Rubins JB. Classifying solitary pulmonary nodules. New imaging methods to distinguish malignant, benign lesions. Postgrad Med 2003;114:29-35.
8. Leef JL 3rd, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. Radiol Clin North Am 2002;40:123-43.
9. Jeong YJ, Lee KS, Jeong SY, Chung MJ, Shim SS, Kim H, et al. Solitary pulmonary nodule: characterization with combined wash-in and washout features at dynamic multi-detector row CT. Radiology 2005;237:675-83.
10. Tang AW, Moss HA, Robertson RJ. The solitary pulmonary nodule. Eur J Radiol 2003;45:69-77.
11. Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. Radiology 1993;186:405-13.
12. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. Radiology 2005;235:259-65.
13. Jeong YJ, Yi CA, Lee KS. Solitary pulmonary nodules: detection, characterization, and guidance for further diagnostic workup and treatment. AJR Am J Roentgenol 2007;188:57-68.
14. Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Burrowes P, Coleman RE, et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. Radiology 1993;188:487-90.
15. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. J Clin Oncol 1998;16:1075-84.
16. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Ryzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA 2001;285:914-24.
17. Yılmaz A, Damadoğlu E, Aybatlı A. Soliter pulmoner nodüle tanısal yaklaşım. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2005; 53:307-18.
18. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carci-

- noid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1369-73.
19. Hara T, Kosaka N, Suzuki T, Kudo K, Niino H. Uptake rates of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis: a positron emission tomography study. *Chest* 2003;124:893-901.
  20. Schuurmans MM, Ellmann A, Bouma H, Diacon AH, Dyckmans K, Bolliger CT. Solitary pulmonary nodule evaluation with 99mTc-methoxy isobutyl isonitrile in a tuberculosis-endemic area. *Eur Respir J* 2007;30:1090-5.
  21. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, Sharafkaneh A, Manian P. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000;117:1049-54.
  22. Okutan O, Taş D, Kaya H, Kartaloğlu Z. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda klinik özellikler. *Solunum* 2007; 9:75-80.
  23. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Higashino T, Watanabe H, Ohbayashi C, et al. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small (<or= 20 mm) solitary pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1665-9.
  24. Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics* 2000;20:59-66.
  25. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003;348:2535-42.
  26. Swensen SJ. Functional CT: lung nodule evaluation. *Radiographics* 2000;20:1178-81.
  27. Murphy JM, Gleeson FV, Flower CD. Percutaneous needle biopsy of the lung and its impact on patient management. *World J Surg* 2001;25:373-9.
  28. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):108S-130S.
  29. Jung KJ, Lee KS, Kim H, Kwon OJ, Kim J, Shim YM, et al. T1 lung cancer on CT: frequency of extrathoracic metastases. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:711-8.
  30. Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, Nakata H, Kasai T, Hashimoto H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology* 2001;220:803-9.
  31. Fontanini G, Vignati S, Boldrini L, Chine S, Silvestri V, Lucchi M, et al. Vascular endothelial growth factor is associated with neovascularization and influences progression of non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997;3:861-5.
  32. Volm M, Koomagi R, Mattern J. PD-ECGF, bFGF, and VEGF expression in non-small cell lung carcinomas and their association with lymph node metastasis. *Anticancer Res* 1999;19:651-5.