

# AKCİĞER BÜLTEN

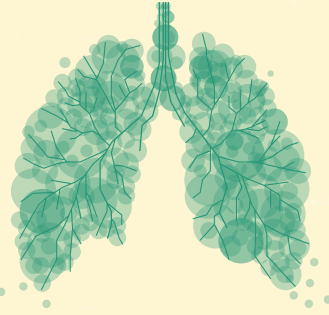
Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Yayınıdır.

Cilt: 10 • Sayı: 3 • Yıl: 2022

[www.uask2023.com](http://www.uask2023.com)



## UASK 2023



Uluslararası Katılımlı

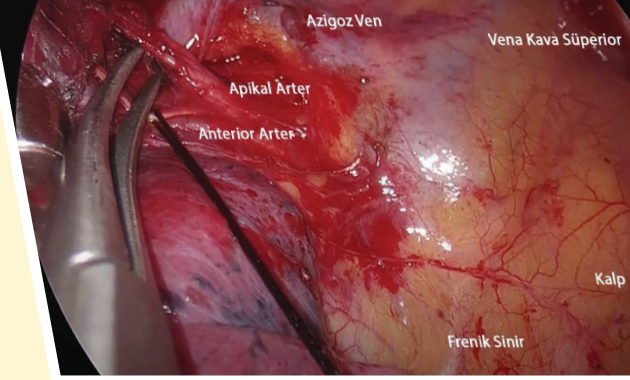
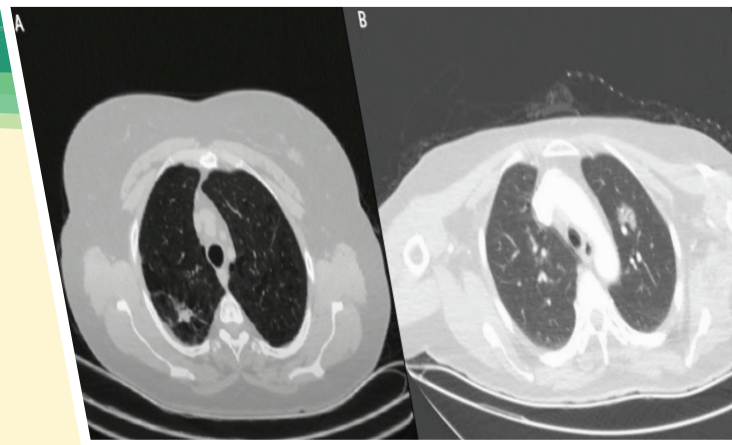
# ULUSAL AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

15-18 Mart 2023  
Sueno Deluxe Hotel,  
Belek/Antalya

*Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...*

**oct**  
MICE

Organizasyon Sekreteryası  
OCT Turizm ve Seyahat Acentesi Ltd. Şti.  
19 Mayıs Mah. Büyükdere Cad. Balçık Tartası Sok. Tantalı Han No:1 Kat: 2 Şişli/İstanbul  
Tel: +90 212 291 15 05 - +90 541 620 20 99 - Faks: +90 212 246 46 16  
info@uask2023.com



**5 2021 ACR Rehberi Önerileri Doğrultusunda ANCA İlişkili Vaskülitlerin Tedavisi**

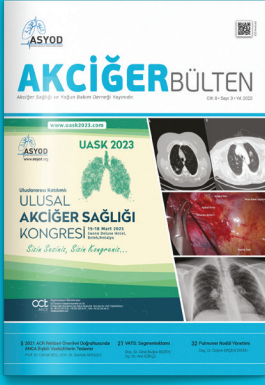
Prof. Dr. Cemal BES, Uzm. Dr. Gamze AKKUZU

**21 VATS: Segmentektomi**

Doç. Dr. Celal Buğra SEZEN,  
Op. Dr. Anıl GÖKÇE

**32 Pulmoner Nodül Yönetimi**

Doç. Dr. Özlem ERÇEN DİKEN



ISSN: 2667-8020

#### Yayın Sahibi

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği adına  
Akin Kaya

#### Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Akin Kaya

#### Editörler

Gamze Kırkıl  
Nuri Tutar

#### Yayın Kurulu

Ahmet Erbaycu Muzaffer Metin  
Aydın Çiledağ Najib Rahman  
Ayşegül Karelezli Nurhan Saroğlu  
Erdoğan Çetinkaya Özlem Oruç  
Gökhan Mutlu Remzi Bağ  
Halit Çınarka Serir Özkan  
İnci Gülmez Sibel Arınç  
İnsu Yılmaz Tevfik Özlü  
Mehmet Bayram Yılmaz Bülbül  
Mehmet Karadağ Yurdanur Erdoğan  
Murat Kiyık

#### Grafik-Tasarım

Cihat Özönel

#### Yayın Adı

Akciğer Bülten

#### Yayın Türü

Yerel Süreli

#### Yayın Sekli

4 Aylık (Türkçe)

#### Yayın Tarihi

Kasım 2022

#### Yayın İdare Merkezi:

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği  
İlkiz Sokak No: 17/5  
Sıhhiye, Çankaya/ANKARA  
Tel: 0312 232 10 26  
akcigersagligi@gmail.com  
www.asyod.org

#### Basım Yeri

Sentez Matbaacılık  
İstanbul Caddesi No: 48/10 İskitler, ANKARA  
0530 823 45 94

# İçindekiler

- 5 2021 ACR Rehberi Önerileri Doğrultusunda ANCA İlişkili Vaskülitlerin Tedavisi  
*Prof. Dr. Cemal BES, Uzm. Dr. Gamze AKKUZZU*
- 12 İdyopatik Pulmoner Fibrozis ve Progresif Pulmoner Fibrozis ERS/ATS/ALAT/JRS 2022 Rehberi Önerileri  
*Doç. Dr. Ceyda ANAR, Uzm. Dr. Betül İkbâl DOĞAN*
- 21 VATS: Segmentektomi  
*Doç. Dr. Celal Buğra SEZEN, Op. Dr. Anıl GÖKÇE*
- 27 Pulmoner Hipertansiyon Tedavisinde Güncellemeler Var mı?  
*Doç. Dr. Ercan KURTIPEK*
- 32 Pulmoner Nodül Yönetimi  
*Doç. Dr. Özlem ERÇEN DİKEN*
- 39 Akciğer Kanserinde Tarama; Chest Rehberi ve Uzmanlar Raporu  
*Prof. Dr. Ufuk YILMAZ*
- 44 Tromboze Pulmoner Arter Anevrizması ve Kardiyak Trombus ile Başvuran Behçet Hastası  
*Doç. Dr. Elif TANRIVERDİ, Prof. Dr. Cemal BES*

# Yazım Kuralları

1. Akciğer bülteni dergisi, Akciğer sağlığı ve yoğun bakım derneği (ASYOD) nin süreli yayını olarak yılda üç adet yayınlanmaktadır.
2. Derginin amacı; Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım alanında çalışan profesyoneller için, kolay okunabilen, uygulamaya dönük, yeni, spot bilgiler, olgular, pratik sorular, anekdotlar, haberler içeren bir süreli yayındır. Yazıların tablo ve şekiller içeren günlük pratikte uygulanabilir bilgiler içermesi gerekmektedir.
3. Dergiye davet üzerine yazı-olgu kabul edilmekte olup, bireysel başvurulara da açıktır. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır (<http://tdk.org.tr>). Anatomi terimlerin Latince kullanılmasıdır. Gündelik tıp diline yerleşmiş terimler ise okudukları gibi Türkçe yazım kurallarına uygun olarak yazılmalıdır. İngilizce veya başka bir yabancı dildeki şekli ile yazılan terimler tırnak içinde belirtilmelidir.
4. Yazıların hemen işleme konulabilmesi için belirtilen yazım kurallarına tam olarak uygun olması gereklidir. Editör ve yayın yürütme kurulu yayın koşullarına uymayan yazılar; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir.
5. Gönderilen yazılar yayın yürütme kurulu ve editör tarafından değerlendirilir.
6. Yazılardaki her bölümün bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazarına ait olacaktır. Metin içerisinde referans verilmeyecektir. Metinde kullanacağınız orijinal tablo, şekil ve algoritmaların alıntılanacağı kaynağı mutlaka altında dipnot şeklinde belirtmeniz gerekmektedir. Bunun dışında bölümlerin sonunda az sayıda önerilen kaynak liste şeklinde sıralanacaktır.
7. Bülten bölümleri en fazla 3-5 A4 sayfası (Times New Roman 12 Punto, tek satır aralığı, sayfanın 4 kenarından 2,5 cm boşluk kalacak şekilde) hacminde olacaktır. Online bülten uygun şekilde temel bilgiler ve görsel materyaller, tablolar ve şekiller kullanılmalıdır.
8. Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Tüm metin boyunca kısaltılmış şekil kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Bir Makale Nasıl Yazılır ve Yayınlanır (<http://journals.tubitak.gov.tr/kitap/mak-nasyaz/>)" kaynağına başvurulabilir.
9. Olgu sunumlarında; Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar yer almalıdır. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa-öz olmalı, Özet kısmı tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalıdır. Kaynak sayısı 8'i geçmemelidir.
10. Tablolar, şekil, grafik ve resimler metin içinde atıfta bulunulan sıraya göre numaralandırılmalıdır. Tablolar, şekil, grafik ve resimlerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.
11. Her bir tabloya kısa bir başlık verilmelidir. Açıklamalar başlıkta değil, dipnotlarda yapılmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla şu semboller kullanılmalıdır: (\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡). Metin içinde her tabloya atıfta bulunulduğuna emin olunmalıdır.
12. Şekiller ve grafikler profesyonel olarak çizilmeli veya fotoğraflanmalı, fotoğraflar dijital baskı kalitesinde olmalıdır. Şekiller ve grafiklerin JPEG ya da GIF formatında yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları kaydedilmeli ve kaydedilmeden önce bu dosyaların görüntü kaliteleri bilgisayar ekranında kontrol edilmelidir.
13. Röntgen, BT, MR filmleri ve diğer tanısal görüntülemeler ve patolojik örneklerin fotoğrafları JPEG ya da GIF formatında, yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak elektronik dosya şeklinde kaydedilebilir. Resimlerin üzerindeki harfler, sayılar ve semboller açık ve tüm makalede eşit, yayın için küçültüldüklerinde bile okunabilecek boyutlarda olmalıdır. Resimler mümkün olduğunca tek başlarına anlaşılabilir olmalıdır. Eğer hasta(lar)ın fotoğrafı kullanılacaksa, ya hasta(lar) fotoğrafı tanınmamalı ya da hasta(lar) veya yasal olarak hasta(lar)dan sorumlu yakından yazılı izin alınmalıdır.
14. Makale yazarları; eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, şekil, grafik, resim vb. varsa, yayın hakkı sahibi ve yazarlardan yazılı izin almak ve bunu belirtmek durumundadır.
15. **Kaynak Yazımı**

Henüz yayımlanmamış veriler ve çalışmalar kaynaklar bölümünde yer almamalıdır. Bunlara metin içerisinde "isim(ler), yayımlanmamış veri, yıl" şeklinde yer verilmelidir.

Kaynak numaraları metinde parantez içinde ve cümle sonunda belirtilmeli, metin sonunda eser içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri "Index Medicus" ve

"Ulakbim/Türk Tıp Dizini"ne göre kısaltılmalıdır. Kaynakların yazılımı aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır.

## Kaynak bir dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazar bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=Nlm-catalog>). Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa numarası.

Örnek: Sharp JT, Drutz WS, Morsan M, et al. Postural relief of dyspnea. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 201-11.

## Kaynak bir dergi iki ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi ([www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html](http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html)). Yıl;Cilt (Suppl. Ek sayısı):Silk sayfa numarası-Sson sayfa numarası.

Örnek: Andreoni M. Phenotypic resistance testing. Scand J Infect Dis 2003; 35 (Suppl 106): S35-S36.

## Kaynak bir kitap ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Basımevi, Basım Yılı.

Örnek: Green AB, Brown CD. Textbook of Pulmonary Disease. 2nd ed. London: Silver Books, 1982: 49.

## Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Baskı yılı:Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

Örnek: Grey EF. Cystic fibrosis. In: Green AB, Bow CD (eds). Textbook of Pulmonary Disease. London: Silver Books, 1982: 349-62.

## Kaynak toplantıda sunulan bir makale ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazar bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Varsa In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Toplantının adı; Tarihi; Toplantının yapıldığı şehrin adı, Toplantının yapıldığı ülkenin adı. Yayınevi; Yıl. Sayfa numaraları.

Örnek: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O (eds). MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

## Kaynak elektronik olarak yayımlanan bir dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazar bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa numarası. Elektronik olarak yayımlanma tarihi yıl ay ve gün.

Örnek: Lemmon GH, Gardner SN. Predicting the sensitivity and specificity of published real-time PCR assays. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2008; 7: 18. Epub 2008 Sep 25.

## Kaynak bir web sitesi ise;

Web sitesinin adı. Erişim tarihi. Available from: Web sitesinin adresi.

World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 9 Temmuz 2008. Available from: <http://www.who.int>

## Kaynak tez ise;

Yazarın soyadı adının başharfi. Tezin başlığı (tez). Tezin yapıldığı şehir adı: Üniversite adı (üniversite ise); Yılı.

Örnek: Bal ZÇ. Solunum sistemi örneklerinde Moraxella (Branhamella) catarrhalis sıklığı (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 1993.

Değerli okuyucularımız;

Akciğer Bülteninin 2022 yılı son sayısı ile karşınızdayız. Bu sayımızda mümkün olduğu kadar güncel konulara ve son yıllarda yenilenen rehberlere yer vermeye çalıştık. 2021 ACR rehberi Vaskülit tedavisi önerileri, 2022 ERS/ATS/ALAT/JRS İPF ve PPF tedavi önerileri, 2022 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon rehberi önerileri, 2021 CHEST Akciğer Kanseri Tarama Rehberi çok değerli Hocalarımız tarafından kaleme alındı. Olgu sunumunda ise Behçet hastasına yer verildi.

2023 yılında 15-18 Mart tarihleri arasında yine Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresinde hep beraber bilgilerimizi tazeliyor olacağız, şimdiden UASK 2023 kongresinde yerinizi ayırtmanızı öneririz.

Keyifle okuyacağınız, birçok güncel bilgiye ulaşacağınız bu sayıyı sizlerle paylaşmaktan mutluluk duyuyoruz. İyi okumalar...



**Prof. Dr. Gamze KIRKIL**  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ



**Prof. Dr. Nuri TUTAR**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri



**Prof. Dr. Cemal BES**

SBÜ, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,  
Romatoloji Kliniği, İstanbul



**Uzm. Dr. Gamze AKKUZU**

SBÜ, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,  
Romatoloji Kliniği, İstanbul

# 2021 ACR Rehberi Önerileri Doğrultusunda ANCA İlişkili Vaskülitlerin Tedavisi

**G**ranüloz polianjitis (GPA), eozinofilik granüloz polianjitis (EGPA) ve mikroskobik polianjitis (MPA), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitler (AİV) grubunu oluşturan hastalıklardır. AİV sistemik hastalıklardır ancak hastalık bazen tek organla sınırlı kalabilir. Yine de her olguda tanı ve tutulum yaygınlığını değerlendirmek için organ ve sistemler kapsamlı bir biçimde sorgulanmalı ve gerekli ileri incelemeler yapılmalıdır. AİV'de tedavi planlaması yapılırken mutlaka tutulan organ ve/veya sistem belirlenmeli ve tutulumun şiddetine göre tedavi verilmelidir.

Bu yazıda ANCA ilişkili vaskülitlerin ACR 2021 rehberi (1) doğrultusunda tedavisi gözden geçirilecektir.

## **Aktif Şiddetli Hastalıkta Remisyon İndüksiyonu Tedavisi**

Aktif, şiddetli GPA/MPA'sı olan hastalarda, remisyon indüksiyonunda siklofosfamid (CyC) yerine rituximab (RTX) ile tedavi koşullu olarak önerilmiştir. Her iki ajan da GPA ve MPA'da remisyon indüksiyonunda glukokortikoidler (GK) ile kombine halde kullanılır. RTX'in CyC'e göre daha az toksik olması tercih edilme nedenidir. Tek bir CyC kürü; nötropeni, mesane hasarı, in-

fertilite potansiyeli gibi önemli riskler taşıyabilir. CyC ile tekrarlanan kürlerde malignite ve kısırılık riskleri artar. Hasta tarafından da daha tolere edilebilir bir tedavi olarak RTX tercih edilmiştir.

CyC, RTX'dan kaçınılması gerektiğinde ya da RTX tedavisine rağmen aktif hastalık varlığında Tablo 1'de verilen dozda kullanılabilir. Akut renal hasar (örneğin; serum kreatinin > 4 mg/dL) gibi ciddi hastalık durumlarında CyC'in tercih edilip edilmeyeceği hala tartışmalıdır. İntravenöz (IV) pulse ya da günlük oral CyC kullanılabilir. Yetişkinler için bu iki seçenek arasındaki karar hasta ve hekim tercihlerine göre verilmelidir. Çocuklarda uyumu kolaylaştırmak ve toksisiteyi sınırlamak için IV CyC tercih edilebilir. Remisyon indüksiyonu için CyC ve RTX kombine tedavisinin etkinliğine ilişkin veriler sınırlıdır ve bu kombinasyonun potansiyel toksisitesi bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir.

Aktif glomerülo nefriti (GN) olan GPA/MPA hastalarında, remisyon indüksiyon tedavisine plazma değişiminin (plazmaferez) rutin olarak eklenmesi koşullu olarak önerilmez. Plazma değişimi, aktif GN'li tüm hastalarda değil; ancak hızlı progresyon ve son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleme riski daha yüksek olan ve enfeksiyon riskinde potansiyel risk artışının da kabul edildiği hastalarda düşünülmelidir. Plazma değişimi kararını etkileyebilecek faktörler; hastanın başvuru anındaki böbrek fonksiyonu, böbrek fonksiyon kaybının oranı, remisyon indüksiyon tedavilerine yanıt durumu ve hastanın ciddi enfeksiyonları tolere etme yeteneğini içerir.

GPA veya MPA'sı olan ve aynı zamanda anti-glomerüler bazal membran hastalığı olan hastalarda plazma değişimi tavsiye edilmeye devam etmektedir.

Alveolar hemorajisi olan aktif, şiddetli GPA/MPA hastalarında, remisyon indüksiyon tedavilerine plazma değişiminin eklenmesi koşullu olarak önerilmez. Plazma değişiminin alveolar hemorajili hastalarda kanıtlanmış bir yararı yoktur ve ciddi enfeksiyonlarda artmış risk ile ilişkilidir. Plazma değişimi, aktif GN'i olan belirli hastalarda veya kritik hastalığı olan ve hastalığı önerilen remisyon indüksiyon tedavilerine yanıt veremeyen hastalarda düşünülebilir (kurtarma tedavisi olarak plazma değişimi).

Aktif, şiddetli GPA/MPA'sı olan hastalara, başlangıç tedavisinin bir parçası olarak ya IV pulse GK ya da yüksek doz oral GK verilebilir. IV pulse GK'in etkinliğini yüksek doz oral GK ile karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Daha yüksek dozlardaki GK (pulse gibi) genellikle, organ veya hayatı tehdit eden hastalık belirtileri varlığında uygulanır ancak artmış enfeksiyon riski ile ilişkili olabilir.

Aktif, şiddetli GPA/MPA'sı olan hastalarda, remisyon indüksiyonu için standart doz GK rejimi yerine azaltılmış dozda GK rejimi koşullu olarak önerilmektedir. Uzun süreli GK kullanımıyla ilişkili bilinen toksisiteler nedeniyle GK maruziyetini en aza indirmek kritik öneme sahiptir. GK dozu her hasta için bireyselleştirilebilir.

### Aktif, Şiddetli Olmayan Hastalıkta Remisyon İndüksiyonu Tedavisi

Aktif, şiddetli olmayan GPA'lı hastalarda, CyC veya RTX yerine metotreksat (MTX) ile tedaviye başlanması koşullu olarak önerilir. Metotreksat (MTX), RTX ve CyC bu hasta grubunda remisyon indüksiyonunda etkilidir. Bununla birlikte, şiddetli olmayan GPA da tıpkı şiddetli GPA gibi, birden fazla kür tedavi gerektiren kronik bir hastalık olabilir. CyC'nin daha yüksek toksisitesinden dolayı MTX tercih edilmektedir. Bu hasta grubu için MTX tedavisiyle ilgili daha fazla kanıt ve klinik deneyim olması nedeniyle şu anda RTX yerine MTX önerilmektedir, etkinliklerini karşılaştırmak için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. RTX, hepatik veya renal disfonksiyonu olan hastalarda, MTX alırken tekrarlayan relapslarda veya uyumla ilgili endişeler dahil olmak üzere spesifik klinik durumlarda tercih edilebilir.

Aktif, şiddetli olmayan GPA'sı olan hastalarda, tedavinin tek başına GK yerine MTX ve GK ile başlatılması koşullu olarak önerilmektedir. GK maruziyetini ve toksisiteyi en aza indirmek için GK ile birlikte MTX verilmesi önerilmiştir. Genel olarak, GK monoterapisi ile tedavinin düşünülebileceği birkaç klinik durum vardır (artraljiler veya diğer remisyon idame tedavilerini tolere edememe gibi) ve bu tedavi stratejisi kullanılıyorsa yakın izlem gereklidir.

Aktif, şiddetli olmayan GPA'lı hastalarda, tedaviye Aza tioprin (AZA) ile birlikte GK veya mikofenolat mofetil (MMF) ile birlikte GK ile başlanması yerine MTX ve GK ile başlanması koşullu olarak önerilmektedir. Aktif, şiddetli olmayan GPA'da remisyon indüksiyonu için MTX, AZA ve MMF'nin etkinliğini değerlendirmek için karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Klinik faktörler ilaç

seçimini etkileyebilir. Örneğin; orta-ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda MTX dikkatli kullanılmalı veya kullanılmamalıdır. AZA gebelikte veya MTX veya MMF'nin tolere edilemediği durumlarda tercih edilen ajan iken, MTX veya MMF, total tiyopurin S-metiltransferaz eksikliği (TPMT) veya yüksek riskli TPMT ve/veya NUDT15 genotipleri olan hastalarda endikedir.

Aktif, şiddetli olmayan GPA'lı hastalarda, tedaviye trimetoprim/sülfametoksazol ile birlikte GK yerine MTX ve GK ile başlanması koşullu olarak önerilmektedir. MTX, önceki bulgulara dayanılarak remisyon indüksiyonu için trimetoprim/sülfametoksazolden daha etkili kabul edilir (2). *Pneumocystis jirovecii* pnömonisini önlemek için düşük doz trimetoprim/sülfametoksazol immünosupresif ajanlarla birlikte kullanılabilir.

### Remisyon İdamesi Tedavisi

CyC veya RTX ile tedaviden sonra hastalığı remisyon giren şiddetli GPA/MPA'lı hastalarda, remisyon idamesi için MTX yerine RTX veya AZA ile tedavi koşullu olarak önerilir. RTX, MTX veya AZA'ya tercih edilir. Bununla birlikte, MTX ve AZA için daha uzun vadeli güvenlik verilerinin mevcut olması, maliyet ve diğer faktörler RTX kullanımını sınırlayabilir.

Remisyon idamesinde MTX veya AZA tedavisi düşünülüyorsa, karşılaştırılabilir etkinlikleri göz önüne alındığında, hastanın klinik durumu ve tercihleri seçime rehberlik etmelidir. CyC veya RTX ile tedaviden sonra hastalığı remisyon giren şiddetli GPA/MPA'lı hastalarda, remisyon idamesi için MMF yerine MTX veya AZA tedavisi koşullu olarak önerilmektedir.

Trimetoprim/sülfametoksazol, sinonazal tutulumu olan hastalarda faydalı olabilir (3); ancak kullanımı potansiyel olarak toksisiteyi (örneğin; ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları) ve ilaç yükünü artırır. Trimetoprim/sülfametoksazol, *P. jirovecii* pnömonisine karşı profilaksi için hala endike olabilir. Günde iki kez 800 mg/160 mg trimetoprim/sülfametoksazol verildiğinde MTX ile trimetoprim/sülfametoksazol arasında potansiyel bir ilaç etkileşimi riski vardır. Trimetoprim/sülfametoksazol ile MTX olumsuz etkileşimi olabilen ilaçlar olup, mümkünse bu iki ilaç birlikte kullanılmamalıdır.

Hipogamaglobulinemisi (örneğin; IgG < 3 g/L) ve tekrarlayan ciddi enfeksiyonları olan, RTX ile remisyon idame tedavisi alan GPA/MPA hastalarında, immüno-globulin takviyesi koşullu olarak önerilmektedir. Bir hastada hipogamaglobulinemi var ve tekrarlayan enfeksiyonlar yaşıyorsa, replasman dozlarında (örneğin;

400-800 mg/kg/ay) immüno-globulin takviyesi düşünülmelidir. Tekrarlayan enfeksiyonları olmayan ancak aşı yanıtları bozulmuş hipogamaglobulinemisi olan hastalarda da immüno-globulin takviyesi düşünülebilir (4).

Remisyon idame tedavisinin optimal süresi iyi belirlenmemiştir. Klinik çalışmalarda tipik olarak  $\geq 18$  ay süreyle remisyon idame tedavisi uygulanmış olsa da, hastalar daha uzun süre devam eden remisyon idame tedavisinden fayda görebilir. Hasta paneli, hastaya özgü faktörlere bağlı olarak  $\geq 18$  ay ve potansiyel olarak daha uzun süreli remisyon idame tedavisini tercih etmiştir. Göz önünde bulundurulması gereken faktörler önceki relaps öyküsü, organ tutulumunun kapsamı ve ANCA durumu gibi hastalık özellikleridir (PR3-ANCA pozitif hastalarda relaps olasılığı daha yüksektir) (5).

### Hastalık Relapsında Tedavi

Şiddetli hastalık belirtileri ile nüks yaşayan ve remisyon idamesi için RTX almayan GPA/MPA'lı hastalarda, tekrar remisyon indüksiyonunda CyC yerine RTX ile tedavi koşullu olarak önerilmektedir. Remisyon idamesi için RTX alırken şiddetli hastalık belirtileri ile nüks yaşayan GPA/MPA hastalarında, yeniden remisyon indüksiyonu için ek RTX yerine RTX'den CyC'ye geçiş koşullu olarak önerilmiştir. Hasta yakın zamanda RTX aldıysa CyC önerilirken, son RTX infüzyonundan bu yana uzun bir süre geçmişse RTX'in remisyon indüksiyon dozu etkili olabilir. Remisyon indüksiyonunda standart olduğu gibi, bu ajanlar GK ile birlikte kullanılmalıdır.

### Refrakter Hastalığın Tedavisi

Remisyon indüksiyonunda RTX veya CyC alan, tedaviye dirençli şiddetli GPA/MPA hastalarında, bu iki ajanın kombinasyonu yerine diğer ajana geçilmesi koşullu olarak önerilmiştir. Remisyon indüksiyon tedavisine dirençli GPA/MPA'lı hastalarda, mevcut tedaviye IV immüno-globulin (IVIg) eklenmesi koşullu olarak önerilmektedir. IVIg, GPA/MPA'yı tedavi etmek için rutin olarak kullanılmamalıdır; ancak remisyon indüksiyon tedavisinin (yani RTX veya CyC) etkisi beklenirken kısa süreli kontrol için ek tedavi olarak belirli dozlarda (örneğin; 2 g/kg) düşünülebilir (6).

### Sinonazal, Hava Yolu ve Kitle Lezyonlarının Tedavisi

Sinonazal tutulumlu GPA hastalarında; nazal yıkama ve nazal topikal tedaviler (antibiyotikler, kayganlaştırıcılar ve glukokortikoidler) faydalı olabilir. Nazal septal defekt ve/veya çökmesi olan remisyondaki GPA hastalarına, hasta tarafından istenirse rekonstrüktif tedavi koşullu olarak önerilir. GPA'sı ve aktif enflamasyonlu sub-glottik ve/veya endobronşiyal stenozu olan hastalarda, tek başına intralezyonel glukokortikoid enjeksiyonu ile cerrahi dilatasyon yerine immünsüpresif tedavi koşullu olarak önerilmektedir. Subglottik veya endobronşiyal stenozlar, bu lezyonların yönetiminde uzmanlığa sahip bir kulak burun boğaz uzmanı veya göğüs hastalıkları uzmanı tarafından yönetilmelidir. Aktif inflamatuvar stenozların başlangıç tedavisi için immünosüpresif tedavi önerilir ve genellikle GK ve diğer ajanları içerir. Uzun süredir devam eden, fibrotik veya immünsüpresyona yanıt vermeyen stenozlar için intralezyonel GK enjeksiyonu ile cerrahi dilatasyon daha uygun olabilir (7). Medikal tedavi ile eş zamanlı intralezyonel GK enjeksiyonu ile cerrahi dilatasyon da acil müdahale gerektiren (örneğin; kritik darlık) stenozlar için başlangıç tedavisi olarak düşünülebilir.

GPA ve kitle lezyonları (orbital psödotümör veya parotis bezleri, beyin veya akciğer kitleleri gibi) olan hastalar için, kitle lezyonunun immünsüpresif tedavi ile birlikte cerrahi olarak çıkarılması yerine immünsüpresif ile tedavi edilmesi koşullu olarak önerilmiştir. İmmünsüpresif tedavi (remisyon indüksiyonunu takiben remisyon idamesi) kitle lezyonları için hemen her zaman ilk tedavi seçeneğidir.

GPA/MPA'lı hastalarda, tek başına ANCA titre sonuçlarına dayalı immünsüpresif tedavi dozlaması koşullu olarak önerilmez. ANCA pozitifliğinin devam etmesi, sürekli immünsüpresif tedavinin gerekli olduğunu göstermez. Bunun yerine tedavi kararları, tanısal çalışmalarla (örneğin; laboratuvar, görüntüleme ve biyopsi bulguları) birlikte hastanın klinik semptomlarına dayanmalıdır.

RTX veya CyC alan GPA/MPA hastalarına *P. jirovecii* pnömonisini önlemek için koşullu olarak profilaksi önerilir (8). RTX için, GPA veya MPA'sı olan hastalarda son RTX dozundan sonra ≥6 ay boyunca *P. jirovecii* pnömonisi için profilak-

si önerilmektedir. AZA veya MMF ile kombine halde orta-yüksek dozda GK (örneğin; > 20 mg/gün) alan hastalarda da *P. jirovecii* pnömonisine karşı profilaksi düşünülmelidir.

### AKTİF ŞİDDETLİ EGPA HASTALARINDA REMİSYON İNDÜKSİYONU TEDAVİSİ

Aktif şiddetli EGPA'sı olan hastalarda, başlangıç tedavisi olarak IV pulse GK ya da yüksek doz oral GK verilebilir. Birinin diğer seçeneğe tercih edilmesini destekleyen veri bulunmamaktadır. Her iki durumda da GK; CyC veya RTX gibi bir immünsüpresif ajanla birlikte verilmelidir.

CyC ile artmış deneyim göz önüne alındığında, aktif kardiyak tutulumu olan hastalarda CyC önerilir, çünkü kardiyomyopati EGPA'da ölümün ana bağımsız belirleyicisi olarak bulunmuştur (9). CyC, ANCA negatif olan ve ciddi nörolojik veya gastrointestinal belirtileri olan hastalarda da düşünülebilir. ANCA pozitif olan, aktif GN'i olan, daha önce CyC tedavisi alan veya CyC ile gonadal toksisite riski taşıyan hastalarda RTX düşünülebilir.

Aktif, şiddetli EGPA'lı hastalar için, remisyon indüksiyonunda mepolizumab (MEP) yerine CyC veya RTX koşullu olarak önerilmektedir.

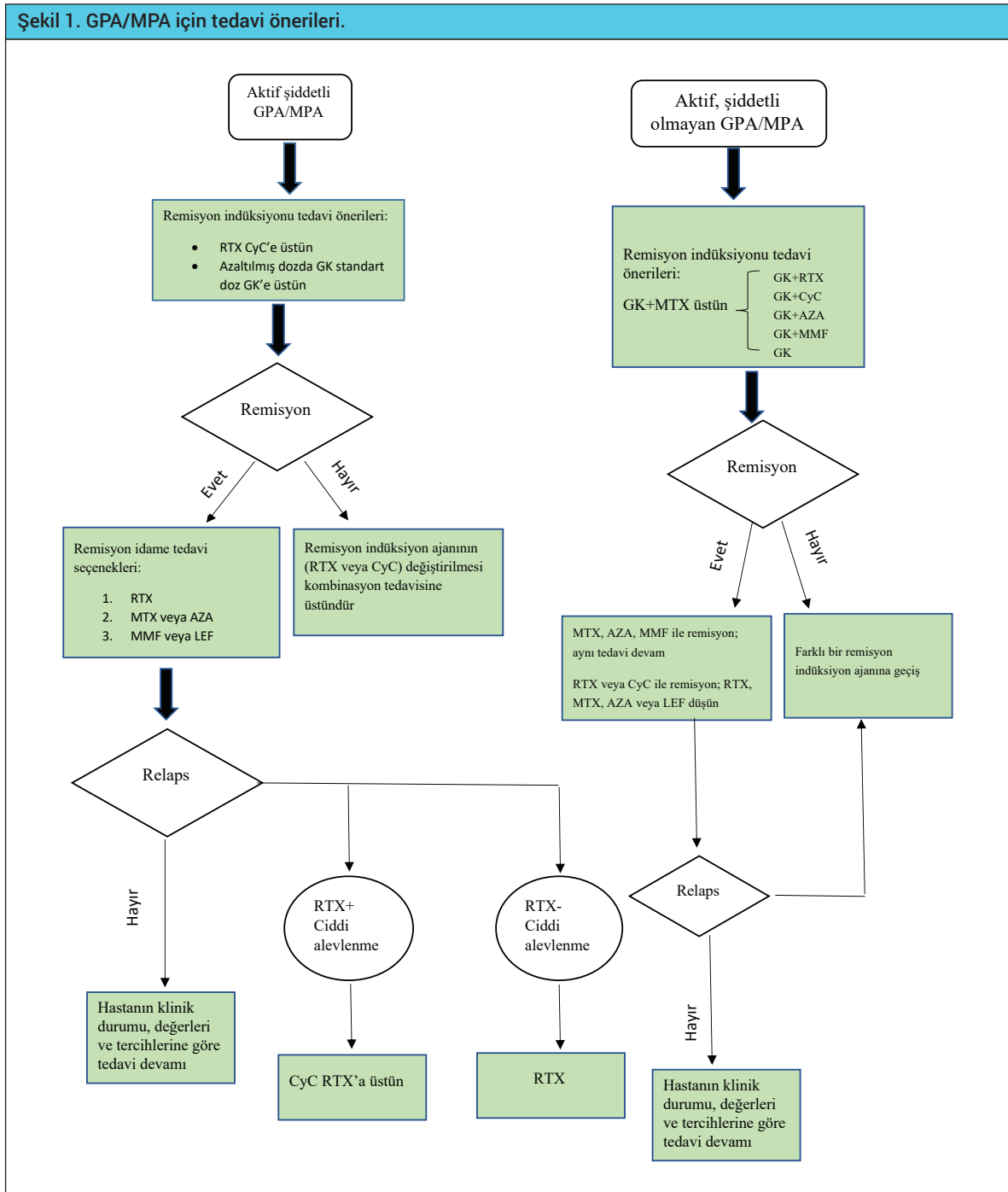
### Aktif, Şiddetli Olmayan Hastalıkta Remisyon İndüksiyonu Tedavisi

Aktif, şiddetli olmayan EGPA'lı hastalarda tedaviye; MTX, AZA veya MMF ve GK yerine mepolizumab (MEP) ve GK ile başlanması koşullu olarak önerilmiştir. Aktif, şiddetli olmayan EGPA tedavisinde tümü GK ile birlikte kullanılan bir dizi immünsüpresif ajan düşünülebilir. Şiddetli olmayan EGPA'nın klinik profili ağırlıklı olarak astım, sinüs hastalığı ve şiddetli olmayan vaskülit içerir. MTX, AZA ve MMF ile önemli klinik deneyimler olsa da, bunların etkinliğine ilişkin sınırlı veri vardır ve bu tedaviler randomize klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Hastalık belirtileri dahil olmak üzere bireysel faktörler mepolizumab kullanma kararını etkileyebilir; bu durumda MTX, AZA veya MMF kullanılabilir. Bu ilaçlardan birini diğerlerine tercih etmek için yeterli veri yoktur; bu nedenle, seçim bireysel hasta faktörlerinden etkilenmelidir.

Aktif, şiddetli olmayan EGPA'lı hastalarda, tedaviye yalnızca GK yerine, MTX, AZA veya MMF ile birlikte GK ile başlanması koşullu olarak önerilmiştir. GK monoterapi hafif astım, alerjik semptomlar, hamilelik sırasında kullanım veya diğer bireysel hasta durumları için uygun olabilir.



Şekil 1. GPA/MPA için tedavi önerileri.



Aktif, şiddetli olmayan EGPA'lı hastalarda; tedaviye CyC veya RTX ile birlikte GK yerine, MTX, AZA veya MMF ile birlikte GK ile başlanması koşullu olarak önerilmektedir. Bununla birlikte, diğer ajanlar aktif, şiddetli olmayan hastalığı kontrol etmede etkili değilse veya hastada şiddetli olmayan vaskülit varsa (bazı serilerde mononöritis multipleks dahil) ve ANCA pozitifse RTX düşünülebilir. Toksikitesi nedeniyle aktif, şiddetli olmayan hastalık tedavi edilirken CyC'den kaçınılmalıdır ve bu durumda en az tercih edilen seçenek olmalıdır.

### Remisyon İdamesi Tedavisi

CyC ile remisyon induksiyonu sağlanan şiddetli EGPA hastalarının idame tedavisinde; RTX yerine MTX, AZA veya MMF koşullu olarak önerilir.

Şiddetli EGPA'sı olan ve hastalığı remisyon giren hastalarda, remisyon idamesi için mepolizumab yerine MTX, AZA veya MMF ile tedavi koşullu olarak önerilir.

### Hastalık Relapsında Tedavi

CyC ile başarılı remisyona induksiyonundan sonra şiddetli hastalık belirtileri ile nüks yaşayan EGPA'lı hastalar için, yeniden remisyona induksiyonunda CyC yerine RTX ile tedavi koşullu olarak önerilmektedir. RTX ile başarılı remisyona induksiyonundan sonra şiddetli hastalık belirtileri ile relaps yaşayan EGPA'lı hastalar için, yeniden remisyona induksiyonunda CyC'e geçiş yerine RTX ile tedavi koşullu olarak önerilir. Toksikiteyi en aza indirmek için RTX, CyC'e tercih edilir. Ancak nüks başlangıcından önceki remisyona süresi incelenmelidir. RTX tedavisinden hemen sonra şiddetli bir nüks meydana gelirse veya kalp tutulumu varsa CyC düşünülmelidir.

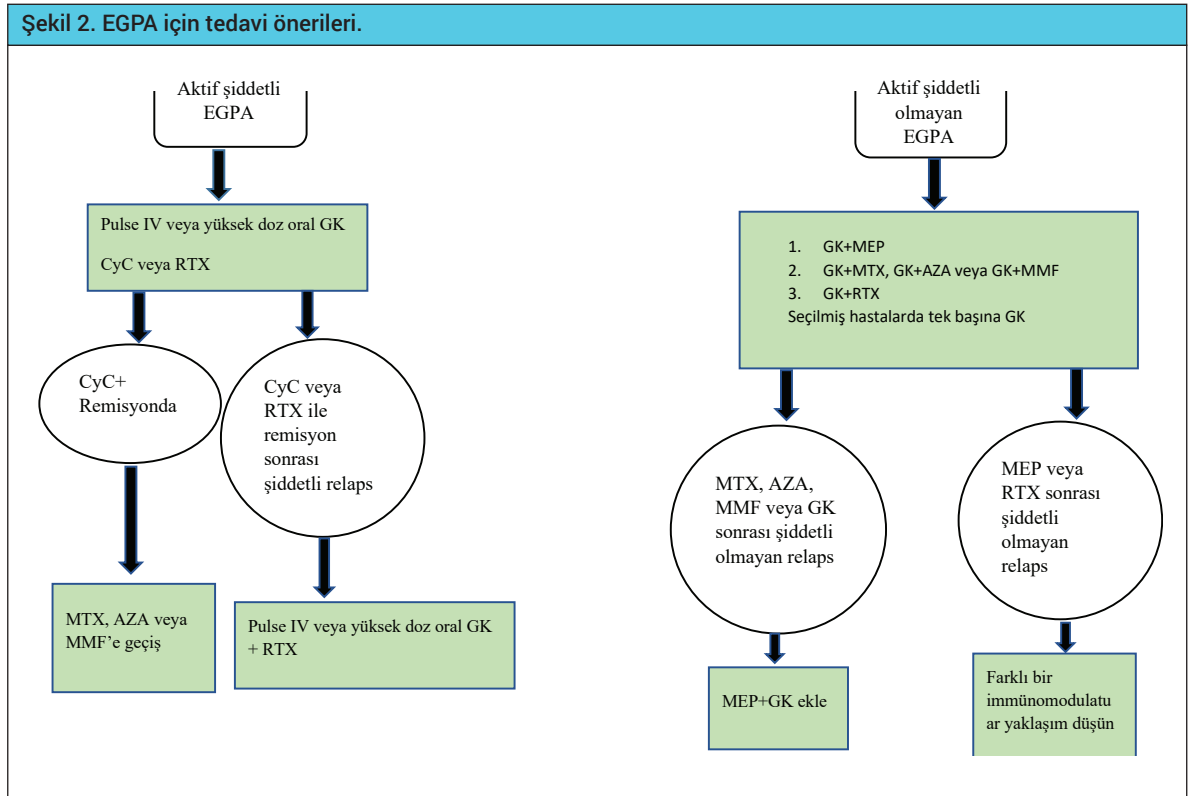
MTX, AZA veya MMF alırken şiddetli olmayan hastalık belirtileri (astım ve/veya sinonazal hastalık) ile nüks yaşayan EGPA hastaları için, başka bir ajana geçmek yerine mepolizumab eklenmesi koşullu olarak önerilmektedir. Aktif astımı olan EGPA'lı hastalar için, sistemik immünesüpresif tedaviyi artırmadan önce inhaler tedaviler maksimize edilmelidir. Ek olarak mepolizumabın eozinofilik astımda da etkili olduğu kanıtlanmıştır (10).

Yalnızca düşük doz GK alırken şiddetli olmayan hastalık belirtileri (astım ve/veya sinonazal hastalık) ile nüks yaşayan EGPA hastalarında; MTX, AZA veya MMF eklemek yerine mepolizumab eklenmesi koşullu olarak önerilmiştir.

Lökotrien inhibitörleri alan yeni tanı konmuş EGPA'lı hastalarda, lökotrien inhibitörlerinin kesilmesi yerine devam ettirilmesi koşullu olarak önerilmektedir. Lökotrien inhibitörleri ile EGPA'nın gelişimi arasında bir bağlantı olabileceği yönünde endişeler dile getirilmiştir. Daha sonraki retrospektif çalışmalarda lökotrien inhibitörleri ile EGPA arasında nedensel bir ilişki olduğu sonucuna varılmamıştır (11). Bu nedenle, yeni tanı konmuş EGPA'lı hastalar, astım veya sinonazal hastalıkların yönetiminde faydalıysa, bir lökotrien inhibitörüne devam etme seçeneğine sahip olmalıdır.

Aktif astımı ve/veya sinonazal hastalığı olan EGPA'lı hastalarda lökotrien inhibitörlerinin kullanımı kontrendikedir. EGPA'lı hastalarda, tanı anında ekokardiyografik inceleme yapılması koşullu olarak önerilir. Kardiyak tutulumun tespit edilememesi hasta sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, kardiyak semptomların yokluğunda bile, yeni tanı konmuş EGPA'lı tüm hastalarda ekokardiyografi incelemesi önerilmektedir.

Şekil 2. EGPA için tedavi önerileri.



Sinonazal tutulumlu EGPA hastalarında; nazal yıkama ve nazal topikal tedaviler (antibiyotikler, kayganlaştırıcılar ve glukokortikoidler) düşünülebilir. Alerjik rinit ve sinonazal hastalık, EGPA'nın sık görülen klinik özellikleridir. CyC veya RTX alan EGPA'lı hastalarda, *P. jirovecii* pnömonisi için profilaksi koşullu olarak önerilir.

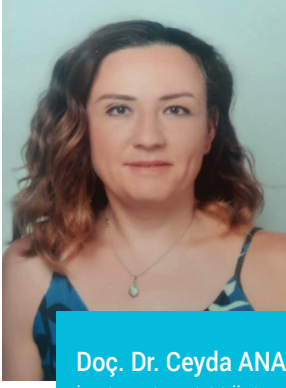
### ACR 2021 ANCA İlişkili Vaskülit Tedavi Önerilerindeki Tanımlamalar

- **Aktif hastalık:** GPA, MPA veya EGPA'ya atfedilen; önceki hasarla ilgili olmayan, yeni, persistan veya kötüleşen semptom ve/veya bulguların varlığı.
- **Şiddetli hastalık:** Organ veya hayatı tehdit eden belirtilere sahip vaskülit [alveolar hemoraji, glomerülonefrit, santral sinir sistemi (SSS) vaskülit, mononöritis multipleks, kardiyak tutulum, mezenterik iskemi, ekstremiteler/parmak iskemisi].

- **Şiddetli olmayan hastalık:** Organ veya hayatı tehdit eden belirtileri olmayan vaskülit (rinosinüzit, astım, hafif sistemik semptomlar, komplike olmayan kutanöz vaskülit, hafif inflamatuvar artrit).
- **Remisyonunda hastalık:** İmmünsüpresif tedavi sırasında ya da sonrasında vaskülitte atfedilen klinik semptom ya da bulguların olmaması durumu.
- **Refrakter hastalık:** Uygun immünsüpresif tedaviye rağmen devam eden aktif hastalık varlığı.
- **Relaps:** Bir remisyon döneminden sonra aktif hastalığın tekrarlaması durumu.

### KAYNAKLAR

1. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021 Aug;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773.
2. De Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, Paulsen J, Heller M, Nölle B, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis: methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 1996;39:2052-61.
3. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335:16-20.
4. Kado R, Sanders G, McCune WJ. Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy [review]. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:228-33.
5. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955-60.
6. Crickx E, Machelart I, Lazaro E, Kahn JE, Cohen-Aubart F, Martin T, et al. Intravenous immunoglobulin as an immunomodulating agent in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a French nationwide study of ninety-two patients. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:702-12.
7. Martinez Del Pero M, Jayne D, Chaudhry A, Sivasothy P, Jani P. Long-term outcome of airway stenosis in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): An observational study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140: 1038-44.
8. Vernovsky I, Dellaripa PF. *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in patients with rheumatic diseases undergoing immunosuppressive therapy: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol* 2000;6:94-101.
9. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335:16-20.
10. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
11. Hauser T, Mahr A, Metzler C, Coste J, Sommerstein R, Gross WL, et al. The leucotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax* 2008;63:677-82.



**Doç. Dr. Ceyda ANAR**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir



**Uzm. Dr. Betül İkbâl DOĞAN**

Tunceli Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Tunceli

# İdyopatik Pulmoner Fibrozis ve Progresif Pulmoner Fibrozis

## ERS/ATS/ALAT/JRS 2022 Rehberi Önerileri

**A**TS ve ERS rehberleri önceki kılavuzlarda yer alan usual interstiyel pnömoninin (UIP) radyolojik ve histopatolojik özellikleri, tanı kriterleri, tedavi yaklaşımları antiasit ilaçlar ve transbronşiyal akciğer kriyobiyopsisi (TBLC) hakkında önerilerde bulundu. Ayrıca, antireflü cerrahisi ve genomik sınıflandırıcı testler ile ilgili yeni soruların ele alınması gerektiğine karar verildi. IPF kılavuzları güncellenirken, Progresif Pulmoner Fibrozis (PPF) gösteren IPF dışındaki interstiyel akciğer hastalıklarında antifibrotik ilacın yararlı bir etkisini bildiren bir klinik çalışma yayınlandı (1,2). Konunun önemi ve güncelliği göz önüne alındığında, kılavuz komitesi; pulmoner fibrozisin ilerlemesini tanımlamak ve antifibrotik tedaviye genel yaklaşımın devam etmesi veya tedavinin belirli progresif tiplerle sınırlandırılması gerekip gerekmediğine karar vermek için kapsamını genişletti.

### BÖLÜM I: İPF TANI VE TEDAVİSİNE İLİŞKİN GÜNCELLEME

#### UIP'nin Radyolojik Özellikleri

İPF'nin ayırt edici özelliği olan UIP'nin radyolojik özellikleri, İPF tanısı için 2018 kılavuzlarında ayrıntılı olarak açıklanmıştır (3). Kılavuz komitesi, birkaç radyolojik özelliğin, vurgu için mevcut kılavuzda tekrarlamayı gerektirdiği sonucuna varmış ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT) modellerinin kategorilerini yeniden gözden geçirmişlerdir.

### İPF'de YRBT Bulgularının Spektrumu

Akciğer fibrozu, traksiyon bronşektazisi/bronşiolektazi ve/veya bal peteği oluşumu tanımlandığında güvenle tanınır, ancak bal peteği görünümü paraseptal amfizemden ve fibrozisli hava boşluğu genişlemesinden ayırt edilmelidir. Patoloji-bilgisayarlı tomografi (BT) korelasyonları, bal peteği ve traksiyon bronşiolektazisinin yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Bal peteği oluşumu, fibrotik alveolar septanın kollapsı ve terminal hava yollarının dilatasyonundan sonra gelişen bronşiolar kistlere tekabül eder. Kistik yapılar bazen lobüler çekirdek boyunca takip edilebilir ve birbirleriyle bağlantılı ve bronş ağacı ile devamlılık içinde gibi görünmektedir. Bal peteği kistleri hem çevreleyen alveolar septal fibrozise bağlı periferik hava yollarının dilatasyonundan hem de tanjansiyel olarak görüntülenen traksiyon bronşiolektazisinden oluşur. UIP'ye özgü YRBT bulguları ve YRBT'de bal peteği görünümü, histolojik olarak en iyi bronşiolektazi ile koreledir. Son gözlemler, İPF'de remodelling sürecinin traksiyon bronşektazisinden bal peteği oluşumuna kadar bir süreklilik gibi görüldüğünü ve iki sürecin kavramsal ayrımının yanıltıcı olabileceğinin altını çizmiştir. BT taramalarında traksiyon bronşektazisi/bronşiolektazisi ve bal peteğinin belirlenmesi, gözlemciler arası orta düzeyde uyum ile ilişkilidir.

UIP paterni, İPF'nin (İPF-UIP) bir özelliğidir, ancak fibrotik hipersensitivite pnömonisi (HP), bağ dokusu hastalığı (KDH) (KDH-UIP) olan hastalarda da görülebilir. HP-UIP ve KDH-UIP çoğu zaman radyolojik olarak İPF-UIP'den ayırt edilemez. Pleuroparankimal fibroelastoz İPF vakalarının %6-10'unda görülebilir, akciğer fonksiyonunda daha hızlı düşüş, daha yüksek pnömotoraks ve pnömomediastinum riski ve daha kötü sağkalım ile ilişkili olabilir.

### İPF'ye Tanısal Yaklaşımda Olası UIP Modeli

İPF tanısı için 2018 kılavuzlarında dört YRBT kategorisi tanımlanmıştır: UIP paterni, olası UIP paterni, UIP paterni için belirsiz ve alternatif tanı. UIP ve olası UIP modellerinin tek bir kategoride birleştirilmesi düşünülmüştür, ancak kılavuz komitesi, netlik sağlamak amacıyla küçük değişikliklerle dört kategoriyi korumaya karar vermiştir (Tablo 1).

UIP ve olası UIP kategorilerinin birleştirilmesinin düşünülmesinin nedenleri aşağıda belirtilmiştir:

1. YRBT'de olası UIP paterni ve UIP paterni olan hastaların benzer hastalık davranışına ve klinik seyirlerle sahip olduğuna dair artan kanıtların olması (4).

2. Olası UIP paterni olan hastalarda UIP'nin histolojik doğrulama olasılığı %80 ile %85 arasında değişmektedir (5).
3. Uygun klinik varlığında, olası UIP paterni veya UIP paterni olan hastalarda İPF tanısını kesin olarak koymak için UIP paterninin histopatolojik doğrulaması gerekli değildir (6).

Bu nedenlere rağmen, kılavuz komitesi birkaç nedenden dolayı iki model arasındaki farklılığı sürdürmeyi seçti:

1. Olası UIP'nin histopatolojik UIP ile korelasyonunu açıklayan çalışmalar uzman ortamlardan alınmıştır ve alternatif ortamlardaki korelasyon bilinmemektedir.
2. Olası UIP'li hastaların daha iyi sağkalımları olabileceğini düşündüren kanıtlar vardır (7).
3. Histolojik UIP için olası UIP BT paterninin tahmin değeri, UIP BT paterninden biraz daha düşüktür, bu da olası UIP BT paterninin fibrotik HP gibi diğer fibrotik akciğer hastalıkları ile daha fazla örtüşme gösterebileceğini düşündürür.
4. Histolojik UIP için olası bir UIP paterninin prediktif değerinin, nisbeten hafif fibrozisi olan bireylerde ve daha genç bireylerde daha düşük olduğuna dair kanıtlar vardır.

UIP paterni ve olası UIP paterni ayrı kalsa da (Şekil 1), bu antiteler için tanısal yaklaşımlar benzerdir (Şekil 2) ve alternatif bir tanı için klinik endişe olmadıkça histolojik doğrulama genellikle gereksizdir.

### UIP'nin Histopatolojik Özellikleri

UIP ve olası UIP'yi karakterize eden histopatolojik kriterler gözden geçirilmiş ve doğrulanmıştır. Biyopsi ile konulan UIP tanısı, aşağıdakilerin kombinasyonuna dayanır:

1. Yapısal bozulma (yani destrüktif skar ve/veya bal peteği görünümü) ile birlikte yamalı yoğun fibrozis,
2. Tercihen subplevral ve paraseptal akciğer parankimi tutulumu,
3. Fibroblast odakları,
4. Alternatif bir teşhis öneren özelliklerin olmaması.

Tablo 1. İdiyopatik pulmoner fibroziste yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi paternleri.				
	UIP paterni	Muhtemel UIP paterni	Belirsiz UIP paterni	BT bulguları Alternatif tanıyı düşündürüyor
UIP histolojisi ile uyum seviyesi	%90	%70-89	%51-69	< %50
Dağılım	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subplevral ve bazal dominant</li> <li>Sıklıkla heterojen (fibrozisin arasında normal akciğer alanları)</li> <li>Bazen diffüz</li> <li>Belki asimetrik olabilir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subplevral ve bazal dominant</li> <li>Sıklıkla heterojen (retikülasyon ve traksiyon bronşetazisi/ bronşiolektazisi arasında normal akciğer alanları)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subplevral baskınlık olmadan diffüz dağılım</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subplevral yayılım ile peribronkovasküler baskın (NSİP düşün)</li> <li>Perilenfatik baskın (sarkoidoz düşün)</li> <li>Üst ve orta akciğer tutulumu (fibrotik HSP, KDH-İAH, sarkoidoz)</li> <li>Subplevral dağılım (NSİP, sigara ilişkili İAH)</li> </ul>
BT bulguları	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traksiyon bronşektazisi/bronşiolektazi ile birlikte veya birlikte olmadan balpeteği</li> <li>İnterlobuler septalarda irregüler kalınlaşma</li> <li>Sıklıkla retiküler patern ile süperpoze, hafif buzlu cam</li> <li>Belki pulmoner osifikasyon olabilir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traksiyon bronşektazisi/bronşiolektazi ile birlikte retiküler patern</li> <li>Belki hafif buzlu cam</li> <li>Subplevral yayılımın olmaması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akciğer fibrozisinin CT bulguları spesifik bir etyolojiyi düşündürmüyor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akciğer bulguları <ul style="list-style-type: none"> <li>Kistler (LAM, PLHHx, LIP, DIP)</li> <li>Mozaik atenuasyon veya üç-yoğunluk bulgusu (HSP)</li> <li>Buzlu cam baskın (HSP, sigara ilişkili, ilaç, fibrozisin akut alevlenmesi)</li> <li>Bol sentrilobuler nodüller (HSP veya sigara ilişkili)</li> <li>Nodüller (Sarkoidoz)</li> <li>Konsolidasyon (Organize pnömoni vs.)</li> </ul> </li> <li>Mediastinal bulgular <ul style="list-style-type: none"> <li>Plevral plaklar (asbestozis)</li> <li>Dilate özefagus (KDH)</li> </ul> </li> </ul>

\*Kaynak 9'dan alınmıştır.

Tüm bu özellikler mevcut olduğunda, güvenle bir UIP modeli oluşturulabilir. "Probable- (Muhtemel UIP)", alternatif bir tanı önerecek özelliklerin yokluğunda bu bulguların bazılarının mevcut olduğu biyopsileri ifade eder. Komite, transbronşiyal kriyobiopsinin gelişen kullanımının yorumuna değer olduğu sonucuna varmıştır. UIP için histopatolojik kriterlerin uygulanması, transbronşiyal kriyobiopsi numuneleri ile daha zordur, çünkü 1. Patolojik değişikliklerin subplevral baskınlığı kolayca teyid edilemeyebilir ve 2. Örnekleme hatası potansiyeli, alternatif bir teşhis önerebilecek özelliklerin daha az güvenli dışlanmasına neden olur. Cerrahi akciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında, çoğu vakada sınırlı subplevral akciğer parankimi örnekleme göz

önüne alındığında, transbronşiyal kriyobiopsinin kesin bir UIP paterninden ziyade, olası bir UIP paternini göstermesi daha olasıdır. Bununla birlikte, yamalı fibroz, fibroblast odakları ve alternatif bir tanı gösterecek özelliklerin yokluğunun bir kombinasyonu, transbronşiyal kriyobiopside olası bir UIP paterni oluşturmak için genellikle yeterlidir. UIP ve olası UIP modellerini multidisipliner tartışma bağlamında birleştirmek, İPF'li hastalarda cerrahi akciğer biyopsisi ve transbronşiyal kriyobiopsi için karşılaştırılabilir tanısal anlaşma oranlarıyla sonuçlanır (8).

### İPF Tanısı için Kanıtı Dayalı Öneriler

1. Transbronşiyal kriyobiopsiyi uygulama ve yorumlama konusunda deneyimli tıp merkezlerinde (koşullu öneri, çok düşük kaliteli kanıt) tipi belirlenmemiş İAH olan

Şekil 1. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve biyopsi paternleri temelinde idiyopatik pulmoner fibrozis teşhisi.

IPF şüphesi*		Histopatolojik patern+			
		UIP	Olası UIP	UIP için belirsiz veya biyopsi yapılamamış	Alternatif tanı
HRCT paterni	UIP	IPF	IPF	IPF	IPF değil
	Olası UIP	IPF	IPF	IPF (Olası)++	IPF değil
	Belirsiz	IPF	IPF (Olası) ++	Belirsiz€	IPF değil
	Alternatif tanı	IPF (Olası) ++	Belirsiz€	IPF değil	IPF değil

\* Klinik olarak İPF şüphesi tanımı, göğüs radyografisi veya bilgisayarlı akciğer tomografisinde açıklanamayan bilateral pulmoner fibrozis paternleri olan, bibaziler inspiratuar raller ve yaş 60 yaşın üzerinde olarak tanımlanır. Orta yaşlı yetişkinler (40 ve 60 yaş), özellikle ailesel pulmoner fibrozisi düşündüren özelliklere sahip hastalarda, nadiren benzer klinik özelliklerle başvuruabilirler.

+ Histopatolojik değerlendirme, cerrahi akciğer biyopsisine kıyasla daha küçük biyopsi boyutu ve daha büyük örnekleme hatası potansiyeli göz önüne alındığında, transbronşiyal akciğer kriyobiopsisine dayalıysa tanı güveninin düşürülmesi gerekebilir.

++ Aşağıdaki özelliklerden herhangi biri mevcut olduğunda İPF olası tanıdır:

1. Elli yaşında bir erkekte veya 60 yaşında bir kadında orta ile şiddetli traksiyon bronşektazisi ve/veya bronşiyolektazi (bir lob olarak lingula dahil olmak üzere dört veya daha fazla lobda hafif traksiyon bronşektazisi ve/veya bronşiyolektazi veya iki veya daha fazla lobda orta ile şiddetli traksiyon bronşektazisi olarak tanımlanır)
2. HRCT > 30% retikülasyon ve yaş > 70 üzerinde,
3. BAL sıvısında artan nötrofiller ve/veya lenfositöz yokluğu,
4. Multidisipliner tartışma, güvenilir bir İPF tanısı sağlar.

€: İPF için belirsiz 1) yeterli biyopsi olmadan belirsiz kalır ve 2) yeterli biyopsi ile multidisipliner tartışma ve/veya ek konsültasyondan sonra daha spesifik bir tanı olarak yeniden sınıflandırılabilir.

\*\*Kaynak 9'dan alınmıştır.

hastalarda histopatolojik tanı koymak için transbronşiyal kriyobiopsinin cerrahi akciğer biyopsisine kabul edilebilir bir alternatif olarak görülmesini öneriyor.

2. Belirsiz tip İAH olan, transbronşiyal forseps biyopsi yapılan hastalarda UIP tanısı amacıyla genomik sınıflama testlerinin yapılması ile ilgili olarak yapılsın/yapılmasın şeklinde bir öneri yok.

### Tanısal Yaklaşım

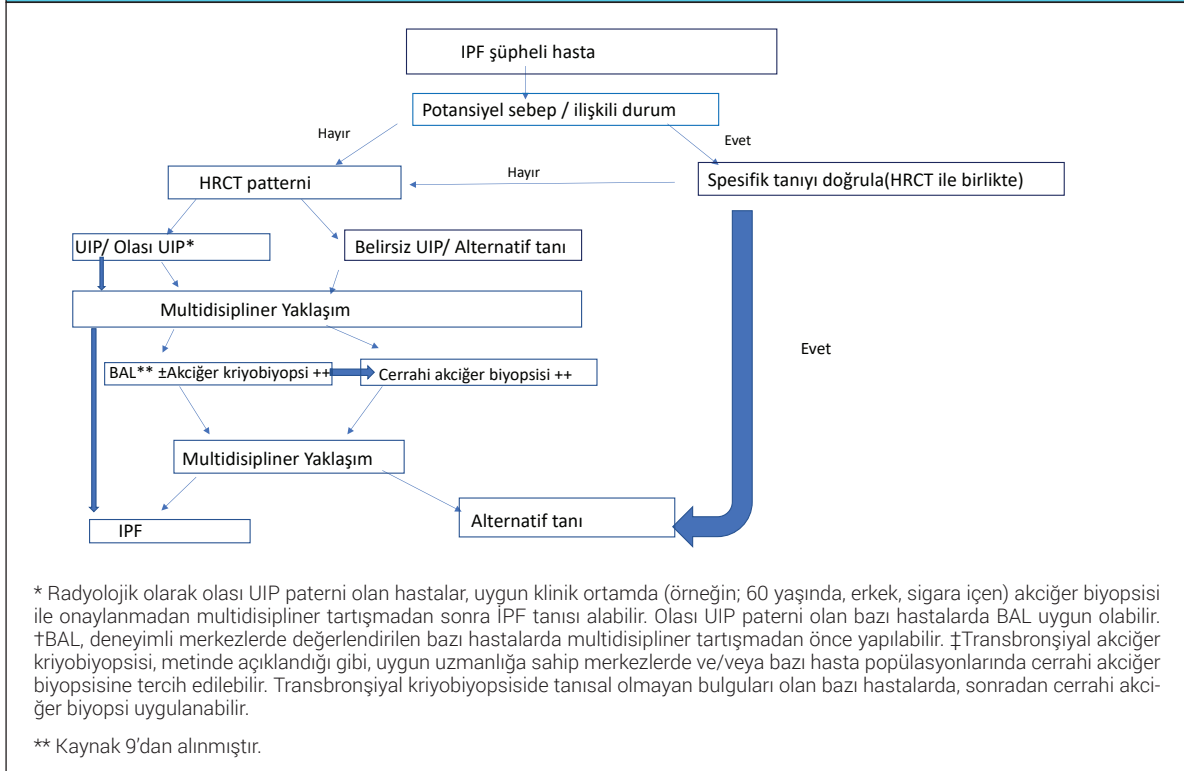
Tanı algoritmasında birincil değişiklik, olası UIP'ye sahip YRBT paterni olan hastaların artık UIP'li hastalara benzer şekilde yönetilmesidir, yani ilk multidisipliner tartışmadan sonra akciğer örnekleme daha az olasıdır (Şekil 2). YRBT ve histolojik patern kombinasyonlarını tanımlayan şekildeki anahtar değişiklik, olası UIP'nin

histopatoloji paterni ile birlikte alternatif bir tanıyı düşündüren bir YRBT paterninin artık İPF olmayandan ziyade, İPF için belirsiz olarak kabul edilmesidir. Gerekçe, komitenin bu bulgular kombinasyonuna sahip hastaların, bazen İPF'li hastalara benzer olma da dahil olmak üzere, heterojen hastalık davranış ve sonuç kalıplarına sahip olabileceğine dair gözlemdir; bu nedenle, bunu "belirsiz" olarak etiketlemek, önceki kılavuzda sağlanan daha sınırlayıcı kılavuza göre tercih edilebilir görünmektedir.

### İPF Tedavisi için Kanıt Dayalı Öneriler

1. Solunumsal bulgularını iyileştirmek amacıyla İPF'li hastaların antiasit kullanımı önerilmiyor

Şekil 2. Tartışma yoluyla fikir birliği kullanılarak geliştirilen İPF için tanı algoritması.



(koşullu öneri, çok düşük kalitede kanıt). Antiasit ilaçları ve diğer müdahaleler hem İPF'si hem de gastroözofageal reflü hastalığı, GÖRH semptomları olan hastalar için, GÖR'e özel kılavuzlara uygun olarak gastroözofageal reflü ile ilgili sonuçları iyileştirmek amacıyla uygun olabilir.

2. Solunumsal bulguları iyileştirmek amacıyla İPF'li hastalara antireflü cerrahi önerilmeyor (koşullu öneri, çok düşük kalitede kanıt). GÖR'e özgü kılavuzlara göre GÖR ile ilişkili bulguları iyileştirmek amacıyla hem İPF'si hem de GÖRH semptomları olan hastalarda antireflü cerrahisi uygun olabilir.

### Yönetim Yaklaşımı

Komite, 2011 İPF kılavuzlarından İPF yönetimini özetleyen önemli bir durumu güncelledi (Şekil 3) (1).

Tedavi konuları hem farmakolojik (nintedanib ve pirfenidon) hem de farmakolojik olmayan (oksijen takviyesi ve/veya pulmoner rehabilitasyon) tedavileri içermelidir. Hastalar pulmoner hipertansiyon, gastroözofageal reflü, obstrüktif uyku apnesi ve akciğer kanseri gibi mevcut komorbiditeler açısından değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Hastalar, semptom yöneti-

mine (öksürük, dispne ve/veya anksiyete) yardımcı olması için palyatif bakımın dahil edilmesinden fayda görebilir. Hasta değerleri ve tercihleri araştırılmalıdır. Mortalite riski yüksek olan hastalar tanı anında akciğer transplantasyonuna yönlendirilmelidir. Hastalar, hastalığın ilerlemesi açısından her üç-altı ayda bir veya daha sık değerlendirilmelidir. Akut alevlenmeler kortikosteroidlerle tedavi edilebilir. Solunum yetmezliği olan hastaların çoğu için mekanik ventilasyon önerilmez.

### Gelecekteki Yönlendirmeler

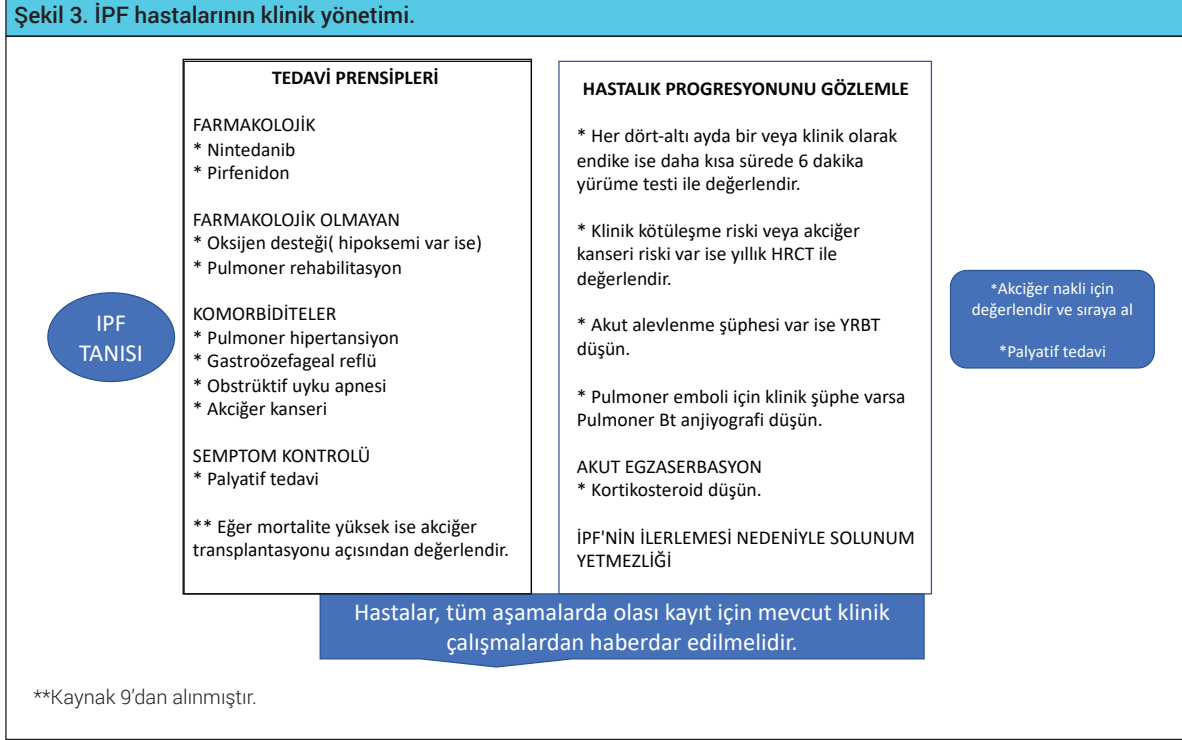
Transbronşiyal akciğer kriyobiopsisi, genomik sınıflandırıcı testi, antiasit ilaçlar ve antireflü cerrahisi ile ilgili araştırma ihtiyaçları yukarıda ele alınmıştır.

Ek ihtiyaçlar aşağıdakileri içerir:

- Aile birleşimini ve genetik verileri multidisipliner tartışmaya dahil etmek invaziv prosedürü önleyebileceğinden, teşhis algoritmalarında aile öyküsü veya genetiğin faydasını doğrulayın.
- Kombinasyon tedavilerini değerlendirin.
- Tedavi de dahil olmak üzere yaşam kalitesini ele almak için stratejileri optimize edin. (komorbiditeler, fiziksel aktivite, duygusal iyilik hali ve semptomların hafifletilmesi).



Şekil 3. İPF hastalarının klinik yönetimi.



## BÖLÜM II: İPF DIŞINDAKİ FİBROTİK İAH'DE PPF TANISI VE TEDAVİSİ

### PPF'in Tanımı

Radyolojik olarak pulmoner fibrozis kanıtı olan, İPF dışında etiyolojisi bilinen veya bilinmeyen İAH'si olan bir hastada PPF, alternatif bir açıklama olmaksızın geçen yıl içinde aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin ortaya çıkması olarak tanımlanır (Tablo 2):

1. Kötüleşen solunum semptomları,
2. Tablo 2'de tanımlandığı gibi hastalığın ilerlemesinin fizyolojik kanıtı.
3. Tablo 2'de tanımlandığı gibi hastalığın ilerlemesinin radyolojik kanıtı.

Progresyondan şüphelenilen tüm hastalar için kötüleşen özelliklerin alternatif açıklamalarını dışlamak kritik olsa da FVC ve akciğer BT'sine

**Tablo 2. Progresif pulmoner fibrozisin tanımı.**

"Progresif fibrozis İAH" yerine "PPF" kullanımı tercih ediliyor. İPF dışında etiyolojisi bilinen veya bilinmeyen, radyolojik pulmoner fibrozis kanıtı olan İAH'si olan bir hastada, PPF, alternatif bir açıklama olmaksızın geçen yıl içinde ortaya çıkan aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin olması olarak tanımlanır\*:

PPF tanımı: Şu 3 kriterden en az ikisinin varlığı gerekli

1. Kötüleşen solunum semptomları
2. Hastalığın ilerlemesinin fizyolojik kanıtı (aşağıdakilerden biri):
  - a. Bir yıl içinde FVC'de mutlak düşüş > %5
  - b. Bir yıl içinde DLCO'da mutlak düşüş > %10
3. Hastalığın ilerlemesinin radyolojik kanıtı (aşağıdakilerden bir veya daha fazlası):
  - a. Traksiyon bronşektazi/bronşiolektazi yaygınlık ve şiddetinde artış
  - b. Traksiyon bronşektazileri ile birlikte yeni buzlu cam alanları
  - c. Yeni ince retikülasyon
  - d. Retiküler değişikliklerin yaygınlığında veya kalınlığında artış
  - e. Yeni gelişen veya artan bal peteği
  - f. Lob volüm kaybında artış

ILD: İnterstitiyel akciğer hastalığı, İPF: İdiyopatik pulmoner fibroz, PPF: İlerleyici pulmoner fibroz. \*İlerleme şüphesi olan tüm hastalar için kötüleşen özelliklerin alternatif açıklamalarını hariç tutmak kritik olsa da, bu özelliklerin FVC ve toraks bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında PPF için daha düşük özgüllüğü göz önüne alındığında, solunum semptomlarında kötüleşme ve/veya DLCO'da düşüş olan hastalarda bu özellikle önemlidir.

kıyasla PPF için bu özelliklerin daha düşük özgülüğü göz önüne alındığında, bu özelliklerle solunum semptomları kötüleşen ve/veya DLCO'da düşüş olan hastalarda önemlidir.

Kılavuz komitesi dört noktayı vurguladı:

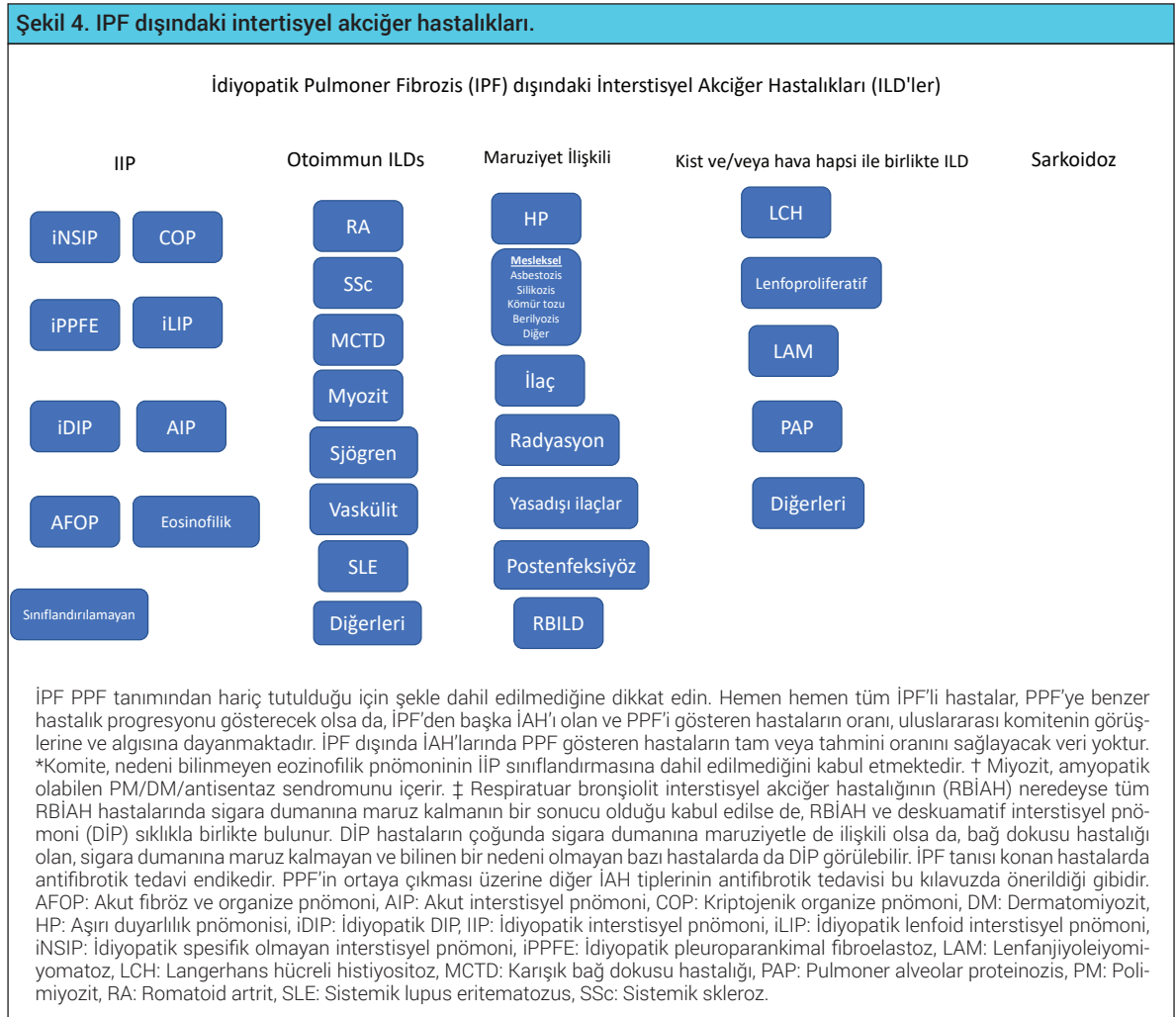
1. PPF, önceki kılavuzlarda tanımlanan İPF'den ayrı olarak tanımlanır (Şekil 4).
2. PPF bir tanı değildir ve PPF'nin tanımı altta yatan duruma bağlıdır. PPF'yi gösterebilen temsili fibrotik akciğer hastalıkları Tablo 3'te listelenmiştir.
3. PPF kriterleri çoklu klinik araştırmaları yansıtmaktadır çünkü komite tek bir araştırmanın antifibrotik tedaviye rehberlik etmemesi gerektiğine inanmaktadır. Çalışmalar farklı kriterler kullansa da hastalığı benzer şekilde ilerleyen popülasyonları belirlemiştir.

4. PPF kriterleri sadece prognoz ile ilişkilendirilmiştir, antifibrotik tedavi için en uygun hastaları belirleyip belirlemedikleri belirsizdir.

Kılavuz komitesi diğer şartları değerlendirmiştir. Belirgin bir klinik çalışmada kullanılan "ilerleyici fibrozis İAH" terimini korumayı düşündüler, ancak bunun yerine "PPF" terimini benimsemeyi seçtiler çünkü;

1. Hastalığın ilerlemesi, akciğer parankimi içindeki interstisyel boşluğun ötesindeki PPF'nin sonucudur.
2. Hastalığın ilerlemesi, İPF'ye benzer bir klinik gidişe neden olur.
3. PPF hem klinisyenler hem de hastalar tarafından iyi bilinen basit ve şu anda yaygın olarak kullanılan "pulmoner fibrozis" terimiyle uyumludur. Komite ayrıca "fenotip" terimini de dahil etmeyi düşünmüştür (örneğin; ilerleyici fibrotik fenotip). Bununla birlikte, "fenotip", tanımlanmış bir genotip olduğunu, ancak PPF ile ilişkili bilinen bir genotip olmadığını ima

Şekil 4. İPF dışındaki interstisyel akciğer hastalıkları.



**Tablo 3. Progresif pulmoner fibrozis gelişebilen seçilmiş fibrotik akciğer hastalıkları.**

Olası Fibrotik Akciğer Hastalıkları	Histopatolojik Pattern
• İdiyopatik F-NSIP	F-NSIP
• PPFE	IAFE İAH'nin diğer formları olan hastalarda UIP gibi diğer paternlerle birlikte bulunabilir.
• FOP	Skatrisyel organize pnömoni Eşlik eden interstisyel fibrozis ile organize pnömoni (bazen yaygın alveolar hasar/ akut interstisyel pnömoni)
• DIP	DIP
• Fibrotik KDH ilişkili İAH	F-NSIP, FOP, UIP (idiyopatik hastalıklar için histopatolojik kriterleri kullanın)
• Fibrotik Mesleki İAH	Mesleki akciğer hastalığına bağlı (asbestoz, fibrotik HP, silikoz, pnömokonyoz veya diğer)
• Fibrotik HP	HP veya olası HP Fibrotik UIP, F-NSIP veya bronşiyosentrik fibrozis olabilir.
• Fibrotik LCH	F-LCH
• Fibrotik Sarkoidoz	Fibrozis ile birlikte lenfatik dağılıma sahip nekrotizan olmayan granülomlar
• Sınıflandırılmayan Fibrotik İAH	Vakalar ancak multidisipliner tartışmadan sonra "sınıflandırılmaz" olarak adlandırılmalıdır. Çoğu vaka, sınıflandırılabilir interstisyel pnömonilerin birleşik veya örtüşen modellerini temsil eder ve bu şekilde bildirilmelidir.
• Diğer	Doğuştan metabolizma bozuklukları, sürfaktan protein bozuklukları, sistemik bozukluklardan kaynaklanan pulmoner tutulum veya diğerleri ile ilişkili fibrozis

KDH: Bağ dokusu hastalığı, DIP: Deskuamatif interstisyel pnömoni, F-LCH: Fibrotik Langerhans hücreli histiyositoz, F-NSIP: Fibrotik idiyopatik spesifik olmayan interstisyel pnömoni, F-NSIP: Fibrotik spesifik olmayan interstisyel pnömoni, FOP: Fibrozan organize pnömoni, HP: Aşırı duyarlılık pnömonisi, IAFE: İntraalveolar fibrozis ve elastoz, ILD: İnterstisyel akciğer hastalığı, IPF: İdiyopatik pulmoner fibroz, LCH: Langerhans hücreli histiyositoz, PPFE: Pleuroparankimal fibroelastoz, UIP: Olağan interstisyel pnömoni.

eder. Komite, çoğu klinisyen tarafından "fenotip"ten ayırt edilemediğinden, "klinik fenotip" kullanılmasından yana olmamıştır.

### IPF Dışındaki PPF Tedavisi için Kanıt Dayalı Öneriler

Pirfenidon: Hem genel olarak PPF'yi gösteren IPF olmayan İAH'de hem de PPF'yi gösteren spesifik IPF olmayan İAH tiplerinde pirfenidonun etkinliği, etkililiği ve güvenliği hakkında daha fazla araştırma yapmanızı öneririz.

Nintedanib: Pirfenidon gibi IPF'de hastalık ilerlemesini yavaşlatan başka bir antifibrotik ajandır. Önceki kılavuzlarda IPF tedavisi için önerilen, fibrogenezde yer alan yolları bloke eden oral hücre içi tirozin kinaz inhibitörüdür. IPF dışında fibrotik İAH için standart tedavide başarısız olan hastalarda PPF tedavisi için nintedanib öneriyoruz (koşullu öneri, düşük kaliteli kanıt).

Standart yönetim hastadan hastaya farklılık gösterecektir. Birçok hastada başlangıçtaki hastalığı stabilize etmek veya tersine çevirmek amacıyla immünoşüpresif tedavi olacaktır, ancak bu bir ön koşul değildir, çün-

kü bazı hastalarda standart tedavi antijenden uzaklaştırma veya gözlem olabilir. Bunun yanı sıra, birçok İAH'de standart bakım için kanıt dayalı rehberliğin eksik olduğu kabul edilmelidir; bu nedenle, bakım standardı bölgeden bölgeye değişebilir. Kılavuz Nintedanib'in, PPF'yi gösteren belirli non-IPF İAH tiplerinde etkinliği, etkililiği ve güvenliği hakkında araştırma yapılmasını öneriyor.

PPF'de antifibrotik tedavi ile ilgili gelecekteki ek araştırmalar aşağıda belirtilmiştir:

1. Tetikleyiciler, genetik yatkınlık ve vasküler yeniden şekillenmenin rolü dahil olmak üzere, farklı etiyolojilere sahip İAH'li bir hasta alt grubunun, ilk tedaviye rağmen nisbeten kısa bir sürede ilerleyici ve geri dönüşü olmayan bir fibrotik fenotip geliştirmesinin nedenlerini belirlemek.
2. Periferik kan ve BAL sıvısının proteomik analizleri ve transkriptomik çalışmalar ile kolay-

laştırılabilen PPF riski taşıyanları belirlemek için serum biyobelirteçlerini doğrulamak.

3. Büyük YRBT veri setlerinden geliştirilen, hastalık örüntüsü tanıma, prognoz belirleme ve ilerlemeyi tanımlama ve tesadüfen tespit edilen İLA'ların karakterizasyonu için yararlı olabilecek evrişimli sinir ağlarını (örneğin; makine ve derin öğrenme algoritmaları) doğrulamak.
4. PPF'yi gösterebilen çeşitli İAH türlerinde kortikosteroidler ve immünosupresanlar ile ilgili olarak antifibrotik ilaçların zamanlaması ve dizisi ile ilgili araştırmalara öncelik vermek.

### KAYNAKLAR

1. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-1727.
2. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ; IPF Consensus Working Group. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018;51:1800692.
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al.; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198: e44-e68.
4. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Le Maulf F, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:78-85.
5. Chung JH, Oldham JM, Montner SM, Vij R, Adegunsoye A, Husain AN, et al. CT-pathologic correlation of major types of pulmonary fibrosis: insights for revisions to current guidelines. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 210:1034-1041.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, Richeldi L, Wilson KC. The 2018 diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis guidelines: surgical lung biopsy for radiological pattern of probable usual interstitial pneumonia is not mandatory. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1089-1092.
7. Fukihara J, Kondoh Y, Brown KK, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, et al. Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2020;55: 1802465.
8. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, et al.; Cryobiopsy versus Open Lung Biopsy in the Diagnosis of Interstitial lung Disease Alliance (COLDICE) Investigators. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020;8:171-181.
9. Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Luca Richeldi, Carey C. Thomson, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 205, Iss 9, pp e18-e47, May 1, 2022.

### SONUÇLAR

Uluslararası, çok disiplinli bir uzman komitesi UIP'in radyolojik ve histopatolojik özelliklerini, İPF için tanısal testleri ve İPF'de GÖR tedavisini tanımlamıştır. Komite ayrıca PPF'yi, PPF'nin fizyolojik, radyolojik ve histopatolojik özelliklerini tanımlamış ve PPF'nin antifibrotik tedavisini ele almıştır. İPF tanısına ilişkin iki özel soru, İPF tedavisine ilişkin iki özel soru ve PPF için farmakoterapiye ilişkin iki özel soru, kanıta dayalı, dereceli önerilerle yanıtlanmıştır. Bu öneriler zorunlu değildir, çünkü tüm benzersiz klinik durumları açıklayamazlar ve yeni kanıtlar yayınlandıkça yeniden gözden geçirilmelidirler. Bu kılavuz, ATS Kalite Geliştirme ve Uygulama Komitesi tarafından gözden geçirilmiştir; tavsiyelerin hiçbirinin performans ölçümleri için uygun hedefler olmadığı belirlenmiştir.



Doç. Dr. Celal Buğra SEZEN

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği İstanbul



Op. Dr. Anıl GÖKÇE

SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ankara

# VATS:

## Segmentektomi

**A**kcığer kanseri, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir ve insidansı son 20 yılda artmıştır. 1960'lardan itibaren lobektomi erken evre akciğer kanserlerinde ana tedavi yöntemidir. Bilgisayarlı toraks tomografilerinin (BT) tarama sıklığının artması ve ince kesitli BT de dahil olmak üzere tanı yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte, küçük boyutlu veya buzlu cam opasiteli akciğer tümörlerinin erken tespit oranı artmıştır. Sonuç olarak, sublobar rezeksiyonların endikasyonları erken evre akciğer kanserine kadar genişletilmiştir. Sublobar rezeksiyonlar, wedge rezeksiyon ve anatomik segment rezeksiyonlarını içerir. Ancak wedge rezeksiyonlar akciğer kanseri tedavisinde uygulanmamakta ve çoğunlukla benign hastalıklarda tercih edilmektedir (1).

Segmentektomi, ameliyat edilebilecek en küçük anatomik akciğer rezeksiyonudur. Segmente ait anatomik yapılara ulaşmak için parankim içine diseksiyon yapılmalıdır. Segmentektomilerde başlıca endikasyonlar pulmoner nodüller, sınırlı tutulumlu enfeksiyöz akciğer hastalıkları ve erken evre akciğer maligniteleridir. Ayrıca, kardiyopulmoner rezervi zayıf, lobektomi için yetersiz hastalarda da normal akciğer parankimini korumak ve postoperatif morbiditeyi azaltmak için segmentektomi uygulanabilmektedir.

Günümüzde kompleks segmentektomilerin tedavi yöntemi olarak kullanımı da giderek artmaktadır. Bu bölümde segmentektomi endikasyonları, sağkalım üzerine etkisi ve güncel literatürden bahsedilecektir.

### Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde Segmentektomi

Erken evre akciğer kanserlerinde cerrahi tedavi altın standart tedavi yöntemidir. 1973 yılında bronkojenik karsinom nedeniyle segmentektomi yapılan 69 hastadan oluşan bir seride beş yıllık sağkalım %56 olarak saptanmıştır (2). 1990'da Read ve ark. (3) 131 lobektomi ve 113 sublobar rezeksiyon (107 segmentektomi dahil) uygulanan T1N0 küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarını karşılaştırmıştır. Grup-

lar arasında kansere özgü sağkalım açısından bir fark saptamamışlardır ve sublobar grubunda sağkalım oranını %92 olarak izlemişlerdir. Umut verici sonuçlara rağmen, çalışmalardaki eksiklikler nedeniyle sublobar rezeksiyonların lobektomiden üstün veya en azından eşit olduğuna dair güvenilir bir sonuca varılamamıştır. 1995 yılında Ginsberg ve ark. (4) T1N0 KHDAK'de sublobar rezeksiyon ve lobektomiye karşılaştıran randomize çalışmalarında yıllık ölüm oranının sublobar grubunda istatistiksel anlamlı olarak %30 daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Sublobar grupta lokorejyonel nüks oranı lobektomi grubuna göre subjektif olarak %300 daha yüksek olarak izlenmiştir (4). Bu sonuç, sublobar rezeksiyonun onkolojik tedavide yetersiz kaldığı endişelerini meydana getirmiştir. Bu yayın sıklıkla sublobar rezeksiyonların kullanımını eleştirmek için kullanılmıştır ve sonraki yıllarda akciğer kanserinde bu yaklaşımın kullanımı cerrahlar arasında farklılık göstermiştir. 2005 yılında Nakamura ve ark. sublobar rezeksiyon sonuçlarının ilk ana meta-analiz çalışmasında 903 sublobar rezeksiyon ve 1887 lobektomi hastalarını karşılaştırmıştır (5). Sonuç olarak üç çalışmada lobektominin daha yüksek sağkalım oranı sağladığı sonucuna varılırken, diğer 13 çalışma herhangi bir fark bulamamıştır. Sonuç olarak, yayınlanan veriler, sublobar rezeksiyonun evre I akciğer kanserinde lobektomi ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

De Zoy ve ark.'nın (6) meta-analizinde ise üç çalışmada sublobar rezeksiyon hastalarında lobektomi hastalarına göre azalmış bir sağkalım olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, sublobar rezeksiyon hastalarının daha yaşlı olduğunu ve lenf nodu örneklemesinin sınırlı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, tümör çapının iki santimetreye kadar olduğu tümörlerde sublobar rezeksiyon ve lobektominin sağkalım sonuçlarının benzer olduğu saptanmıştır. İki cm ve üzerinde tümörlerde ise sağkalım segmentektomi hastalarında azalmaktadır. Ayrıca, 2 cm ve üzeri hastalarda sublobar rezeksiyonda lokorejyonel nüksün arttığını belirtmişlerdir. Öte yandan akciğer kanseri cerrahisi sonrası sublobar rezeksiyonun morbiditeyi, komplikasyon oranını, hastanede kalış süresini azalttığını ve akciğer fonksiyonunu daha iyi koruduğunu saptamışlardır (6). Sonrasında, birçok retrospektif

çalışmada da sublobar rezeksiyonların akciğer fonksiyonunu lobektomiye oranla daha iyi koruduğunu göstermiştir. Harada ve ark. segmentektomi yapılan hastaların birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV<sub>1</sub>) ve zorlu vital kapasite (FVC) oranlarının lobektomiden anlamlı olarak daha iyi olduğunu ve genel morbiditenin azalabileceğini belirtmiştir (7). Bu avantajın özellikle konvansiyonel lobektomi yapılamayan yaşlı hastalarda önemli sonuçları olabileceği düşünülmektedir (8). Kılıç ve ark. ise 75 yaşından büyük hastalarda segmentektominin cerrahi sonrası majör komplikasyon oranını %25.5'ten %11.5'e indirebileceğini belirtilmiştir (9).

### JCOG0802 Çalışması

Güncel literatüre baktığımızda JCOG0802/WJOG4607L çalışması segmentektomi ile ilgili yapılan çok merkezli ilk faz III çalışmadır (10). Klinik evre IA olan 1106 küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hasta incelenmiştir. 554 hastaya lobektomi, 552 hastaya ise segmentektomi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda diğer çalışmalardan farklı olarak segmentektomi yapılan hastaların sağkalım sonuçları lobektomi hastalarından daha iyi olarak saptanmıştır. Lobektomi yapılan hastalarda beş yıllık sağkalım %91.1 iken, segmentektomi yapılan hastalarda %94.3 olarak izlenmiştir (HR: 0.663, %95CI= 0.47-0.92 (p= 0.0082)). Ayrıca, segmentektomi hastalarında lokal nükslerin lobektomiye oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Segmentektomi grubunda solunum rezervinin erken dönemde anlamlı olarak daha iyi olduğu belirtilse de bir yılda bu farkın %6 olarak izlendiği belirtilmiştir. Bu sebeple evre IA grubunda segmentektominin standart tedavi yöntemi olabileceği ortaya konmuştur (10).

### CALGB 14503 Çalışması

Erken evre KHDAK hastalarının incelendiği bir diğer çok merkezli faz III çalışmada (CALGB 14503), periferik cT1aN0 KHDAK'li ve majör hiler ve mediastinal lenf nodlarına metastazı olmayan tümör boyutu ≤ 2 cm olan hastalarda hastaliksiz sağ kalım ve genel sağ kalım oranlarının lobektomi ve sublobar grubunda benzer olduğu gösterilmiştir (11). FEV<sub>1</sub>, FVC ile pulmoner fonksiyondaki azalmanın sublobar rezeksiyonlarda daha iyi olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışmanın JCOG çalışmasından en büyük farkı segmentektomi ile birlikte wedge rezeksiyon hastalarının da çalışmaya dahil edilmiş olmasıdır. Araştırmacılar, bu sonuçların, JCOG 08082 çalışmasından elde edilen verilerle birlikte, bu hasta alt grubu için segmentektominin standart tedavi yöntemi olabileceğini belirtmişlerdir (11).

International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) adenokarsinom sınıflandırmasının sublobar rezeksiyonlara etkisi açısından; seçilmiş hastalara sublobar rezeksiyon uygulanmasıyla lobektomiye eşdeğer etkinlikle kanser tedavisine ulaşmanın mümkün olduğu belirtilmiştir. Seçim kriterleri olarak; tümörün 2 cm'den küçük olması, 1 cm'den fazla rezeksiyon sınırı ve wedge rezeksiyon yerine segmentektomi uygulanabilmesidir. Veriler, akciğer kanseri görüntüleme için kullanılan standart toraks tomografisi ile kolaylıkla elde edilebilmektedir. Başarılı bir sublobar rezeksiyon yapmak için; lezyonun akciğer parankiminin dış 1/3'ünde olması, lezyonun 2 cm'den küçük olması ve endobronşiyal tutulumun olmaması önemli ölçütlerdir (12,13).

### Kompleks Segmentektomi

Nispeten daha kolay bir işlemle lineer segmentler arası bir düzlem oluşturan segmentektomi kavramı basit segmentektomi olarak adlandırılmaktadır. Basit segmentektomiler alt lob süperior segment, sol üst lob divizyon veya lingula segmentlerinin rezeksiyonu olarak kabul edilmektedir. Kompleks segmentektomi kavramı ise daha karmaşık bir prosedürle birkaç karmaşık intersegmental düzlem oluşturan segmentektomilerdir. Yani sağ 3., sol 9., sağ 1. + 3. ve sol 9. + 10'un rezeksiyonu gibi segment rezeksiyonları kompleks segmentektomi olarak kabul edilebilmektedir. Akciğer kanseri tedavisi için bir seçenek olarak kompleks segmentektomi oldukça tartışmalıdır (8). Karmaşık segmentektomiye karşı potansiyel argümanlar, artan tedavi edilemezlik riskini ve prosedürel karmaşıklık nedeniyle kanser kontrolünün başarısız olabileceği öngörüsü mevcuttur. Bunun en önemli nedeni ise postoperatif hava kaçağı riskinin yüksek olması ve anatomik varyasyonlar nedeniyle kompleks bir cerrahi olmasından kaynaklanmaktadır. Handa ve ark.'nın (14) çalışmasında kompleks segmentektomi uyguladıkları Evre IA KHDAK hastalarında ilk 30 günde mortalite saptamazlar iken komplikasyon oranları lobektomi grubu ile benzer olarak saptanmıştır (%26.3 vs. %21.3. beş yıllık sağkalım sonuçları ise benzer olarak izlenmiştir (%93 vs. %96.4; p= 0.21).

### Lenf Nodu Diseksiyonu Gerekli mi?

Sublobar rezeksiyonun başarısındaki bir diğer önemli faktör de yeterli lenf nodu örneklemesi veya diseksiyonunun gerekliliğidir. Wolf ve ark. (15) sublobar rezeksiyon (n= 154) ve lobektomi (n= 84) uygulanan primer tümörlü (2 cm veya daha küçük) 238 KHDAK'li hasta

üzerinde yaptıkları çalışmada sublobar rezeksiyon yapılan hastalarda lenf nodu diseksiyonunun gerekli olmadığı görüşünü savunmuşlardır. Kates ve ark. (16) çalışmasında ise lobektomi yapılan hastalarda daha genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları izlenmiştir. Ayrıca, lobektomi yapılan hastalarda lokal nüks daha az olarak saptanmıştır. Ancak lobektomi hastaları ile cerrahi sırasında aynı nitelikte mediastinal lenf nodu ile örneklenen sublobar rezeksiyon hastaları karşılaştırıldığında benzer sağkalım sonuçları gözlenmiştir. JCOG0802 çalışmasında ise segmentektomide lenf nodu diseksiyonunun oldukça önemli olduğu vurgulanmıştır. İntraoperatif lenf nodlarının NO olduğu teyit edildikten sonra segmentektomi yapılması gerektiği belirtilmiştir.

### VATS Segmentektomi

Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), torasik prosedürler için standart yaklaşım haline gelmiştir. Genellikle minimum insizyonla ve kotları ayırmadan 3 veya 4 erişim portundan gerçekleştirilebilmektedir. Bu yaklaşım, sadece daha az postoperatif ağrı ve postoperatif dönemde düşük morbidite ve mortalite ile değil, aynı zamanda daha kısa hastanede kalış süresi ve daha düşük tıbbi maliyetlerle de ilişkilidir. Ek olarak, VATS segmentektominin açık veya VATS tekniği kullanılarak yapılan lobektomi ile karşılaştırıldığında eşdeğer onkolojik sonuçlar verdiği gösterilmiştir (15,16). Günümüzde uniportal yaklaşım ile tüm kompleks segmentektomiler onkolojik presiplere uygun olarak yapılabilmektedir.

Preoperatif hazırlık ve planlama: Segmentektomi, periferik damarların ve bronşların anatomik karmaşıklığı ve varyasyonları nedeniyle teknik olarak lobektomiden daha karmaşıktır. Nagashima ve ark. bronkovasküler patern varyasyonlarının prevalansının beklenenden fazla olabileceğini bildirmiştir (17). Son zamanlarda, yüksek çözünürlüklü BT'ye dayalı 3 boyutlu (3D) görüntüleme, göğüs cerrahlarının hastanın anatomisini ayrıntılı olarak ortaya çıkararak torakoskopik segmentektomi yapmalarına yardımcı olmak için daha yaygın hale gelmiştir (18). Bu yöntemle, bir pulmoner segment içinde lezyonun tam yerini belirlemek, olası anatomik varyasyonları belirlemek için segmental pulmoner arter veya ven dallarını ve bronş ağacı bölümlerini tanımla-

mak, riski hesaplamak ve entegre etmek mümkündür (Resim 1). Lokorejyonel nüksü önlemek veya azaltmak için uygun rezeksiyon sınırlarını belirlemek, rezeke edilen veya edilmeyen segmentin hacmini hesaplamak gibi birçok faktör önceden belirlenebilmektedir.

**Cerrahi teknik:** Uniportal rezeksiyon tekniğinde biz klinik olarak sağ ve sol tarafta 5. interkostal aralığı tercih etmekteyiz. Uniportal yaklaşımda kamerayı her zaman hastanın posterior alanına koymaktayız. Resim 2'de tek cerrah tekniği ile sol lingulektomi tekniği yer almaktadır. Multiportal yaklaşımda ise öncelikli olarak 8. posterior aksiller interkostal aralıktan kamera portu açıldıktan sonra 4. interkostal aralıktan yaklaşık 4 cm'lik utility kesisi kullanmayı tercih etmekteyiz.

**Hiler diseksiyon:** Vasküler veya bronşiyal anatomiye doğrulamak için hiler yapılar mümkün olduğunca açığa çıkarılmalıdır. Buradaki en önemli kısım anatominin doğru olarak algılanmasıdır. Bu nedenle hiler alan total olarak diseke edilmelidir. Diseksiyon hem rezeksiyon sırasında stapler konulurken yardımcı olmakta, hem de olası yaralanma durumunda komplikasyon yönetimini kolaylaştırmaktadır (Resim 3).

**Vasküler ve bronşiyal diseksiyon:** Damarların veya bronşların distal güdüğünü kavrayıp kaldırmak, arka segmental hiler yapıların ortaya çıkarılmasına yardımcı olur (19). Ek olarak, rezeke edilen bronşun kavranması ve daha fazla diseksiyonu, pulmoner arter dalını ortaya çıkarmaya ve izole etmeye yardımcı olur. Rezeke edilen hiler yapının kaldırılması da intersegmental ven dallarının ve düzlemlerinin tanımlanmasını kolaylaştırır (Resim 4).

### Segmentler Planlarının Tanımlanması

İnflasyon-deflasyon yöntemi: Klemple bronşu ayırmadan önce anestezi uzmanından akciğeri havalandırması istenir; bundan sonra, kaldırılacak segmentin diferansiyel deflasyonu ve şişmesinin gelişmesi beklenir, bu da segmentler arası düzlemleri tanımlamaya yardımcı olmaktadır (20). Bu en yaygın yöntem olmasına rağmen, Cohn gözeneklerinden kollateral havalandırma nedeniyle gelişen hat istendiği kadar net olmadığından tatmin edici olmamaktadır. Okada ve ark. (21) rezeke edilecek segmentte fleksibl bronkoskopi altında selektif jet ventilasyonun kullanılmasını önermişlerdir. Şişirmeden sonra slip-knot yöntemiyle bronş ligasyonu veya segmental bronşa bir iğne sokarak doğrudan şişirme dahil olmak üzere, başka yöntemlerin de olduğu bildirilmiştir (22,23).

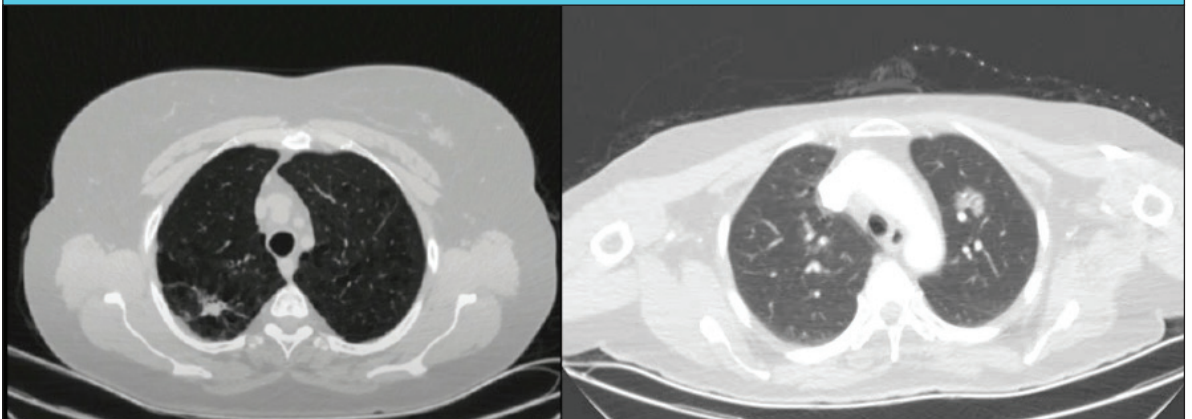
### Perfüzyon Yöntemi

Amfizemli hastalarda şişirme-deflasyon yöntemini kullanarak intersegmental çizgiyi belirlemek genellikle zordur, çünkü akciğer parankiminin ileri düzeyde kollateral solunum yapıları sergilemesi muhtemeldir ve şişmiş akciğerler tipik olarak torakoskopik segmentektomi sırasında cerrahi görüşü engeller. Şişirme tekniğinin bu sınırlamalarının üstesinden gelmek için Misaki ve ark. (24), sistemik indosiyanın yeşili (ICG) enjeksiyonunu takiben bir yakın-kızılötesi kamera kullanarak segmenter planları görselleştirmek için yeni bir yöntem tanıtmıştır. Bu yaklaşımda, segmental pulmoner arter ligasyonundan sonra, intravenöz bir ICG enjeksiyonu, korunmuş (floresan) ve hedeflenen (floresan olmayan) segmentler arasında floresan bir sınır oluşturmaktadır (25,26).

### Sanal Yardımlı Pulmoner Haritalama

Bu teknik, BT kılavuzluğunda perkütan akciğer işaretlemesinin doğal komplikasyonlarından kaçınmak için

**Resim 1. A. Toraks BT'de sağ akciğer üst lob posterior segmentte yaklaşık 1,3 cm boyutunda kitle izlenmektedir. B. Sol Akciğer Ust Lob Apikal -Anterior Segmentte 2 cm boyutlarında kitlesel lezyon.**

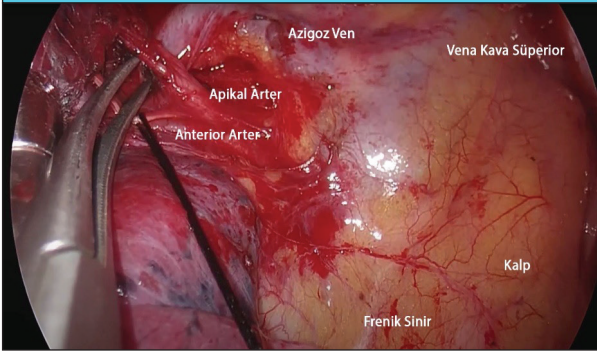




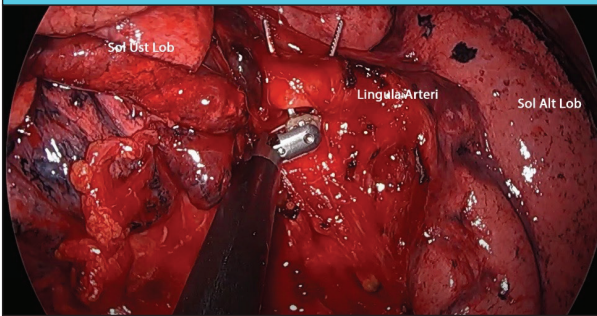
**Resim 2. Uniportal yaklaşım ile 5. interkostal aralıktan lingulektomi olgusu (Tek Cerrah Lobektomi Tekniği).**



**Resim 3. Sağ taraf S1-2 rezeksiyonunda arter diseksiyonu görüntüsü.**



**Resim 4. Cerrah destekli robotik ameliyat ile lingula arterinin diseksiyonu.**



bronkoskopik akciğer işaretleme yöntemi olarak geliştirilmiştir. Sanal yardımcı pulmoner haritalamada, akciğer yüzeyinin altında çoklu işaretler yapılmakta ve bir

lezyonun 3B uzayda lokalizasyonu için geometrik bilgi sağlanmaktadır (27).

### Segmenter Planların Divizyonu

Segment planlarının ayrılması için en uygun yöntem tartışmalıdır. Segment planlarının divizyonunu geliştirmeye yönelik iki ana yaklaşım stapler cihazlarının ya elektrokoter ya da gelişmiş bipolar enerji gibi enerji aletlerinin kullanılmasını içerir. Enerji cihazlarının kullanımı, stapler cihazlarının akciğerleri sıkma veya katlamadan kaçınması nedeniyle solunum fonksiyonunu korumak için avantajlı kabul edilmiştir (28). Bununla birlikte, kullanımlarının uzamış hava kaçağı veya bronkoplevral fistül gibi daha fazla postoperatif komplikasyona yol açması mümkündür (29). Yakın zamanda, randomize kontrollü bir çalışma, elektrokoter grubunda postoperatif komplikasyon (örneğin; hava kaçağı) insidansının daha yüksek olduğunu bildirirken, akciğer fonksiyon kaybında hiçbir fark bulamamıştır (30). Bununla birlikte, torakoskopik kompleks segmentektomi yapılırken çoklu stapler kullanımını içeren akciğer katlama ile akciğer fonksiyonunu korumanın etkisinin azaltılacağına dair endişeler devam etmektedir. Torakoskopik segmentektomi sonrası korunmuş segmentlerin daha iyi şişirilmesini kolaylaştırmak için izlenecek iki ana prensip vardır. İlk olarak, akciğerde periferden hilusa kadar stapler uygulanmalıdır. Birden fazla intersegmental düzlemin kesilmesi gerekiyorsa, farklı açılardan periferik stapler uygulaması başlatılmalı ve merkeze veya hilusa ulaşana kadar devam edilmelidir. İkinci olarak, stapler hilusa ulaştığında, hedef segmentin hiler yapılarını içermek ve korunmuş segmentleri kesmekten kaçınmak için yukarıda anlatıldığı gibi rezeke edilen hiler yapıları kaldırarak oluşturulan cebe yerleştirilmelidir. Damar hasarı riskini en aza indirmek için bir stapler, hilusa doğru yerleştirilmelidir.

### SONUÇ

Güncel literatürle birlikte erken evre KHDAK'de segmentektominin tedavide güvenle kullanılabileceği görülmektedir. Ayrıca, ilerleyen yıllarda kompleks segmentektomi operasyonlarının yaygınlaşacağı düşünülmektedir. Özellikle segmentektominin minimal invaziv olarak uygulanmasıyla morbidite ve mortaliteye olumlu etkileri olmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Kalaycı G, Dilege S. Lung Resections. In: Yuksel M, Kalaycı (eds). *Thoracic Surgery*, 1st Edition. Istanbul: Bilmedya Group; 2001; 133-142.
2. Jenschik RJ, Faber LP, Milloy FJ, Monson DO. Segmental resection for lung cancer- a fifteen-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1973; 66: 563-572.
3. Read RC, Yoder G, Schaeffer RC. Survival after conservative resection for T1 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1990; 49: 391-400.
4. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 615-623.
5. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2005; 92: 1033-1037.
6. De Zoysa MK, Hamed D, Routledge T, Scarci M. Is limited pulmonary resection equivalent to lobectomy for surgical management of stage I non-small-cell lung cancer? *Interact Cardio Vasc Thorac Surg.* 2012; 14: 816-820.
7. Harada H, Okada M, Sakamoto T, Matsuoka H, Tsubota N. Functional advantage after radical segmentectomy versus lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80: 2041-2045.
8. Donahue JM, Morse CR, Wigle DA, Allen MS, Nichols FC, et al. Oncologic efficacy of anatomic segmentectomy in stage IA lung cancer patients with T1a tumors. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93: 381-388.
9. Kilic A, Schuchert MJ, Pettiford BL, Pennathur A, Landreneau JR, et al. Anatomic segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: 1662-1668.
10. Saji H, Okada M, Tsuboi M, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;399(10335):1607-1617. doi:10.1016/S0140-6736(21)02333-3
11. CALGB 140503 (Alliance): Phase III Trial of Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Clinical Stage IA NSCLC With Tumor Size  $\leq 2$  cm. CCO Independent Conference Highlights of the IASLC 2022 World Conference on Lung Cancer
12. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011; 6: 244-85.
13. Pettiford BL, Landreneau RJ. Role of sublobar resection (segmentectomy and wedge resection) in the surgical management of non-small cell lung cancer. In: *Thoracic Surgery (3rd Edition)*. Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut AEMR, Luketich JD, Rice TW, Pearson FG (Eds). Elsevier, Philadelphia, USA, 2008: 869-878
14. Handa Y, Tsutani Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M. Complex segmentectomy in the treatment of stage IA non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57:114-21.
15. Wolf AS, Richards WG, Jaklitsch MT, Gill R, Chirieac LR, et al. Lobectomy versus sublobar resection for small (2 cm or less) nonsmall cell lung cancers. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92: 1819-1825.
16. Kates M, Swanson S, Wisnivesky JP. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer  $\leq 1$  cm in size: a review of SEER data. *Chest.* 2011; 139: 491-496.
17. Nagashima T, Shimizu K, Ohtaki Y, et al. An analysis of variations in the bronchovascular pattern of the right upper lobe using three-dimensional CT angiography and bronchography. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63:354-60.
18. Shimizu K, Nakano T, Kamiyoshihara M, Takeyoshi I. Segmentectomy guided by three-dimensional computed tomography angiography and bronchography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15:194-6.
19. Sato M, Murayama T, Nakajima J. Techniques of stapler-based navigational thoracoscopic segmentectomy using virtual assisted lung mapping (VAL-MAP) *J Thorac Dis.* 2016;8(Suppl 9):S716-30.
20. Wells FC, Milstein BB. *Thoracic surgical techniques*. Bailliere Tindall; London: 1990.
21. Okada M, Mimura T, Ikegaki J, Katoh H, Itoh H, Tsubota N. A novel video-assisted anatomic segmentectomy technique: selective segmental inflation via bronchofiberoptic jet followed by cautery cutting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:753-8.
22. Oizumi H, Kato H, Endoh M, Inoue T, Watarai H, Sadahiro M. Techniques to define segmental anatomy during segmentectomy. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014;3:170-5.
23. Kamiyoshihara M, Kakegawa S, Morishita Y. Convenient and improved method to distinguish the intersegmental plane in pulmonary segmentectomy using a butterfly needle. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1913-4.
24. Misaki N, Chang SS, Gotoh M, Yamamoto Y, Satoh K, Yokomise H. A novel method for determining adjacent lung segments with infrared thoracoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:613-8.
25. Misaki N, Chang SS, Igai H, Tarumi S, Gotoh M, Yokomise H. New clinically applicable method for visualizing adjacent lung segments using an infrared thoracoscopy system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:752-6.
26. Tarumi S, Misaki N, Kasai Y, Chang SS, Go T, Yokomise H. Clinical trial of video-assisted thoracoscopic segmentectomy using infrared thoracoscopy with indocyanine green. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:112-5.
27. Sato M, Kuwata T, Yamanashi K, et al. Safety and reproducibility of virtual-assisted lung mapping: A multicentre study in Japan. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51:861-8.
28. Okada M, Mimura T, Ikegaki J, Katoh H, Itoh H, Tsubota N. A novel video-assisted anatomic segmentectomy technique: selective segmental inflation via bronchofiberoptic jet followed by cautery cutting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:753-8
29. Ohtsuka T, Goto T, Anraku M, et al. Dissection of lung parenchyma using electrocautery is a safe and acceptable method for anatomical sublobar resection. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:42.
30. Chen X, Jin R, Xiang J, et al. Methods for dissecting intersegmental planes in segmentectomy: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 2020;110:258-64.



**Doç. Dr. Ercan KURTİPEK**

SBÜ, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Konya

# Pulmoner Hipertansiyon Tedavisinde Güncellemeler Var mı?

**P**ulmoner hipertansiyon (PH) kronik ve ilerleyici bir kardiyopulmoner hastalıktır. İlk kez 1865 yılında A. Ayerza tarafından "pulmoner vasküler skleroz" olarak tanımlanmıştır (1). Daha sonra hastalığa neden olan bazı risk faktörleri tanımlanmış ve bu gruba "sekonder pulmoner hipertansiyon" denilmiştir. Herhangi bir riskin bulunmadığı grup ise "primer pulmoner hipertansiyon" olarak adlandırılmıştır.

Yeni rehber hemodinamik tanımlar, normal aralığın sınırları ve egzersizde PH'nin daha net tanımlanması için için revize edildi. 2022 yılında yayınlanan en son ESC/ERS rehberine göre, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), oPAB değerinin  $> 20$  mmHg olarak değiştirilmiştir (2). Ayrıca, hemodinamik olarak oPAB değerinin  $> 20$  mmHg, pulmoner kapiller uç basıncın (PKUB)  $\leq 15$  mmHg ve pulmoner vasküler direncin (PVD)  $> 2$ WU bulunduğu grup "prekapiller pulmoner hipertansiyon" grubu olarak tanımlanmıştır. İzole postkapiller pulmoner hipertansiyon ise oPAB değerinin  $> 20$  mmHg, PKUB  $> 15$  mmHg ve PVD  $\leq 2$ WU olarak kabul edilmiştir. Kombinasyon post ve prekapiller pulmoner hipertansiyon oPAB değerinin  $> 20$  mmHg, PKUB  $> 15$  mmHg ve PVD  $> 2$ WU olması şeklinde tanımlanmıştır.

Egzersizle ilişkili PH oPAP/KO (Kardiyak Output) egzersiz ve istirahat arasındaki eğim  $> 3$  mmHg/L/dakika olarak tanımlanmıştır.

Hemodinamik tanımın değişmesine rağmen, PH olasılığını belirlemede kullanılan TY hız eşiği (> 2.8 m/s) değiştirilmemiştir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısının kesinleştirilmesi için akciğer hastalıkları ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) gibi diğer prekapiller pulmoner hipertansiyon nedenlerinin dışlanmış olması gerekmektedir.

PH olan tüm hastalara akciğer tomografisi önerilir (IIa). PH hastalarında KTEPH değerlendirmesi için ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi veya akciğer perfüzyon sintigrafisi kullanılmalıdır (I). KTEPH'den şüphelenilen hastalarda BT pulmoner anjiyografi yapılmalıdır (I).

PH tanısını konfirme etmek için ve tedavi kararını desteklemek için (özellikle PAH ve KTEPH) sağ kalp kateterizasyonu (SKK) önerilir (IB). Bilinen veya şüphelenilen PH hastalarında SKK'nın tecrübeli merkezlerde yapılması önerilir (IC).

İstirahat sırasında yapılan SKK ile oPAB  $\geq$  20 mmHg olması gerekmektedir (1). Ayrıca, SKK, grup I PAH hastalarında ve Grup IV (KTEPH)'te, tanıyı doğrulamak ve tedavi kararlarını desteklemek için önerilir.

Vazoreaktivite testi idiyopatik/ailesel/ilaç-toksin ilişkili PAH hastalarında yüksek doz kalsiyum kanal blokörü (KKB) tedavisi verilecek hastaları belirlemek için yapılmalıdır (IB). Vazoreaktivite testinde 2015 yılında adenzin önerilirken, 2022 rehberinde, inhale nitrik oksit, inhale ilioprost veya intravenöz (IV) Epoprestenol önerilmektedir (3). Yeni rehber, vazoreaktif hastalarda, yüksek doz KKB'ye rağmen, tedavi yanıtı yetersiz olan (ek PAH tedavisi ihtiyacı olan hastalar) grupta KKB tedavisinin sürdürülmesini önermektedir (IIa). Hastaların yaklaşık altı ayda bir tekrar değerlendirilmeleri öneriliyor.

Yeni rehberde göre, endotelin reseptör antagonistleri ve riosigat, teratojenik etkilerinden dolayı gebelikte önerilmez.

### Genel Öneriler

Pulmoner Hipertansiyon tanısı alan hastalara, gözetimli egzersiz eğitimi (IA) ve psikososyal destek (IC) önerilmektedir. Ayrıca, bu hastalara genel öneri olarak, Sars-CoV-2, influenza ve S.

pneumoniae aşılması, arteriyel kan oksijen basıncı < 8 kPa (60 mmHg) olanlara uzun süreli oksijen tedavisi ve demir eksikliği anemisi olan hastalara da demir statüsünün düzeltilmesi tavsiye edilmektedir (IC).

Oral antikoagülanlar 2015 yılında, İPAH'lı hastalarda önerilirken, 2022 rehberinde PAH hastalarında antikoagülasyon genel olarak önerilmez, fakat kişisel bazda düşünülebilir (IIb).

ACEi, ARB, ARNI, SGLT-2, beta-blokerler ve ivabradin, PAH hastalarında komorbiditeleri olmadığı sürece önerilmez (Hipertansiyon, Kroner Arter Hastalığı, Kalp Yetmezliği, Aritmi) (IIIC).

Özel durum olarak, anestezi gereken durumlarda PH hastaları, multidisipliner değerlendirilmeli, kar-zarar dengesi gözetilmelidir (IIaC).

## KLİNİK PULMONER HİPERTANSİYON SINIFLANDIRMASI 2022

### GRUP 1 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)

#### 1. İdiyopatik

- Vazoreaktivite testine cevap vermeyenler
- Vazoreaktivite testine akut cevap verenler

#### 1.2 Ailesel

#### 1.3 İlaç ve toksin ilişkili

#### 1.4 Hastalıklarla ilişkili

- Kollajen doku hastalıkları
- HIV enfeksiyonu
- Portal hipertansiyon
- Konjenital kalp hastalıkları
- Şistozomiazis

#### 1.5. Venöz/kapiller (PVOD/PCH) tutulum bulguları gösteren PAH

#### 1.6. Yenidoğanın persistan PH

### GRUP 2 Sol Kalp Hastalığı İlişkili PAH

#### 1. Kalp Yetmezliği

- Korunmuş EF ile birlikte
- Azalmış veya hafif azalmış EF ile birlikte

#### 2.2. Kalp kapak hastalıkları

#### 2.3. Post-kapiller PH'ye neden olan konjenital veya edinsel kardiyovasküler hastalıklar

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda risk değerlendirmesi (üçlü model)			
Prognoz Belirleyicileri (tahmini 1-yıllık mortalite)	Düşük Risk (< 5%)	Orta Risk (5-20%)	Yüksek Risk (> 20%)
Sağ kalp yetmezliği bulguları	Yok	Yok	Mevcut
Semptom progresyonu ve klinik bulgular	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Arasıra	Sık
WHO-FS	I, II	III	IV
6DYT	> 440 m	165-440 m	< 165 m
CPET	Peak $VO_2 > 15$ mL/min/kg ( $> \%65$ beklenen) VE/ $VCO_2$ slope $< \%36$	Peak $VO_2$ 11-15 mL/min/kg ( $\%35$ - $65$ beklenen) VE/ $VCO_2$ slope $\%36$ - $44$	Peak $VO_2 < 15$ mL/min/kg ( $< \%35$ beklenen) VE/ $VCO_2$ slope $> \%44$
BNP veya NT-proBNP	BNP $< 50$ ng/L NT-proBNP $< 300$ ng/L	BNP 50-800 ng/L NT-proBNP 300-1100 ng/L	BNP $> 800$ ng/L NT-proBNP $> 1100$ ng/L
EKO	RA $< 18$ cm <sup>2</sup> TAPSE/sPAP $> 0.32$ mm/mmHg Perikardiyal Efüzyon Yok	RA 18-26 cm <sup>2</sup> TAPSE/sPAP 0.19-0.32 mm/mmHg Minimal Perikardiyal Efüzyon	RA $> 26$ cm <sup>2</sup> TAPSE/sPAP $< 0.19$ mm/mmHg Orta veya daha fazla Perikardiyal Efüzyon
cMRI	RVEF $> \%54$ SVI $> 40$ mL/m <sup>2</sup> RVESVI $< 42$ mL/m <sup>2</sup>	RVEF $\%37$ - $54$ SVI 26-40 mL/m <sup>2</sup> RVESVI 42-54 mL/m <sup>2</sup>	RVEF $< \%37$ SVI $< 26$ mL/m <sup>2</sup> RVESVI $> 54$ mL/m <sup>2</sup>
Hemodinamikler	RAP $< 8$ mmHg CI $> 2.5$ L/min/m <sup>2</sup> SVI $> 38$ mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> $> \%65$	RAP 8-14 mmHg CI 2-2.4 L/min/m <sup>2</sup> SVI 31-38 mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> $\%60$ - $65$	RAP $> 14$ mmHg CI $< 2.0$ L/min/m <sup>2</sup> SVI $< 31$ mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> $< \%60$

### **GRUP 3 Akciğer Hastalıkları veya Hipoksi ilişkili PAH**

3. 1. Tıkayıcı akciğer hastalıkları veya amfizem
- 3.2. Restriktif akciğer hastalıkları
- 3.3. Miks restriktif/tıkayıcı patern ile birlikte akciğer hastalıkları
- 3.4. Hipoventilasyon sendromları
- 3.5. Akciğer hastalığı olmadan hipoksi (ör. yüksek irtifa)
- 3.6. Gelişimsel akciğer hastalıkları

### **GRUP 4 Pulmoner Arter Tıkanıklıkları ilişkili PAH**

4. 1. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH)
4. 2. Diğer Pulmoner Arter Tıkanıklıkları

### **GRUP 5 Multifaktöryel ve Nedeni Belirsiz PAH**

5. 1. Hematolojik Hastalıklar
5. 2. Sistemik Hastalıklar
5. 3. Metabolik Bozukluklar
5. 4. Kronik böbrek hastalıkları (hemodiyalizle beraber olan veya olmayan)
5. 5. Pulmoner tümör trombotik mikroanjyopati
5. 6. Fibrozing mediastinit

Vazoreaktivitesi negatif olan pulmoner hipertansiyonlu hastalarda, tedaviye başlamadan önce hastaların risk değerlendirmelerinin yapılması gerekmektedir. Risk değerlendirmesi optimal tedavi stratejisinin belirlenmesi için esastır. Riskin değerlendirilmesi tedavi stratejisinin bireysel olarak hastaya göre oluşturulmasına olanak sağlar. Hastalığın progresyonunu ve tedaviye yanıtı bireysel olarak değerlendirmek için düzenli risk değerlendirmesi gerekir (4).

Düşük riskli olan hastalara, başlangıçta monoterapi verilirken, yüksek riskli hastalara intravenöz kombine tedaviler de verilebilmektedir.

Güncel çalışmalar başlangıçta ve takipte çok boyutlu risk değerlendirmesini destekleyen güçlü kanıtlar sağlamıştır. Başlangıçta ve takipte düşük risk durumu artmış sağkalım ile ilişkilidir. Düşük risk kriteri bulunmayan hastalarda tek bir yüksek risk kriteri bile mortalite riskini önemli

ölçüde artırmaktadır. PAH progresif bir hastalıktır. Bu yüzden, hastalığın seyri boyunca progresyon riskini değerlendirmek son derece önemlidir.

### **Vazoreaktivitesi Olmayan, Kardiyopulmoner Komorbiditesi Olmayan İdiyopatik, Ailesel veya İlaç ilişkili PAH Hastalarında Tedavi**

Daha önceden elektif cerrahi olacak PAH hastalarında, genel anesteziye ziyade, epidural anestezi öneriliyor. Ancak en son güncellenen rehberlere göre, ameliyat olacak vakaların, multidisipliner olarak değerlendirilerek karar verilmesi tavsiye edilmektedir (IIa).

Başlangıç tedavisi olarak, düşük orta riskli hastalarda ambrisentan ve tadalafil (ERA + PDE5i), masitentan ve tadalafil (ERA + PDE5i) (IB) önerilir. Ayrıca, diğer ERA ve PDE5i önerilir (IIaB). Başlangıç tedavisinde, kombinasyon olarak masitentan ve tadalafil ve seleksipag önerilmez. Başlangıç tedavisi olarak yüksek ölüm riski olan hastalarda PDE5i, ERA ve IV/SC prostasiklin analogları ile başlangıç kombinasyon tedavisi düşünülmelidir (IIaC).

Tedavi artırılması hastanın risk değerlendirmesi ve genel tedavi stratejilerine göre yapılmalıdır (IC).

Primer sonlanım noktası mortalite/morbidite sonlanım noktasına göre yapılan çalışma sonuçlarına göre öneriler: Başlangıçtan sonraki ardışık ilaç tedavisi olarak, 2015 yılında Macitentan-Sildenafil kombinasyonu önerilirken, yeni rehberde Macitentan'a ek olarak PDE5i veya oral/inhale prostasiklin analogları, morbidite ve mortalite riskini azaltmak için tavsiye edilmektedir (I). Ayrıca, oral treprostini'e ek olarak ERA veya PDE5i/Riosigat monoterapi önerilmektedir (I).

Yine sonraki tedavi olarak 2015 yılında Bosentan + Sildenafil (IIb) önerilirken, güncel rehberde Bosentan + Sildenafil kombinasyonu önerilmemektedir (III).

Primer sonlanım noktası 6DYT olan çalışma sonuçlarına göre öneriler: Sildenafilin, eprostenole eklenmesi egzersiz kapasitesini artırmak için önerilir (IB). İnhal treprostini, sildenafil veya bosentan monoterapisine eklenmesi egzersiz kapasitesini artırmak için düşünülmelidir (IIaB). Riosigatın, bosentana eklenmesi egzersiz kapasitesini artırmak için düşünülmelidir (IIaB).

### **Vazoreaktivitesi Olmayan, Kardiyopulmoner Komorbiditesi Olan İdiyopatik, Ailesel veya İlaç ilişkili PAH Hastalarında Tedavi**

Başlangıçta monoterapi olarak PDE5i veya ERA düşünülebilir. Orta-yüksek riskli hastalarda, bu monoterapi-

deki ilaçlara ek PAH ilaçları, bireysel bazlı düşünülerek karar verilebilir.

PAH'lı hastalarda, yoğun bakımda inotrop, vazopresör ve sıvı desteğini içeren destekleyici tedaviler duruma göre verilebilir (I). Aynı zamanda bu hastalardan, seçilmiş olanların transplantasyon için, uygun hastanelere transferi düşünülebilir (IIa). Bir önceki kılavuz, maksimum medikal tedaviye yanıtız olan hastalarda, çok hızlı bir şekilde akciğer transplantasyonu öneriyordu (I). Güncel rehber ise risk skoru>7 olan veya orta-yüksek riskli olan, oral kombinasyon tedavisine yanıtı yetersiz olan uygun adaylar için, akciğer transplantasyonunu tavsiye etmektedir (I). Ayrıca optimum medikal tedaviye rağmen, risk skoru>10 olan ve ölüm riski yüksek olan hastalar için nakil önerilmektedir (I).

HIV olan PAH'lı hastalarda, antiretroviral tedavi önerilmektedir.

Portal hipertansiyonu olan PAH'lı hastaların karaciğer nakli yönünden değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir (I). Güncel kılavuz, portal hipertansiyonu olan PAH hastaları için, PAH için onaylı ilaçları önermemektedir (III).

Pulmoner/sistemik akım oranı > 1.5:1 olan ASD, VSD ve PDA'sı olan PAH hastalarında, PVR > 3 olanlar için şant kapatma önerilmektedir (I).

Akciğer hastalığı olan PAH'lı uygun bireyler akciğer transplantasyonuna yönlendirilebilir (I).

Güncel rehber göre, interstisyel akciğer hastalığı olan PAH'lı bireylerde inhale treprostiniil düşünülebilir (IIb). İPF ilişkili PAH'lı hastalarda ambrisentan kullanımı önerilmez (III). İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni ilişkili PAH hastalarında riosigat kullanımı tavsiye edilmemektedir (III).

KTEPH'li hastaların tamamına ömür boyu antikoagulan kullanımı önerilmektedir. Riosigat inop KTEPH'liler veya pulmoner endarterektomiden sonra persistan veya rekürren PAH'lı hastalarda önerilmektedir (I). Ayrıca, yeni rehber göre, pulmoner endarterektomiden sonra persistan veya rekürren PAH'lı hastalarda veya inop KTEPH'li hastalara inhale treprostiniil'in subkutan olarak verilmesi düşünülebilir (IIb). Cerrahi endarterektomi için uygun olmayan hastalarda balon pulmoner anjioplasti (BPA) düşünülebilir (IIb). Ayrıca bu hastalara kombinasyon tedavisi olarak guanilat siklaz analogu/PDE5i, ERA veya parenteral prostasiklin analogları tavsiye edilebilir (IIb).

## KAYNAKLAR

1. S.A. van Wolferen, K. Grünberg and A. Vonk Noordegraaf *Diagnosis and management of pulmonary hypertension over the past 100 years. Respiratory Medicine*, 2007-03-01, Volume 101, Issue 3, Pages 389-398.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317. Epub 2015 Aug 29.
4. Vallerie V McLaughlin 1, Sean Patrick Gaine 2, Luke S Howard 3, Hanno H Leuchte 4, Michael A Mathier 5, Sanjay Mehta 6, Massimiliano Palazzini 7, Myung H Park 8, Victor F Tapson 9, Olivier Sitbon 10 Treatment goals of pulmonary hypertension *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl): D73-81. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.034.



Doç. Dr. Özlem ERÇEN DİKEN

SBÜ, Adana Tıp Fakültesi, Göğüs Hatalıkları  
Anabilim Dalı, Adana

# Pulmoner Nodül Yönetimi

32

**P**ulmoner nodül, 3 cm'den küçük, etrafı havalanmış akciğerle çevrili, ilişkili lenfadenopati veya plevral efüzyon olmayan radyografik densitedir (1). Çeşitli klinik durumlarda artan bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımı ile insidental olarak saptanır. Nodüllerin çoğu, insidental veya akciğer kanseri taramasından tespit edilmiş olsunlar, benignidir. Primer akciğer kanserinin potansiyel nedeni olmasından dolayı endişe edilir (2-4).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yılda 1.6 milyon kişide pulmoner nodül saptanmaktadır. Akciğer BT görüntülerinin %30'unda tespit edilmektedir. %95'inden fazlası benign nodüldür ve çoğu granülom ve intrapulmoner nodüllerdir. Küçük nodüller çoğunlukla benignidir. Pulmoner nodülü olan hastaların %50'si birden fazla nodüle sahiptir. Primer akciğer malignitesi, metastatik hastalık, enfeksiyöz olmayan bir inflamatuvar süreç, enfeksiyon veya önceki bir enfeksiyondan kalan skar nedeniyle görülebilir (5).

## PULMONER NODÜL YÖNETİM HEDEFİ VE SEÇENEKLERİ

National Lung Screening Trial (NLST)'da gösterildiği gibi, düşük doz BT ile akciğer kanseri taramasının başlatılması, akciğer kanseri mortalitesini azaltma potansiyeline sahiptir, ancak aynı zamanda değerlendirme gerektiren nodül salgınına şiddetlendirecektir (2). Akciğer Görüntüleme Verileri ve Raporlama Sistemi (Lung Imaging Data and Reporting System, Lung-RADS) sınıflandırma şemasının bir amacı, pozitif bir test sonucu-



nu tanımlayan nodül boyutu eşliğini ayarlayarak yanlış pozitiflerin yüzdesini azaltmaktır (6). Lung-RADS kriterlerine göre post hoc sınıflandırma, NLST'de başlangıçtaki taramada yanlış pozitif bulguların oranını %27'den %13'e düşürüp, test duyarlılığında hafif bir azalma sağlamıştır (%93-85) (7). Lung-RADS, akciğer kanseri taraması için kullanılan en yaygın olarak benimsenen yapılandırılmış raporlama sistemidir ve büyük kayıt verileri elde edildikçe sürekli değerlendirme ve güncellemeler gerektirecektir.

Pulmoner nodül yönetim hedefi, gecikmeli tespit ve tedaviye yapılan müdahalenin fayda ve zararlarını dengelemektir. Klinik karar vermede göz önüne alınması gereken durumlar;

1. Malignite olasılığı,
2. Hastanın performansı ve tedavi görme isteği (cerrahi rezeksiyon veya küratif radyoterapi, genellikle stereotaktik vücut radyoterapisi [SBRT]),
3. Pnömotoraks, kanama ve tanısal olmayan numune alınması dahil teşhis prosedürlerinin riskleri,
4. Hastanın belirsizlik ve teşhis için beklemeden kaynaklanan sıkıntısı (1).

Pulmoner nodül yönetim seçenekleri;

1. Daha fazla görüntülemeye gerek olmaması,
2. Tekrarlayan radyografik görüntüleme, genellikle BT ile izleme,
3. PET taraması,
4. Bronkoskopik veya perkütan yoldan biyopsi örneğinin alınması,
5. Cerrahi rezeksiyon veya SBRT ile doğrudan küratif tedaviye geçmektir. Yönetimde hedeflenen; sapta nodül eğer malignse en erken tanı ve tedaviyi elde edebilmek, benignse gereksiz zararlardan korunmaktır (1).

### AKCİĞER BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİSİNDE AKCİĞER NODÜLLERİNİN UYGUN ÖLÇÜMÜ

Pulmoner nodülün boyutu ince kesitli BT görüntüleri (kesit kalınlığı  $\leq 1,5$  mm) üzerinde aksiyel düzlemde ölçülür. Aynı düzlemdeki bir nodülün uzun eksen ölçümünün ve dikey maksimal kısa eksen ölçümünün (çizgiler) ortalaması alınır. Nodül büyümesi olup olmadığını daha güvenli bir şekilde belirlemek için mevcut muayene sadece en son muayene ile değil, aynı za-

manda daha önceki muayenelerle de karşılaştırılmalıdır. Part-solid nodüller için, nodülün en uzun boyutunu gösteren düzlemde, buzlu cam ve varsa kistik bileşenler de dahil olmak üzere nodülün en büyük boyutu boyunca çift yönlü ölçümler gerçekleştirilmesi ve ardından solid alanın ölçülmesi (en uzun boyutun görselleştirildiği görüntüdeki solid komponent) önerilir. Part-solid nodülün solid kısmı, nodülün en uzun boyutundan farklı bir seviyede olabileceği dikkate alınmalıdır (1).

Solid nodüller için, daha sonra malign olduğu belirlenen nodüllerin çoğunluğunun hacim katlama süresi 400 günden azdır. Standart iki boyutlu (2B) ölçümlerini 3B hacimsel analizle karşılaştıran çalışmalar, malignite için hacimsel hesaplanmış iki katına çıkma süresi için daha iyi bir hassasiyet göstermiştir. Rutin olarak radyologlar tarafından kabul görmemiştir (1).

### PULMONER NODÜL RADYOGRAFİK BULGULARI

#### Kalsifikasyon

Diffüz, merkezi, laminer, popcorn kalsifikasyonlar postenfeksiyöz granülom ve hamartomu gösterebilir. Benign nodül şeklinde görülür. Bazı kalsifikasyonların ise malign olabileceğini akılda tutmak gereklidir. Noktasal veya eksantrik görünen kalsifikasyon paternleri daha çok malignite ile ilgilidir ve takip edilmelidir. Pulmoner Hamartom: Yağ, epitel dokusu, fibröz doku ve kıkırdak dahil olmak üzere çeşitli dokulardan oluşabilen iyi huylu bir lezyondur. Tüm yoğunluklar her zaman mevcut olmasa da bir nodül içinde görülen yağ ve kalsifikasyon pulmoner hamartom için tanı koydurucudur (5).

#### Benign Nodüllerin Radyolojik Özellikleri (5)

Lezyon içinde yağ (örneğin; hamartom), popcorn kalsifikasyon paterni (örn: hamartom), merkezi kalsifikasyon (örneğin; granülom), laminer kalsifikasyon, diffüz kalsifikasyon benign nodül özellikleridir.

#### Malign Nodüller

Çoğu nispeten yavaş büyür, bu nedenle genellikle bir nodül olarak başlayan evrede "izleyip beklemek" için zaman vardır. Malign nodüller (örneğin; adenokarsinoma in situ) radyolojik

olarak takip etmenin, doğrudan potansiyel olarak zararlı bir teşhis prosedürüne geçmekten daha güvenli olduğu artık geniş çapta kabul edilmektedir. Skuamöz hücreli ve küçük hücreli akciğer kanserli hastaların, akciğer kanseri taraması ile erken teşhisten adenokarsinomlu hastalara göre daha az fayda sağlayabileceği için, tüm "erken" akciğer kanserlerinin aynı olmadığını gösteren kanıtlar vardır.

### Solid-Subsolid Nodüller

Radyografik olarak nodüller solid ve subsolid, subsolid nodüller ise nonsolid ve partsolid olarak ayrılırlar. Tamamen nonsolid nodüllerde altta yatan akciğer parankimi hala görüntülenebilir; bunlara genellikle buzlu cam opasiteleri veya nodülleri denir. Part-solid nodüller hem solid hem de nonsolid komponentler içerir. Solid nodüllerle karşılaştırıldığında, nonsolid nodüller yavaş büyür (5).

Part-solid nodüller solid komponentin boyutuna göre yönetilir. Daha büyük solid bileşenler, daha yüksek malignite riski ile ilişkilidir. Buzlu cam pulmoner nodüller, üç aydan uzun süre devam ettiklerinde ve çapları 10 mm'den büyük olduğunda malignite olasılığı %10 ila %50'dir. Görünümü tamamen buzlu cam olan malign bir nodül tipik olarak yavaş büyür. Farklı bir BT taramasında düşük riskli bir pulmoner nodül ilk kez fark edilirse, tüm akciğerin tanısız BT'sini yapmak gerekli değildir. Ayrıca, iki yıl veya daha uzun bir süre boyunca akciğer BT'sinde boyutu değişmemiş olan solid bir nodül benign olarak kabul edilir (1).

### PULMONER NODÜL TAKİBİNDE HASTA İLE İLETİŞİM

Nodülü olan hastalarla, farklı yönetim stratejilerinin yararları ve zararları hakkında, onların değerlerine ve tercihlerine saygılı ve nasıl karar vermek istediklerini içerecek şekilde bilgi paylaşmak önemlidir (1). Tüm hastalık ve durumlarda olduğu gibi, klinisyenlerin tespit edilen nodülleri olan hastalarla etkili ve şefkatli bir şekilde iletişim kurmaları önemlidir. Nodül muayenesi ile ilgili prosedürel komplikasyonların zararlarını dikkate almak önemlidir, ancak yetersiz iletişimle ilişkili ek zararlar da vardır. Sigara bırakma değerlendirmesi avantaj olarak bu süreçte kullanılabilir. Sürecin yönetiminde hasta ile ortak karar verilmesi önerilir (5).

### PULMONER NODÜLLERİN İZLENMESİ

#### Malignite Olasılığına Göre

Pulmoner nodüllerin izlenmesinde kullanılan American College of Chest Physicians (ACCP)'nin önerdiği malignite olasılığına göre nodüller düşük, orta ve yüksek risk grubuna ayrılmaktadır (5). Fleischner Derneği risk sınıflamasında da benzer parametreler mevcuttur. Bunlardan düşük risk kriterleri; genç yaş, çok az veya hiç sigara içmeme öyküsü, daha küçük nodül boyutu, düzenli kenar boşlukları, üst lob dışındaki konumdur. Yüksek risk kriterleri; ileri yaş, ağır sigara öyküsü, daha büyük nodül boyutu, düzensiz veya spiküler kenar yapısı, üst lob lokalizasyonudur. Orta risk kriterleri ise yüksek ve düşük risk kriterlerinin kombinasyonudur.

Risk değerlendirme için klinik karar ya da risk modelleri kullanılabilir. Genel olarak, tespit anındaki nodülün boyutu, modele en fazla bilgiyi verir. Bir modelin diğerine göre klinik yararlılığını değerlendirmek için çok fazla çalışma yapılmamıştır. Ancak iki analizde, Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer Study ile taramaya tabi tutulan hastalardan alınan verilerden geliştirilen Brock modeli en doğru sonucu vermiştir (8,9). Bu model, <https://brocku.ca/lung-cancer-screening-and-risk-prediction/risk-calculators/> adresinden indirilebilen ve kanser riskini hastaya iletmede yardımcı olabilecek çevrimiçi bir hesap makinesi içerir (1).

Pulmoner nodül risk hesaplayıcılarındaki değişkenler arasında akciğer kanseri risk faktörleri; yaş, sigara içme öyküsü, diğer kanser öyküsü, aile öyküsü, akciğer kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığıdır. Nodül özellikleri; daha büyük boyut, üst lob konumu, partsolid, düzensiz veya spiküler kenarlar, PET görüntülemesinde artan FDG tutulumu veya ilgili nodül hacminin iki katına çıkması veya çapının artması gibi (büyüme hızı 30-400 gün içinde >%25) bulgular da risk değerlendirmede yer almaktadır (5).

Malignite olasılığı eğer yüzde < %1 ise ek test ve monitorizasyona gerek yoktur, %1-5 ise BT ile takip, %5-%30 ise üç ay sonra BT veya PET/BT ve/veya cerrahi dışı biyopsi, %30-65 ise PET/BT ve/veya cerrahi dışı biyopsi, %65-90 ise PET/BT ve/veya cerrahi dışı biyopsi veya torakoskopik cerrahi rezeksiyon, >%90 ise torakoskopik cerrahi rezeksiyon veya SBRT önerilir (5).

### PULMONER NODÜL YÖNETİMİ- KILAVUZLAR

PET ile güvenilir bir şekilde karakterize edilmeyen ve biyopsi veya rezeksiyon için çok küçük olan, çapı 8 mm'den küçük olan nodüllerde BT taramalarının sıklı-

ğı veya zamanlaması hakkında çok az fikir birliği vardı. 2005 yılında Fleischner Derneği kılavuz önerileri ile küçük nodüllerde gereksiz görüntüleme sıklığını azalttı. 2013 yılında nonsolid ve kısmi-solid nodüller için ek öneriler yapılmıştır. Nonsolid nodüller olarak ortaya çıkan kanserler yavaş büyüme eğiliminde olduklarından, daha az sıklıkla ama daha uzun takip gerektirmektedir. Kısmi-solid nodüller, bazen gerilerler, ancak gerilemeyenlerin malign olması muhtemeldir; dolayısıyla kısa aralıklı (üç ay) takip önerilmektedir (1). Fleischner Derneği 2017 yılında güncellenmiştir. "Gereksiz takip muayenelerinin sayısını azaltmak" amacı ile daha fazla radyolog, klinisyen ve hastaya yönetim kararları vermiştir (10). Multipl nodülü olan hastalar için yeni öneriler de dahil edilmiştir. Kılavuzların yalnızca en az 35 yaşındaki erişkinlerde bulunan insidental nodüller için geçerli olduğu ve bağışıklığı baskılanmış veya bilinen bir ekstratorasik kanseri olan hastalar için geçerli olmadığı açıklanmıştır. Çapı 6 mm'den küçük olan nodülleri takip etmek için yeni öneriler eklenmiştir; akciğer kanseri için risk faktörü yoksa takibe gerek olmadığı, risk faktörleri varsa, takibin opsiyonel olduğu belirtilmiştir (10). Fleischner Derneği 2017: Erişkinde insidental saptanan pulmoner nodül yönetimi kılavuzu Tablo 1, 2'de gösterilmiştir (10).

Fleischner Derneği, 8 mm'den büyük nodülleri olan hastalar için üç seçeneğin değerlendirilmesini önerir; üç ayda sürveyans göğüs BT'si, PET/ BT veya doku örnekleme (10). Bu üç seçeneğe ilişkin ek rehberlik, American College of Chest Physicians'ın kanıta dayalı kılavuzları tarafından sağlanmaktadır (Şekil 1) (1,11).

Hem American College of Radiology (ACR) hem de National Comprehensive Cancer Network (NCCN), saptanan nodüllerin taranmasının değerlendirilmesi için öneriler üretmiştir. 2019'da yeni güncellenen ACR önerileri, Lung-RADS sınıflandırma sistemine yerleştirilmiştir. Lung-RADS nodülleri büyüklüklerine, zayıflamalarına ve yeni veya büyümekte oldukları biliniyor olmalarına göre sınıflandırır (12).

Nodül içermemesi veya iyi huylu kalsifikasyon paterni olan bir nodül içermesi Lung-RADS kategori 1 bulgusu negatif olarak kabul edilir. Küçük bir solid nodül (< 6 mm), yeni solid nodül (< 4 mm), kısmi solid nodül (< 6 mm), solid olmayan nodül (< 30 mm) veya perifissüral nodülün (< 10 mm) kategori 2 bulgusu kanser riski %1'den az olan benign bir bulgu olarak

**Tablo 1. Fleischner Derneği 2017: Erişkinde insidental saptanan pulmoner nodül yönetimi kılavuzu-solid nodüller.**

Boyut				
Nodül tipi	< 6 mm (100 mm <sup>3</sup> )	6-8 mm (100-250 mm <sup>3</sup> )	> 8 mm (> 250 mm <sup>3</sup> )	Yorumlar
<b>SOLID NODÜLLER</b>				
<b>Tek</b>				
Düşük Risk*	Rutin izlem yok	6-12 ayda BT, daha sonra 18-24 ayda BT	3. ayda BT, PET/ BT veya doku örnekleme için değerlendir	Düşük riskli hastalarda < 6 mm nodüller rutin takip gerektirmez (tavsiye 1A)
Yüksek Risk*	12. ayda BT opsiyonel	6-12 ayda BT, daha sonra 18-24 ayda BT	3. ayda BT, PET/ BT veya doku örnekleme için değerlendir	Şüpheli nodül morfolojisi, üst lob yerleşimi veya her ikisi ile yüksek risk altındaki belirli hastalar 12 aylık takibi gerektirebilir (tavsiye 1A).
<b>Multipl</b>				
Düşük Risk*	Rutin izlem yok	3-6 ayda BT, daha sonra 18-24 ayda BT	6-12 ayda BT, daha sonra 18-24 ayda BT	Yönetim için kılavuz olarak en şüpheli nodülü kullanın.
Yüksek Risk*	12. ayda BT opsiyonel	3-6 ayda BT, daha sonra 18-24 ayda BT	6-12 ayda BT, daha sonra 18-24 ayda BT	Takip aralıkları büyüklük ve riske göre değişebilir (tavsiye 2A).

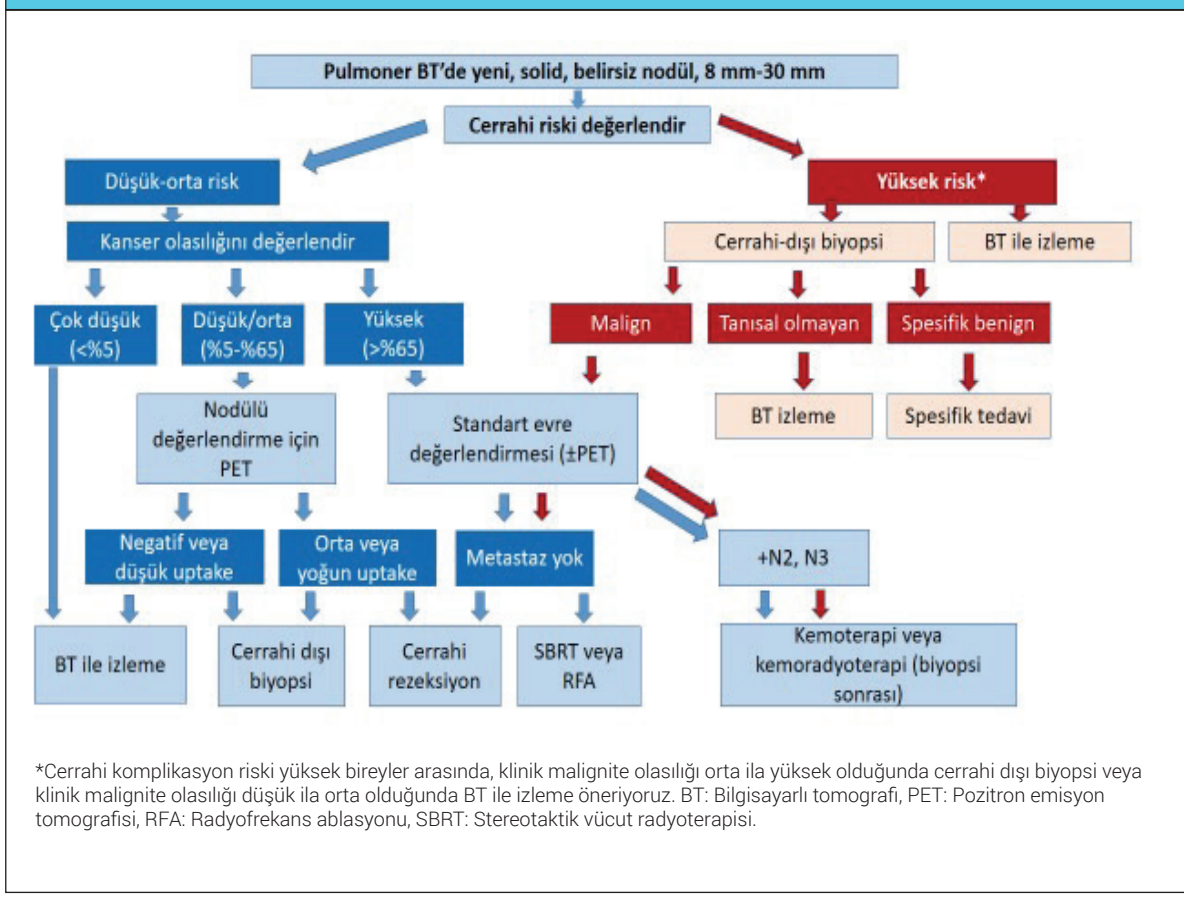
Bu öneriler akciğer kanseri taraması, immünsüpresyonu olan hastalar veya bilinen birincil kanseri olan hastalar için geçerli değildir. Özel öneriler için (1A-5A), tablo kaynağına bakın. \*Tablo kaynağında belirtildiği gibi ilgili tüm risk faktörlerini göz önünde bulundurun. †Boyutlar, en yakın milimetreye yuvarlanmış, uzun ve kısa eksenlerin ortalamasıdır. BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi.

**Tablo 2. Fleischner Derneği 2017: Erişkinde insidental saptanan pulmoner nodül yönetimi kılavuzu-subsolid nodüller.**

Boyut			
Nodül tipi	< 6 mm (100 mm <sup>3</sup> )	≥ 6 mm (100 mm <sup>3</sup> )	Yorumlar
<b>SUBSOLID NODÜLLER**</b>			
<b>Tek</b>			
Buzlu cam	Rutin izlem yok	6-12 ayda BT, daha sonra her 2 yılda 5 yıla kadar	< 6 mm bazı şüpheli nodüllerde, 2 ve 4 yıllık takip
Part-solid	Rutin izlem yok	3-6 ayda BT, değişmediyse ve solid komponenti < 6 mm ise yıllık BT 5 yıla kadar	Pratikte part solid nodüller ≥ 6 mm'ye kadar tanımlanamaz ve < 6 mm nodüller genellikle takip gerektirmez. Solid komponenti ≥ 6 mm olan kalıcı part solid nodüller oldukça şüpheli kabul edilmelidir (öneriler 4A-4C).
<b>Multipl</b>			
	3-6 ayda BT. Stabilse 2-4 yılda BT için değerlendirir	3-6 ayda BT. Sonraki en şüpheli nodüle göre yönetim	Multipl < 6 mm pür buzlu cam nodüller genellikle benigndir, ancak yüksek riskli seçilmiş hastalarda 2 ve 4 yılda takip etmeyi düşünün (öneri 5A).

\*\*Boyutlar, en yakın milimetreye yuvarlanmış, uzun ve kısa eksenlerin ortalamasıdır. BT, bilgisayarlı tomografi; PET, pozitron emisyon tomografisi. BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi.

**Şekil 1. 8 ila 30 mm çapında solid nodülleri olan bireyler için yönetim algoritması.**



**Şekil 2. Akciğer görüntüleme verileri ve raporlama sistemi (Lung Imaging Data and Reporting System- Lung RADS).**

Kategoriler	Lung-RADS Skor	Bulgular	Yönetim	Malignite riski
Tamamlanmamış	0	Karşılaştırma için önceki BT Akciğerlerin bir kısmı veya tamamı değerlendirilemez	Ek akciğer kanseri taraması BT görüntüleri ve/veya önceki akciğer BT incelemeleriyle karşılaştırma gereklidir	
Negatif	1	Akciğer nodülü yok Spesifik kalsifikasyonları olan nodül(ler)		
Benign görünüm veya davranış	2	Perifissürel nodül (ler) < 10 mm (524 mm <sup>3</sup> )	Düşük doz BT ile yıllık izlemeye devam et	< %1
		Solid nodül (ler) < 6 mm (< 113 mm <sup>3</sup> ) yeni < 4 mm (< 34 mm <sup>3</sup> )		
		Partsolid nodül (ler) < 6 mm total çap (< 113 mm <sup>3</sup> ) bazal tarafta		
		Nonsolid nodül (ler) < 30 mm (< 14137 mm <sup>3</sup> ) veya ≥ 30 mm (≥ 14137 mm <sup>3</sup> ) ve değişmemiş veya yavaş büyüyen		
		≥ 3 ay boyunca değişmemiş kategori 3 veya 4 nodül		
Olası benign	3	Solid nodül (ler) ≥ 6 ile < 8 mm (≥ 113 ile < 268 mm <sup>3</sup> ) bazalde veya yeni 4 mm ile < 6 mm (34 ile < 113 mm <sup>3</sup> )	6 ay sonra düşük doz BT	%1-2
		Partsolid nodül (ler) ≥ 6 mm total çap (≥ 113 mm <sup>3</sup> ) solid komponent < 6 mm (< 113 mm <sup>3</sup> ) veya yeni < 6 mm total çap (< 113 mm <sup>3</sup> )		
		Nonsolid nodül (ler) (Buzlu cam nodül) ≥ 30 mm (≥ 14137 mm <sup>3</sup> ) bazal BT'de veya yeni		
Şüpheli	4A	Solid nodül (ler): ≥ 8 ile < 15 mm (≥ 268 ile < 1767 mm <sup>3</sup> ) bazalde veya büyüyen < 8 mm (< 268 mm <sup>3</sup> ) veya yeni 6 ile < 8 mm (113 ile < 268 mm <sup>3</sup> )	3 aylık düşük doz BT; ≥ 8 mm (≥ 268 mm <sup>3</sup> ) solid bileşen olduğunda PET/BT kullanılabilir	%5-15
		Partsolid nodül (ler) ≥ 6 mm (≥ 113 mm <sup>3</sup> ) solid komponent ≥ 6 mm ile < 8 mm (≥ 113 ile < 268 mm <sup>3</sup> ) veya yeni veya büyüyen < 4 mm (< 34 mm <sup>3</sup> ) solid komponent		
		Endobronşiyal nodül		
Çok Şüpheli	4B	Solid nodül (ler) ≥ 15 mm (≥ 1767 mm <sup>3</sup> ) veya yeni veya büyüyen, ve ≥ 8 mm (≥ 268 mm <sup>3</sup> )	Kontrastlı veya kontrastsız akciğer BT, PET/BT ve/veya malignite ve komorbidite olasılığına bağlı olarak doku örnekleme. ≥ 8 mm (≥ 268 mm <sup>3</sup> ) solid bileşen olduğunda PET/BT kullanılabilir. Yıllık tekrar tarama BT'sinde gelişen yeni büyük nodüller için, potansiyel olarak enfeksiyöz veya inflamatuvar durumları ele almak için bir aylık bir düşük doz BT önerilebilir.	> %15
		Partsolid nodül(ler) solid komponent ≥ 8 mm (≥ 268 mm <sup>3</sup> ) veya yeni veya büyüyen ≥ 4 mm (≥ 34 mm <sup>3</sup> ) solid komponent		
	4X	Ek özelliklere sahip kategori 3 veya 4 nodüller veya malignite şüphesini artıran görüntüleme bulguları		
Diğer	S	Değiştirici - 0-4 kategorisine eklenebilir kodlama	Spesifik bulguya uygun olarak	

Önemli notlar: Negatif görüntüleme: Kişinin akciğer kanseri olmadığı anlamına gelmez, Büyüme: > 1,5 mm (> 2 mm<sup>3</sup>) boyutta bir artış), Kategori 4B Yönetimi: Hastanın değerlendirilmesine, hasta tercihin ve malignite riskine dayalı malignite olasılığına dayanır, Kategori 4X: Spikülasyon, bir yılda iki katına çıkan buzlu cam nodüller, büyümüş lenf nodları gibi akciğer kanseri şüphesini artıran ek görüntüleme bulgularına sahip nodüller, Düz kenarlı, oval, lentiform veya üçgen şekilli ve maksimum çapı 10 mm veya 524 mm<sup>3</sup>'ten (perifissürel nodüller) az olan solid nodüller kategori 2 olarak sınıflandırılmalıdır.

kabul edilir. Lung-RADS kategori 1 veya 2 bulguları olan hastalarda bu nedenle yıllık tarama düşünülmelidir. Nodül boyutu arttıkça malignite riski artar. Malignite riski Lung-RADS kategori 3 nodüllerinde %1-2 arasında, Lung-RADS kategori 4A nodüllerinde %5-15'e kadar, Lung-RADS kategori 4B nodüllerinde %15'ten fazladır. Bu nedenle Lung-RADS, kategori 3 veya 4A bulguları için sırasıyla altı ayda veya üç ayda BT takibi önerir ve malignite olasılığına ve hastanın cerrahi veya cerrahi dışı biyopsiye uygun olup olmadığına bağlı olarak kategori 4B bulguları olan hastalar için kısa aralıklı akciğer BT, PET/BT ve/veya doku tanısı önerir. Lung-RADS sınıflandırma sistemi hakkında ek ayrıntılar Şekil 2'de bulunabilir (1,12). Akciğer kanseri taraması için NCCN yönergeleri, 2011'deki ilk yayınlarından bu yana güncellenmiştir ve Lung-RADS ile büyük ölçüde uyumludur.

Pulmoner nodül değerlendirmesi için mevcut kılavuzlar mevcut klinik uygulama için sağlam bir temel sağlar. Bununla birlikte, esas olarak randomize, kontrollü çalışmalardan veya iyi tasarlanmış gözlemsel karşılaştırmalı etkinlik çalışmalarından elde edilen yüksek kaliteli kanıtlara dayanmaması gibi bazı sınırlamalar vardır. Ek olarak, daha düşük malignite riski olan nodüllerde daha uzun süreli takip kullanımı,

benign nodülleri olan bireylerin büyük çoğunluğu için gereksiz görüntülemeyi azaltma avantajına sahipken, düşük malignite riski olan bir nodül malign ise büyüme ve yayılma potansiyeline hala sahiptir. Böylece tüm nodüllerin kısa süreli (üç aylık) takibi yapılması gerekebileceği gibi bir durum da söz konusudur (1).

### SONUÇ

Solid nodüllerde, malignite olasılığı düşük olanlar, görüntüleme ile büyüme için izlenmelidir. Hastanın sağlık durumu ve nodül yeri cerrahiye uygun ise, yüksek riskli olarak belirlenenler cerrahi rezeksiyon için düşünülmelidir. Orta riskli bir nodülde, yönetim seçenekleri daha fazla değerlendirmeyi içerir. PET-BT ve/veya bilgisayarlı tomografi ve/veya biyopsi ile ve kararlar hasta tercihlerini içermelidir. Nonsolid nodüller, aynı zamanda saf buzlu cam opasiteleri olarak da bilinir. Malign olma olasılığı daha düşüktür, daha az sıklıkta daha uzun süreli görüntüleme ile takip edilmesi önerilir. Nodül yönetimine ilişkin kararlar alınırken hasta değerlerini ve inançlarını içeren kaliteli iletişim esastır. Nodül yönetimine yardımcı olacak biyobelirteç testi, klinik olarak doğrulanmalı ve yaygın uygulamadan önce klinik faydayı göstermelidir. Nodül yönetiminin geleceği muhtemelen biyobelirteçleri, gelişmiş bronkoskopik teknikleri, ekshale edilen nefes analizini ve yapay zekâ uygulamalarını içerecektir.

### KAYNAKLAR

1. Nichole T. Tanner, Michael Gould, Christopher G. Slatore. Pulmonary Nodule. Murray & Nadel's Textbook Of Respiratory medicine, e-book. Ed: VC Broaddus et al. Part 3, Clinical Respiratory Medicine, Section F-41, p548.
2. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409.
3. Henschke CI, Yip R, Yankelevitz DF, Smith JP. Definition of a positive test result in computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(4):246-252.
4. Wiener RS, Gould MK, Slatore CG, et al. Resource use and guideline concordance in evaluation of pulmonary nodules for cancer: too much and too little care. *JAMA Intern Med.* 2014;174(6):871-880.
5. Mazzone PJ, Lam L. Evaluating the Patient With a Pulmonary Nodule: A Review. *JAMA.* 2022 Jan 18;327(3):264-273.
6. American College of Radiology. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS). <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>.
7. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med.* 2015;162(7):485-491.
8. Chung K, Mets OM, Gerke PK, et al. Brock malignancy risk calculator for pulmonary nodules: validation outside a lung cancer screening population. *Thorax.* 2018;73(9):857-863.
9. Nair VS, Sundaram V, Desai M, Gould MK. Accuracy of models to identify lung nodule cancer risk in the National Lung Screening Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(9):1220-1223.
10. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017;284:228-243.
11. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? *Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* *Chest.* 2013;143(suppl 5):e93S-e120S
12. American College of Radiology. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS). <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>.



**Prof. Dr. Ufuk YILMAZ**

Medicana International İzmir Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

# Akciğer Kanserinde Tarama; Chest Rehberi ve Uzmanlar Raporu

**D**ünya genelinde düşünenecek olursak, akciğer kanseri hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık teşhis edilen ve en çok ölüme neden olan kanser sıralamasında birincidir. Son yıllarda immünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerde yaşanan ilerlemeler, metastatik hastalığa sahip küçük bir hasta grubunda uzun süreli yaşama şansını artırmasına rağmen uzun süreli yaşayan akciğer kanserli hastaların çoğunluğu erken evrede hastalardır. Günümüzde akciğer kanserine bağlı ölümleri azaltmada ana strateji, akciğer kanseri ilişkili yakınmaları olmayan sağlıklı kişilerde düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) taraması ile hastalığı erken dönemde yakalayabilmek ve kanser nedeni ölümü engelleyebilmektir.

Akciğer kanseri gelişimi için yüksek riski bulunanlar bu taramadan en çok faydayı göreceklerdir. Akciğer kanseri gelişmeyecek yüksek riskli kişiler ise taramanın potansiyel tehlikesiyle yüz yüze kalacaktır. Özellikle kitle taraması yapacak isek toplumun karşı karşıya kalacağı yarar ve zararların kabul edilebilir bir denge içinde olması istenir.

Mazzone PJ ve ark. tarafından kaleme alınan ve Chest Dergisinde yayınlanan "Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report" adlı makalede bu dengenin

oluşmasında faydalı olacak 12'si anahtar soru özelliğinde toplam 16 soruya cevap aranmıştır. Bu amaçla 75 çalışmanın sonuçları gözden geçirilmiştir (1).

### TARAMA PROGRAMININ YARARLARI

**Soru 1: Mortalitede azalma:** Akciğer kanseri mortalitesinde azalmayı araştıran 8 randomize, kontrollü çalışma saptandı. Bunlardan sadece, NLST (National Lung Screening Trial) ve NELSON araştırmaları bu soruya yanıt verebilecek yeterli güce sahiptir (2-4). NLST çalışmasının güncel verisinde akciğer kanserine bağlı mortalitede %16'lık bir azalma saptandı. Bu veriye göre, üç kişinin akciğer kanserinden ölümünü önlemek için yüksek risk grubundan sağlıklı 1000 kişinin taranması gerekiyordu (2,3). NELSON araştırmasında ise erkeklerde %24 kadınlarda %33'lük bir mortalite azalması sağlandı (4). Meta-analizde ise mortalitede azalma %19 oranında saptandı. Bu ise, dört kişinin akciğer kanserinden ölümünü önlemek için yüksek risk grubundan sağlıklı 1000 kişinin taranması anlamına geliyor.

**SORU 2: Farklı klinik fenotiplerin (cinsiyet, ırk, ko-morbidite, yaş, KOAH) mortalitede görülme oranları üzerine etkisi var mı?:** Çalışmalar tek başlarına, kadın ve erkekte ayrı ayrı mortalite analizini yapacak güçte değillerdir. Tüm çalışmalar analiz edildiğinde ise kadınlardaki mortalitedeki azalma rakamsal olarak daha yüksek görülse de kadın ve erkek birlikte değerlendirildiğinde istatistiki bir önem kazanmaktadır. Taramanın başlayacağı yaş 50 olarak planlanan çalışmalarda mortalitedeki azalma %23 iken, bu seviye 55 olarak planlandığında mortalitedeki azalma %13'de kalmaktadır. Taramaya alınacak hastalar için üst yaş sınırı 74 veya 75 alınırsa mortalitedeki azalma %18 iken, 69-71 olarak alınırsa istatistiki anlamsız bir azalma ortaya çıkmaktadır. Diğer klinik fenotipler için veri oldukça sınırlıdır. Sadece NLST çalışmasında siyah ırk için daha fazla mortalite azalması saptanmıştır ancak istatistiki anlamlı değildir.

### TARAMA PROGRAMININ TEHLİKELERİ

**Soru 3: DDBT ile nodül saptanan yüksek riskli kişilerde uygulanan biyopsiye bağlı komplikasyonlar ve ölüm oranları nedir?:** DDBT ile akciğer kanseri tarama programında sıklıkla no-

dul saptanır. Tüm tarama seansları dikkate alındığında NLST çalışmasına katılan kişilerin %39'unda nodül saptanmıştır. Nodül saptama sıklığı, nodül tanımlama, kesit kalınlığı veya seans sayılarındaki farklılıklar nedeniyle çalışmalar arasında farklılık gösterir. İdeal olan, benign nodüller için işlemden sakınmak ve en aza indirmek, malign olanlarda ise tedavide gecikme olmayacak şekilde işlemi uygulayabilmektir.

Altı çalışmada, invaziv işleme bağlı 19 ölüm bildirilmiştir. Bu, her işleme giden 1000 kişide 7.7 ölüm anlamına gelmektedir. Onbir çalışmada, DDBT'yi takiben invaziv girişim uygulanan kişilerin %4.2'sinde majör komplikasyon oluşmuştur.

Özetle, DDBT sonrası yapılan invaziv işlemler majör komplikasyon ve ölüm oranlarında plaseboya göre artmaya neden olmaktadır.

**Soru 4: DDBT ile nodül saptanan yüksek riskli kişilerde uygulanan biyopsiye bağlı komplikasyonlar ve ölüm oranları klinik fenotiplere göre farklılık göstermekte midir?:** Bu konuda veri azdır. NLST çalışması DDBT kolunda, KOAH'lı hastalar daha az invaziv işleme gittiler (%6.0 vs. %3.8; p< .01). Komplikasyon (%1.5 vs. %0.7; p< .01) ve ciddi komplikasyon (%0.6 vs. %0.3; p< .01) oluşması KOAH'lılarda daha siktir.

### BENİGN HASTALIKLAR İÇİN CERRAHİ VEYA CERRAHİ DIŞI UYGULAMALAR

**SORU 5: Tarama programına alınan yüksek riskli kişiler arasında benign hastalıklar için cerrahi uygulama yapılma oranı nedir?:** Çalışmalar arasında değişik sonuçlar vardır. 17 çalışma içinde cerrahi rezeksiyon uygulanma oranı, tarama yapılan her bin kişi için 4.7'dir. Uygulanan cerrahilerin %22'si uygulanan cerrahi dışı (bronkoskopi, iğne biyopsi) işlemlerin %37'si benign hastalıklar için yapıldı.

### PSİKOSOSYAL ETKİ

**Soru 6: Nodül saptanan kişilerde psikososyal (anksiyete, depresyon, stress) etki nasıldır?:** Tarama sırasında saptanan nodüller geçici bir strese sebep olabilirken, anksiyete seviyesi veya hayat kalitesinde bir değişiklik oluşturmamaktadır.

### AŞIRI TANI

**Soru 7: Tarama programına katılan akciğer kanseri için yüksek riskli kişiler arasında aşırı tanı oranı nedir?:** Bu tartışma, aşırı tanı nasıl tanımlanmalı sorusu ile birlikte gitmektedir. Geleneksel tanım, önemli bir klinik yakınmaya neden olmayacak sessiz tümörlerin saptanması olarak tanımlanır. Diğer bir tanımlama ise,



eşlik eden hastalıkları nedeniyle zaten ölecek olan bir kişide sessiz veya agresif olan tümörün saptanmasıdır. Aşırı tanı beraberinde aşırı tedaviyi de getirecektir. NLST çalışmasında aşırı tanı %18.5 olarak bildirildi. Bu olguların çoğunluğu lepidik baskın adenokarsinomdu. Danimarka çalışmasında bu oran %67 idi.

### MALİYET-ETKİNLİK

**Soru 8: DDBT ile tarama maliyet etkin midir?:** Maliyet etkinlik, riskli kişilerin tanımlanmasına, yanlış pozitiflik oranına, invaziv işlem oranına bağlı olarak değişmektedir. Tarama sırasında nodül dışında elde olunan bulguların yönetim maliyeti yapılan analizlerin içine dahil edilmemiştir.

### KLİNİK AKCİĞER KANSERİ RİSK VE TARAMA YARAR DEĞERLENDİRME ARAÇLARI

**Soru 9: Yüksek riskli kişileri seçmede klinik risk değerlendirme yöntemleri ile şimdiki kriterler karşılaştırıldığında durum nedir?:** Kimlerde akciğer kanseri gelişeceğini ya da tarama programından en çok kimlerin yarar göreceğini belirlemede sadece yaş ve sigara öyküsünün kullanılması sınırlı yarar sağlayacaktır. Risk veya fayda modeli olmak üzere iki tip risk belirleme modeli vardır. Risk belirleme modelinde, akciğer kanser insidensi (Bach model, LCRAT, PLCOm2012) ya da akciğer kanserinden ölüm (LCDRAT) tahmin edilmeye çalışılır. Fayda modelinde ise tarama ile elde edilen yaşam süreci kazancı (LYFS-CT) hesaplanır.

Sayılan modellerin gerek NLST gerek ise USPTSF kriterleri ile karşılaştırma çalışmaları devam etmektedir. Düşük ve yüksek risk tanımlaması için PLCOm2012 modelinde %1.34'lük altı yıllık akciğer kanser riski eşik değer olarak kullanılır. Bu değer, LCDRAT için %1.34, (beş yıllık akciğer kanserinden ölüm riski), LYFS-CT için 16.2 gün (tarama ile kazanılacak yaşam) olarak kullanılmaktadır.

Önemli olan, risk modelleri uygulandığında yarar ve zarar dengesinde olumlu bir gelişme olup olmayacağıdır. Bugünkü veriler ışığında, 50 yaşında başlayan ve 20 paket yıl sigara içen riskli grubu yıllık olarak taramak CISNET modellemesini göre en etkili olandır (6).

Eşlik eden hastalığı olanlar ya da yaşlı popülasyon tarama programının tehlikeli yanları özellikle cerrahiye sekonder komplikasyonlar ve ölüm ile karşılaşma riski yüksek olanlardır. Şiddetli KOAH hastalığı olanlar ise bu riskler ile karşılaşabilirler. Hafif-orta KOAH'lı olgularda ise akciğer kanseri riski yüksektir hem de tedavi uygulamalarının görece daha iyi tolere etme şansına sahiptirler.

### MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLER

**Soru 10: Moleküler biyobelirteçler kullanıldığı zaman akciğer kanseri tespit oranı artar mı?:** NLST veya USPSTF kriterleri ile moleküler biyobelirteçleri karşılaştıran bir araştırma yoktur.

### NODÜL BOYUTU; "POZİTİF" SONUÇ İÇİN EŞİK DEĞER

**Soru 11: Pozitif nodül için eşik değer 4 mm kullanıldığında, akciğer kanseri evre dağılımı akciğer kanseri mortalitesi ile pozitif nodül dağılımı konusunda tarama programı ne sağlar?:** "Pozitif" tanımlamasındaki amaç, ileri değerlendirmelere ihtiyacı olanlar ile akciğer kanseri olma ihtimali yok veya zayıf olanları ayırabilmektir. Pozitif olarak tanımlananların %90'ı aslında benignidir. Pozitif olarak tanımlananlarda ortalama %3 civarında invaziv işlem uygulanabilmektedir.

Nodül eşik değer tanımlamasında değişiklik yapmanın mortalite kazancında nasıl bir değişikliğe neden olacağı çok açık değildir. Panel, bu nedenle kesin bir tavsiyede bulunmayacaktır. Tarama programının lokal özellikleri ve taranacak popülasyonun özelliklerine göre "pozitif" nodül için eşik değer tanımlaması yapılmalıdır.

Nodül boyut tanımlaması, aynı sagittal, koronal veya aksiyel düzlemde alınan en kısa ve en uzun çapların ortalamasıdır. Nodul boyutu akciğer parenkim penceresinde, solid kısımlar ölçülerek yapılmalıdır.

### Yıllık tarama programına kompliansı artırmak:

Etkili bir tarama programında, ilk DDBT değerlendirmesi yapılan ve hala kriterlere uygun kişilerin yıllık değerlendirmelere geri dönmelidir. Ayrıca, "pozitif" bulgu saptanan olguların ileri tetkiklere katılması beklenir. Bunlara uyum düşerse tarama programından elde edilecek yarar da düşecektir. Birlikte karar verme politikalarının uygulanması ve uyumu azaltan maliyet, eğitim düzeyi gibi faktörlerin iletişim yolu ile çözülmesi gayret edilmesi gerekir.

### TARAMADA TESPİT EDİLEN NODÜLLERİN YÖNETİMİ

Taramada tespit edilen nodüllerin çoğu iyi huyludur. Nodül yönetiminde uygulanacak strateji tarama programında yarar-zarar oranını belirle-

yecektir. Bu nedenle programın en önemli komponentidir.

Pulmoner nodüller konsept olarak şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Net bir şekilde benign olanlarda (örnek; kal-sifiye olanlar) ilave bir izleme gerek yoktur.
2. 8 mm veya daha küçük solid nodüllerde, nodül boyutu baz alınarak seri radyolojik izleme alınırlar.
3. 8 mm'den büyük solid nodüller öncelikle malignite olasılığı hesaplanır. Düşük malignite riski olanlar radyolojik izleme alınır, düşük-orta malignite riski olanlar PET değerlendirme veya uygun olgularda biyopsiye alınırlar. Yüksek malignite riski olan nodül uygun olgularda direkt cerrahi tedaviye alınırlar.
4. Sub-solid (kısmi solid, pür buzlu cam) nodüller, solid kısmın boyutuna göre değerlendirilir. Malignite riski solid nodüllerden yüksektir. Pür buzlu cam şeklindeki nodüller boyut temelli olarak değerlendirilirler.

Nodül değerlendirmeleri multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır. Bu yaklaşım aşırı tedavi olasılığını azlatacaktır.

### AKCİĞER KANSERİ TARAMASI SİGARA BIRAKMAYI İÇERMELİDİR

**Soru 12: Akciğer kanseri tarama programı içinde sigara bırakma danışmanlığı alan yüksek riskli kişiler arasında sigara bırakma oranı nedir?:** Dört araştırmanın meta analizi DDBT tarama programında sigara bırakmanın yüksek olduğuna işaret etmektedir (RR 1.22, %95 CI 1.03-1.44; p= 0.04). Ancak sigara bırakma için etkili yöntemin ne olduğu bilinmemektedir.

İyi eğitilmiş personel ve ekip, iyi tanımlanmış DDBT çekim kuralları, yapılandırılmış raporlama sistemleri, akciğer nodülleri dışında saptanan bulgu ve hastalıkların yönetimleri tarama programının başarısında önemlidir.

### ÖNERİ ÖZETLERİ

Ellibeş-yetmişyedi yaş arası, 30 paket/yıl veya daha fazla sigara içmiş, halen içen veya 15 yıldan daha kısa süre önce sigarayı bırakmış asemptomatik kişiler için DDBT ile yıllık tarama yapılması güçlü öneridir.

Elli-seksen yaş arası, 20 paket/yıl veya daha fazla sigara içmiş, halen içen veya 15 yıldan daha kısa süre önce sigarayı bırakmış asemptomatik kişiler için DDBT ile yıllık tarama yapılması zayıf öneridir.

Yukarıda sayılan kriterlere uymayan ancak metin içinde sözü edilen risk belirleme modellerinde akciğer kanseri tarama programından çok net fayda sağlayacağı hesaplananlar için, DDBT ile yıllık tarama zayıf öneridir.

Elli yaşından genç, 80 yaşından yaşlı, 20 paket/yıldan az sigara içmiş, 15 yıldan uzun süre içinde sigarayı bırakmış, risk modelleri uygulamasında net yarar görülmeyen sağlıklı kişilerde DDBT ile yıllık tarama önerilmez ve güçlü öneridir.

Eşlik eden hastalıkları nedeniyle beklenen yaşam süresi kısa veya nodül yönetim programını tolere edemeyecek ya da erken evre akciğer kanseri tanısı konacak olursa tedavi uygulanamayacak durumda olanlarda DDBT ile yıllık tarama programı önerilmez ve güçlü öneridir.

Akciğer kanserini düşündüren yakınmaları olan hasta kriterler uygun olsa da DDBT ile tarama programına alınmaz, diagnostik süreç başlatılır (Derecelendirilmeyen öneri).

DDBT ile yıllık tarama programı detaylı anlatılmalı, tüm kararlar taranacak kişi ile birlikte alınmalıdır (Derecelendirilmeyen öneri).

Solid ve kısmi solid "pozitif" nodül tanımlaması yapılmalıdır, nodül boyutu 4 mm veya 5 mm veya 6 mm olabilir. Zayıf öneridir.

Halen sigara içen ancak DDBT ile yıllık tarama programına katılacak kişilere kanıta dayalı sigara bırakma programları uygulanması güçlü öneridir.

Kompliansı artırmak ve aşırı tedaviyi azaltmak, nodül yönetimi için multidisipliner yaklaşım, yapılandırılmış raporlama, nodül dışı bulgular için stratejiler geliştirilmelidir (Derecelendirilmeyen öneri).

## KAYNAKLAR

1. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, Caverly TJ, Kanne JP, Katki HA, Wiener RS, Detterbeck FC, Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report, CHEST (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.063>.
2. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, fagerstorm RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(5):395-409.
3. Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer.* 2013;119(22):3976-3983.
4. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts A, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(6):503-513.
5. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Lung Cancer: US Preventative Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021;325(10):962-970.
6. Meza R, Jeon J, Toumazis I, Haaf KT, Cao P, Bastani M, et al. Evaluation of the Benefits and Harms of Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography: A Collaborative Modeling Study for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No. 20-05266-EF-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2020.



**Doç. Dr. Elif TANRIVERDİ**

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul



**Prof. Dr. Cemal BES**

SBÜ, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

# Tromboze Pulmoner Arter Anevrizması ve Kardiyak Trombus ile Başvuran Behçet Hastası

44

**Y**irmidokuz yaşında erkek hasta kliniğimize sekiz aydır devam eden öksürük, üşüme, titreme, ateş şikayetleri ile başvurdu. 2018 yılında sol dirsekte şişlik, akneiform lezyonlar ve paterji testi pozitifliği ile Behçet Hastalığı tanısı alan hastaya oral kolşisin başlanmış. 2019 yılında tekrarlayan genital ülser sebebiyle tedavisine oral azatiyoprin eklenmiş. Azatiyopriini bir ay kullandıktan sonra bırakmış, aynı dönemde kolşisin tedavisini de kesmiş. Sekiz aydır devam eden öksürük, üşüme titreme, ateş şikayetleri ile çeşitli kliniklere başvurmuş. Farklı antibiyotik tedavileri alan hastanın hemoptizi yakınması hiç olmamış. Fizik muayenesinde genital bölgede skar mevcuttu. Solunum sesleri doğaldı. Posteroanterior akciğer grafisinde bilateral hiler dolgunluk mevcuttu. Toraks BT'de bilateral ana pulmoner arterlerde genişleme, pulmoner arter duvarını çepeçevre saran trombus, distal dallara doğru lümeninde bazı alanlarda tam obliterasyon izlenmekteydi. Parankimal kesitlerde her iki akciğer alt lobda yamalı konsolidasyon alanları, trombusa sekonder enfarkt ve hemorajiyi düşündürmekteydi. EKO'da sağ ventrikül lateral duvarda sıvanma tarzında ve RV çıkış yolunda 21x14 mm boyutunda hareketli trombus izlendi, hafif triküspid yetersizliği vardı, sPAB: 32 mmHg idi. Portal ven dopler USG, bilateral alt ekstremite venöz dopler USG, Kranial MR ve MR venografi sonuçları normaldi. Göz muayenesi normaldi. Hastaya 3 gün 1 gram pulse metilprednizolon verildi, ardından 1 mg/kg oral prednizolon ile devam edildi. Ek immünsüpresif olarak 1

gram siklofosamid uygulandı. Hastanın genç olması ve siklofosamidin olası infertilite riski de göz önünde bulundurularak idame tedavisi intravenöz infliximab ve oral azatiyoprin olarak planlandı. Şu an prednizolon,

azatiyoprin ve infliximab tedavisi ile takip edilmektedir.

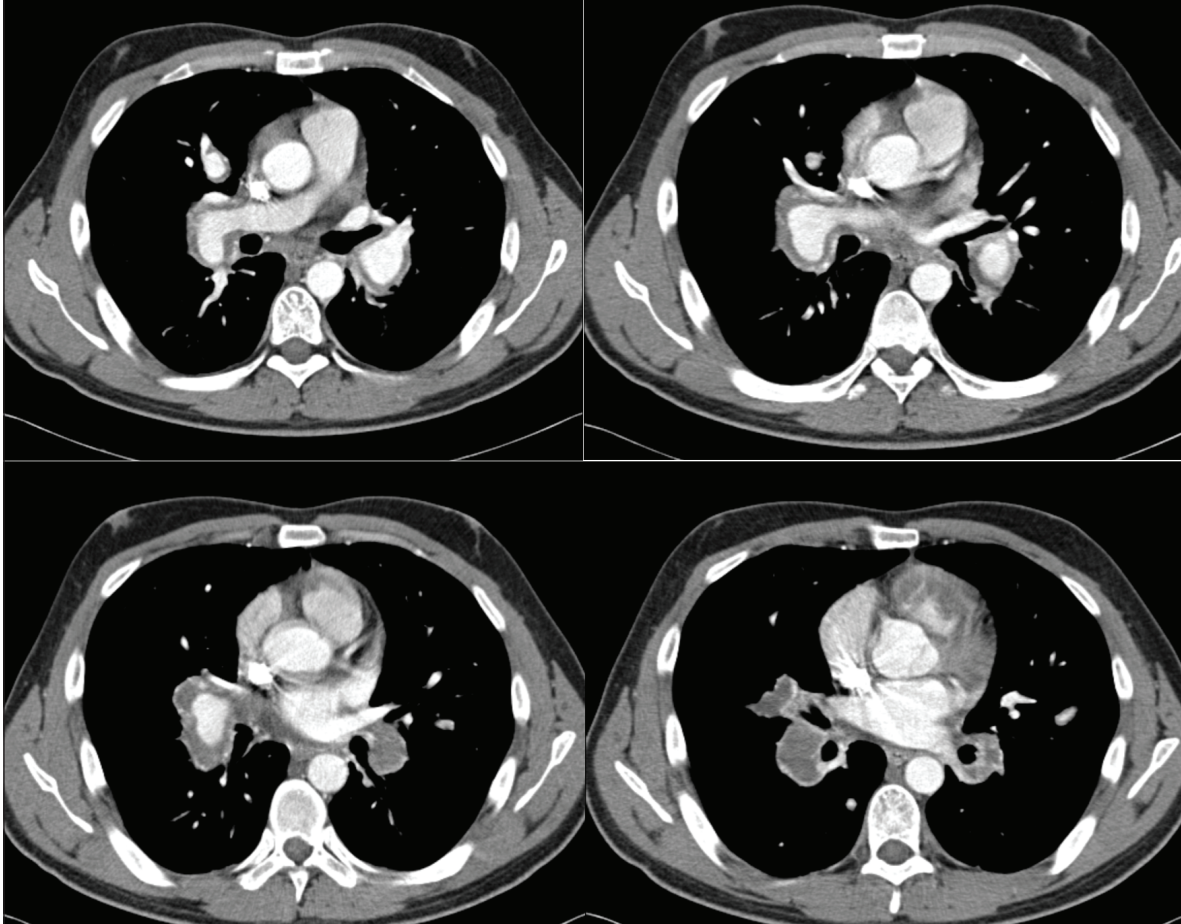
Behçet hastalığı, dört ana semptom (oral aftöz lezyonlar, genital ülserler, deri lezyonları ve oküler lezyonlar) ve daha nadiren görülen beş minör semptom (artrit, gastrointestinal ülserler, epididimit, vasküler lezyonlar ve merkezi sinir sistemi tutulumu) ile karakterize, kronik, tekrarlayıcı, multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. İlk defa 1937 yılında Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından oral aftlar, genital ülser ve üveit triadı ile adlandırılmıştır.

Hastalık İpek Yolu olarak adlandırılan eski ticaret yolu üzerindeki ülkelerde daha sık görülmekle birlikte, son yıllarda diğer ülkelerde de küçük vaka serileri olarak bildirilmektedir. Ortadoğu, Akdeniz ve Uzak Doğu bölgelerinde daha sıktır. Türkiye, 100.000 kişide 20-420 vakayla en fazla bildirilen vaka sayısına sahipken, onu kuzey Çin, İran ve Kore izlemektedir.

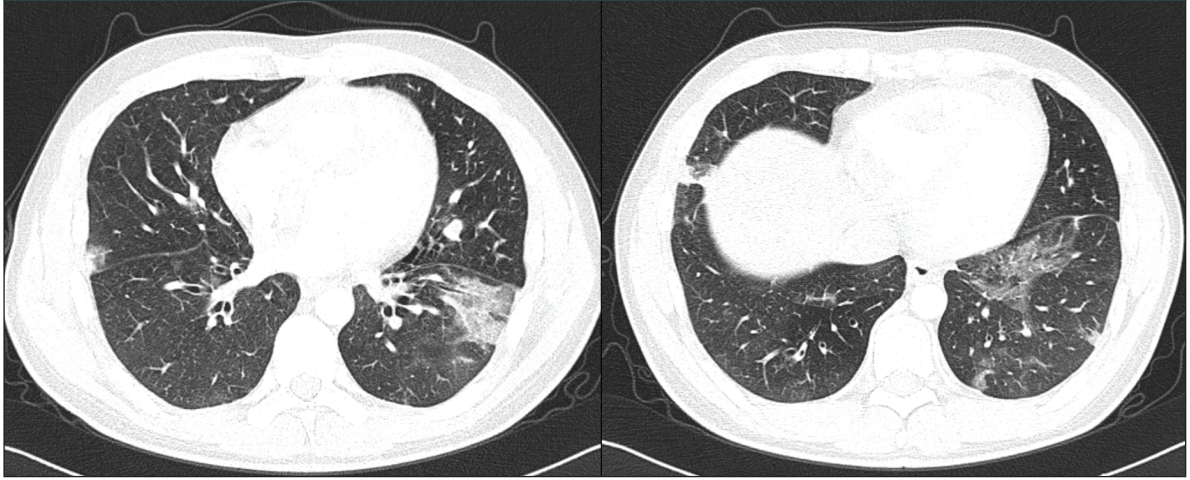
**Resim 1. PA akciğer grafisinde bilateral hiler dolgunluk izlenmektedir.**



**Resim 2. Toraks BT'de bilateral lümeni çepçevre tromboze olan anevrizmatik pulmoner arterler izlenmektedir.**



Resim 3. Parankimal kesitlerde izlenen buzlu cam opasiteleri infarkt olarak yorumlandı.



20-40 yaşta sık görülür, hastalığın ciddi seyri erkek cinsiyette daha fazladır.

Patognomonik laboratuvar testleri yoktur; tanı klinik bulgular ile konur. 1990 yılında yayınlanan Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) tarafından tanımlanan tanı kriterleri Behçet sendromu uzmanları arasında en yaygın kullanılan ve kabul gören kriterler olmaya devam etmektedir (Tablo 1). HLA-B51 veya HLA-A26 pozitifliğinin klinik uygulamada yararlı olduğu düşünülür, ancak tanı kriteri değildir.

Behçet sendromunun çoğu klinik belirtisi vaskülitte bağlıdır. Hem arteriyel hem de venöz dolaşımında her boyuttaki (küçük, orta ve büyük) kan damarlarını tutabilme özelliği vardır. Pulmoner arter anevrizması en sık görülen pulmoner tutulum şeklidir, neyse ki nadiren görülür, Vasa va-

sorumun inflamasyonu elastik liflerin destrüksiyonu ve damarın dilatasyonu ile sonuçlanır. PAA'nın en sık görülen semptomu olan hemoptizi, genellikle anevrizma rüptüründen kaynaklanır ve sıklıkla ölümcüldür. PAA'da bir diğer olumsuz olay, bronkopulmoner arter fistülüdür. Bu durumda tedavi immünosüpresyon ile birlikte operasyon ve embolizasyonu içerir. Pulmoner arter ve ven trombozu, pulmoner enfarktüs, tekrarlayan pnömoni ve plörezi görülebilir. Trombüs gelişimi endotel hasarına bağlı in-situ tromboz şeklinde olur, patogenezinde nötrofiller ve inflamasyon rol oynar.

Hastalık tipik olarak relaps ve remisyonlar ile seyreder. Tedavinin amacı, geri dönüşü olmayan organ hasarını önlemek için inflamatuvar alevlenmeleri ve nöksleri hızla suprese etmektir. PAA'ları ve trombüsü olan hastalarda da temel tedavi yüksek doz pulse glukokortikosteroid ve siklofosamid uygulamasıdır. Son

Tablo 1. Behçet hastalığı için tanı kriterleri.

Tanı Kriteri	Gerekli Özellikler
<b>Majör Tanı Kriteri</b>	
Tekrarlayan oral ülserasyonlar	Oniki aylık bir süreçte en az üç kere tekrarlayan minör aftöz, majör aftöz veya herpetiform ülserasyonların hekim veya hasta tarafından saptanması
<b>Minör Tanı Kriterleri</b>	
Tekrarlayan genital ülserasyonlar	Aftöz ülserasyonların veya skarların hekim veya hasta tarafından gözlenmesi
Göz Lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit veya slit lamba ışığında vitroz yapıda gözlenen hücreler veya oftalmolog tarafından saptanan retinal vaskülit
Cilt Lezyonları	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen eritema nodosum benzeri lezyonlar, klinisyen tarafından gözlenen karakteristik akneiform nodüller ile psödofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar
Pozitif Paterji Testi	Klinisyen tarafından 24-48 saatte yorumlanan pozitif bulguların varlığı
*Tanı için 1 majör ve 2 minör kriter sağlanmalıdır.	

yıllarda tümör nekroz faktör-alfa inhibitörleri de etkin bir şekilde kullanılmaktadır. İdame tedavide steroid, siklofosamid, azatiyoprin, infliximab kullanılan ajanlardır. Pulmoner damarlarda anevrizmal dilatasyonu

olan hastalarda antikoagülan tedavi konusu tartışmalıdır. Hemoptizisi olmayan hastalarda kısa süreli kullanımını öneren kaynaklar olsa da kanama riski sebebiyle dikkatli olunmalıdır.

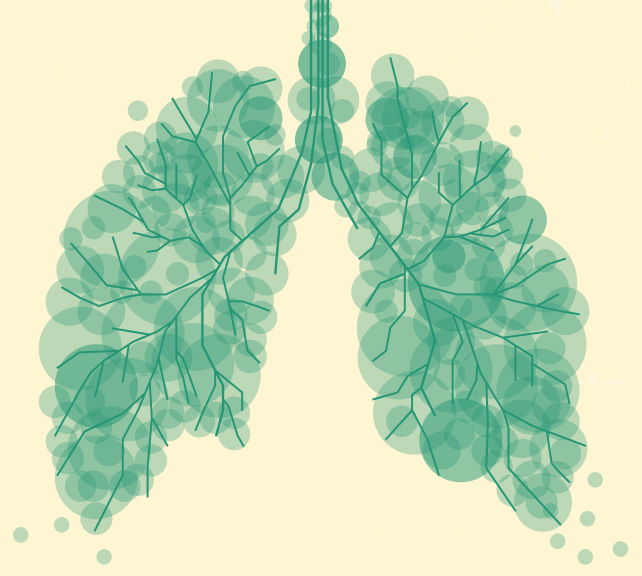
#### KAYNAKLAR

1. Cho SB, Cho S, Bang D. New insights in the clinical understanding of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2012; 53: 35-42.
2. Seyahi E, Yazici H. Behçet's syndrome: pulmonary vascular disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2015; 27: 18-23. doi: 10.1097/BOR.000000000000131. PMID: 25415527.
3. Alakkas Z, Kazi W, Mattar M, Salem EAW, Seleem NF. Pulmonary artery thrombosis as the first presentation of Behçet's syndrome: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2021; 15: 322.
4. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
5. Abuzaina S, Pempeci S, Argüder E, et al. Behçet's disease presenting with pulmonary thromboembolism. *Tuberk Toraks.* 2020; 68: 337-41.
6. Bedirhan MA, Arda N, Tanrıverdi E, et al. Behçet's disease presenting with massive hemoptysis related to bronchovascular fistula: A case report. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg* 2021; 29: 408-11.
7. Desbois AC, Biard L, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behçet's disease: A multicenter observational study of 18 patients. *Clin Immunol* 2018; 197: 54-9.

www.uask2023.com



# UASK 2023



Uluslararası Katılımlı

## ULUSAL

# AKCIĞER SAĞLIĞI

## KONGRESİ

15-18 Mart 2023  
Sueno Deluxe Hotel,  
Belek/Antalya

*Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...*

**OCT**  
MICE

Organizasyon Sekreteryası

OCT Turizm ve Seyahat Acentesi Ltd. Şti.

19 Mayıs Mah. Büyükdere Cad. Balçık Tarlası Sok. Tanlı Han No: 1 Kat: 2 Şişli/İstanbul

Tel: +90 212 291 15 05 • +90 541 620 20 99 • Faks: +90 212 246 46 16

info@uask2023.com