



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Clínica

NÓDULO PULMONAR SOLITARIO ETIOLOGÍA Y MANEJO DIAGNÓSTICO EN EL SIGLO XXI

TESIS DOCTORAL

ERNESTO GONZÁLEZ ORTIZ

Alicante, 2017

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Clínica

NÓDULO PULMONAR SOLITARIO
ETIOLOGÍA Y MANEJO DIAGNÓSTICO
EN EL SIGLO XXI



TESIS DOCTORAL

ERNESTO GONZÁLEZ ORTIZ

2017

DIRECTORES: PROF. DR. LUIS MANUEL HERNÁNDEZ BLASCO

DRA. CLEOFÉ FERNÁNDEZ ARACIL

D. Luis M. Hernández Blasco y Dña. Cleofé Fernández Aracil, como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo "Nódulo pulmonar solitario. Etiología y manejo diagnóstico en el siglo XXI" realizado por D. Ernesto González Ortiz ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a 29 de Junio de 2017.

Fdo. D. Luis Hernández Blasco

Director Tesis Doctoral

Fdo. Dña. Cleofé Fernández Aracil

Directora Tesis Doctoral

D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del Departamento
de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo
"Nódulo pulmonar solitario. Etiología y manejo diagnóstico en el
siglo XXI" presentado por D. Ernesto González Ortiz bajo la
dirección del Prof. D. Luis M. Hernández Blasco y la Dra. Dña.
Cleofé Fernández Aracil,

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 29 de Junio de 2017 .

Prof. J. Fernández

Director Dpto. Medicina Clínica

Agradecimientos

- A la Dra. Cleofé Fernández Aracil y al Profesor D. Luis Manuel Hernández Blasco por mi formación como neumólogo y gracias a los cuales ha sido posible la realización de esta tesis doctoral.
- Al Dr. Juan Arenas Jiménez por el tiempo dedicado a la descripción radiológica de los nódulos estudiados en esta tesis doctoral.
- A todos los miembros de mi familia.
- A todo el personal del Servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Alicante.
- A mis compañeros de trabajo del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Torrevieja.

ÍNDICE DE CONTENIDOS



ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1 Concepto	19
1.2 Epidemiología	20
1.3 Etiología	21
1.3.1 Nódulos benignos	22
1.3.2 Nódulos malignos	23
1.4 Diferencias entre nódulos benignos y malignos	24
Datos clínicos	24
1.4.1 Edad	24
1.4.2 Sexo	24
1.4.3 Tabaquismo	25
1.4.4 Historia ocupacional	25
1.4.5 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	26
1.4.6 Historia familiar de neoplasia de pulmón y personal de neoplasia extratorácica	26
Datos radiológicos	27
1.4.7 Tamaño	27

1.4.8	Calcificación	28
1.4.9	Cavitación	29
1.4.10	Grasa	30
1.4.11	Bordes	31
1.4.12	Crecimiento	33
1.4.13	Nódulos pulmonares múltiples	34
1.4.14	Localización	34
1.4.15	Atenuación	35
1.4.16	Enfisema	35
1.4.17	Fibrosis	36
1.5	Pruebas diagnósticas	36
1.5.1	Radiografía de tórax	37
1.5.2	Tomografía computerizada torácica (TC)	38
1.5.3	Tomografía por emisión de positrones (PET-TC)	40
1.5.4	Punción transtorácica guiada por ecografía o TC	41
1.5.5	Fibrobroncoscopia y técnicas asociadas	42
1.5.6	Videotoracoscopia (VATS) y toracotomía	43
1.5.7	Marcadores séricos	44
1.6	Nódulos subsólidos y situación actual del Adenocarcinoma pulmonar	45

1.7	Estimación de la probabilidad de malignidad	54
1.7.1	Modelos predictivos de malignidad	55
1.8	Evaluación secuencial del nódulo pulmonar solitario	60
1.9	Nuevas Guías Fleischner 2017	75
1.10	Justificación de la tesis	82
2.	OBJETIVOS	83
2.1	Objetivos principales	85
2.2	Objetivos secundarios	85
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	87
3.1	Definición de nódulo pulmonar solitario	89
3.2	Diseño del estudio	89
3.3	Período del estudio	89
3.4	Ámbito	89

3.5 Población de estudio	90
3.6 Selección de pacientes	90
3.7 Recogida de información	91
3.7.1 Datos clínicos	91
3.7.2 Datos radiológicos	93
3.7.3 Realización de pruebas	95
3.8 Diagnóstico radiológico	96
3.9 Diagnóstico definitivo	98
3.10 Método diagnóstico	99
3.11 Tratamiento	100
3.12 Manejo y seguimiento del nódulo pulmonar	101
3.13 Análisis estadístico	101
4. RESULTADOS	103
4.1 Población de estudio	105
4.2 Descripción de la población	106
4.2.1 Distribución por año de diagnóstico	106
4.2.2 Edad	107
4.2.3 Sexo	108
4.2.4 Tabaquismo	109

4.2.5	Antecedentes de exposición laboral	111
4.2.6	Antecedentes patológicos	111
4.2.7	Antecedentes neoplásicos personales	113
4.2.8	Antecedentes neoplásicos familiares	114
4.2.9	Clínica	115
4.2.10	Marcadores séricos	116
4.2.11	Pruebas de función respiratoria	117
4.2.12	Características radiológicas	118
4.2.13	Pruebas realizadas	127
4.2.14	Diagnóstico	133
4.2.15	Tratamiento	144
4.3	Número de pacientes con resultado de éxitos al final del estudio	145
4.4	Nódulos subcentimétricos	145
4.5	Aplicación de los modelos matemáticos de probabilidad de malignidad	148
4.6	Comparación con la serie publicada en 1994 de nódulos pulmonares en el Hospital General Universitario de Alicante	151
5.	DISCUSIÓN	155
6.	CONCLUSIONES	173
7.	BIBLIOGRAFÍA	177

1.INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

La detección de un nódulo pulmonar solitario (NPS) es un motivo de consulta frecuente en Neumología. Se estima que en las radiografías de tórax realizadas por cualquier motivo aparece un nódulo pulmonar en el 0,09 al 0,2% y esta incidencia es muy superior en la tomografía computerizada de tórax (TC)¹.

El diagnóstico diferencial que plantea un nódulo pulmonar es amplio, ya que puede ser la manifestación de diversas patologías de etiología inflamatoria-infecciosa, anomalías del desarrollo, vasculopatías y neoplasias².

El descubrimiento de un nódulo pulmonar solitario conlleva la posibilidad de que se trate de una lesión maligna, es por ello que se debe realizar un estudio cuidadoso, empleando las técnicas con mejor balance riesgo-beneficio para llegar a un diagnóstico definitivo, sin demorar una actuación terapéutica en el caso de los malignos, evitando técnicas agresivas en los que sean benignos, así como innecesarios controles evolutivos que produzcan una irradiación excesiva al paciente³.

1.1. CONCEPTO

El nódulo pulmonar solitario se define como una opacidad radiológica única, esférica, circunscrita, de diámetro máximo menor o igual a 3 centímetros que está rodeada en su mayor parte por pulmón aireado y no está asociado a atelectasia, agrandamiento hilar o derrame pleural^{2,4,5}.

En contraste, las lesiones pulmonares con un diámetro superior a tres centímetros son clasificadas como masas y difieren del nódulo pulmonar solitario debido a su alta probabilidad de malignidad.

El nódulo pulmonar puede ser un hallazgo en la radiografía torácica o en la TC de tórax realizada para el estudio de otras patologías o para el cribado diagnóstico del cáncer de pulmón^{5,7,8}.

Al iniciar el estudio es frecuente que se encuentren otros pequeños nódulos en las pruebas de imagen realizadas. Cuando son pocos o hay uno claramente dominante deben ser considerados como nódulos independientes pues, incluso tratándose de un cáncer de pulmón, es frecuente que los nódulos subcentimétricos acompañantes sean benignos^{2,4,7,8}. Es más, hasta en un 20% de los casos el nódulo neoplásico no es el de mayor tamaño⁸.

Una vez identificado, un nódulo pulmonar debe ser evaluado para determinar la probabilidad de malignidad utilizando una serie de criterios diagnósticos: clínicos y radiológicos.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2012, según la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IACR), la incidencia de cáncer de pulmón en España fue de 26.715 casos, lo que representa aproximadamente el 17% de los tumores en hombres y el 6% entre las mujeres. Es el motivo más común de muerte por neoplasia en Occidente y representa la primera causa de mortalidad por cáncer en el hombre y la tercera en la mujer, tras el colon y la mama. Aproximadamente se calcula que el 20-30% de los cánceres se presentarán como nódulo pulmonar solitario⁹.

La frecuencia de nódulos encontrados se estima en 1 ó 2 por cada 1.000 radiografías realizadas^{2,5,10}.

La prevalencia del nódulo pulmonar solitario y la prevalencia de malignidad en dichos nódulos varían ampliamente según las diferentes series publicadas.

Una revisión de ocho grandes estudios de detección precoz de cáncer de pulmón utilizando tomografía computerizada multidetector (TCMD) en pacientes adultos fumadores han descrito una prevalencia de al menos un nódulo pulmonar (8 al 51%) y una prevalencia de malignidad en pacientes con dichos nódulos del 1 al 12%¹¹.

Resultados publicados en el “National Lung Screening Trial” (NLST) demostraron un descenso en la mortalidad específica por cáncer de pulmón de un 20% tras implantar un programa de cribaje utilizando TC de tórax de baja de radiación en comparación con radiografía de tórax simple. Sin embargo, el valor predictivo positivo de la TC fue sólo de un 5%.

Esto hace indicar que en los programas de cribaje, la mayor parte de los nódulos encontrados suelen ser benignos y pueden producir importantes costes así como problemas de ansiedad y riesgos para el paciente^{12,13}.

1.3. ETIOLOGÍA

El nódulo pulmonar solitario es la manifestación radiológica de muchas enfermedades. Sin embargo, la mayor parte de los nódulos se deben a neoplasias pulmonares, metástasis, granulomas y hamartomas².

La mayor parte de los nódulos malignos son cáncer de pulmón, siendo los más frecuentes los adenocarcinomas y los carcinomas de células grandes.

Los nódulos se pueden clasificar en función de su densidad radiológica en sólidos y subsólidos como veremos más adelante. En los nódulos subsólidos neoplásicos, la estirpe más frecuente está en el espectro de los adenocarcinomas, que comprende desde la hiperplasia adenomatosa atípica en los de menor tamaño, adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma mínimamente invasivo o adenocarcinomas invasivos cuando hay componente sólido, sobre todo los de crecimiento lepidico y los mucinosos¹⁴⁻¹⁶.

A continuación se enumeran las causas más frecuentes de nódulos pulmonares benignos y malignos.

1.3.1 Nódulos benignos

- Infecciones: tuberculosis, histoplasmosis, coccidiomicosis, sífilis, brucelosis, nocardia, micobacterias atípicas, pneumocystis
- Parásitos: ascaris, toxocara, echinococcus, dirofilaria, paragonimus, micetoma
- Neumonía redonda, absceso pulmonar
- Bronquiectasia rellena
- Neumonía organizada
- Lesiones congénitas: atresia bronquial, hipoplasia, malformación adenomatoidea, secuestro, quiste broncogénico.
- Patología vascular: malformación arteriovenosa, aneurisma o variz.
- Granulomatosis con poliangeítis (Wegener)
- Granuloma eosinófilo
- Sarcoidosis
- Nódulo reumatoide
- Tumor inflamatorio
- Silicoma y silicoantracoma
- Hamartoma
- Amiloidoma
- Tumores benignos: lipoma, leiomioma, quemodectoma, fibroma, condroma, hemangiopericitoma, hemangioma, papiloma, neurofibroma.
- Ganglio intrapulmonar

- Endometrioma
- Infarto pulmonar
- Atelectasia redonda
- Hematoma y contusión pulmonar
- Impacto mucoide
- Lesión fibrosa cicatricial
- Neumonía lipoidea
- Neumatocele o bulla rellenos

1.3.2 Nódulos Malignos

- Carcinoma pulmonar:
 - Adenocarcinoma
 - Epidermoide
 - Carcinoma de células grandes
 - Carcinoma de células pequeñas
- Carcinosarcoma
- Sarcoma pulmonar
- Melanoma pulmonar
- Hemangioendotelioma
- Plasmocitoma
- Carcinoide
- Linfoma pulmonar

- Metástasis pulmonar

1.4. DIFERENCIAS ENTRE NÓDULOS BENIGNOS Y MALIGNOS

DATOS CLÍNICOS

1.4.1 Edad

La relación entre edad y cáncer de pulmón ha sido claramente establecida con un incremento del riesgo asociado a la edad avanzada. El diagnóstico de cáncer de pulmón es poco frecuente en jóvenes menores de 35 años e inusual antes de los 40 años. Por cada año adicional de vida, aumenta la incidencia de cáncer^{17,18}.

1.4.2. Sexo

El papel del sexo como factor de riesgo para cáncer de pulmón ha sido investigado en recientes estudios.

Chiles et al identificaron características individuales de mujeres en “The National Lung Screening Trial” que fueron asociadas a un incremento de riesgo de cáncer, sin embargo, el riesgo total de cáncer a seis años no fue diferente al encontrado en varones¹⁹.

Boiselle examinó también el riesgo relativo de hombres y mujeres en el mismo estudio con nódulos sólidos y subsólidos y encontró un aumento significativo de riesgo de cáncer en mujeres con nódulos en vidrio deslustrado²⁰.

La asociación entre sexo femenino y cáncer fue también descrita en el ensayo “Pan Cancer trial” (odds ratio total de 1,8)⁸.

1.4.3. Tabaquismo

El hábito tabáquico ha sido establecido como el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón desde 1960.

La asociación entre tabaco y adenocarcinoma es más débil que su asociación con el carcinoma epidermoide.

La incidencia de adenocarcinoma en no fumadores se ha incrementado; sobre todo en mujeres en comparación con varones.

Sin embargo, el grado por el cual el tabaco afecta al riesgo de adenocarcinoma pulmonar no ha sido todavía bien establecido. Debido a que la presentación más frecuente del adenocarcinoma son nódulos subsólidos, en la nueva guía Fleischner la recomendación para el manejo de estos nódulos es independiente de los factores de riesgo (en concreto del tabaquismo).

Una historia tabáquica mayor o igual a 30 años/paquete y el haber dejado de fumar en los últimos 15 años ha sido utilizado como punto de corte en el programa “National Lung Cribaje Trial” (NLST) para clasificar a pacientes de alto riesgo de malignidad en nódulos pulmonares sólidos²¹⁻²⁴.

1.4.4 Historia ocupacional

Se ha demostrado que la exposición a asbesto y a sustancias radioactivas como el uranio y el radón puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón²⁵⁻²⁷.

1.4.5 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Está bien establecido que esta enfermedad, de elevada prevalencia en nuestro medio, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón.

Se ha descrito que la incidencia de cáncer de pulmón es de entre 2 y 5 veces superior en los pacientes fumadores con EPOC moderado y grave al comparar con poblaciones de fumadores sin EPOC.

El fenotipo enfisematoso parece ser el más fuertemente implicado con el desarrollo de cáncer de pulmón en los pacientes.

La incidencia de cáncer de pulmón y EPOC parecen disminuir de forma significativa en respuesta al cese del hábito tabáquico, aunque permanecen más elevadas durante años en los individuos ex fumadores que en los nunca fumadores²⁸⁻³¹.

1.4.6 Historia familiar de neoplasia de pulmón y personal de neoplasia extratorácica

El riesgo de desarrollar neoplasia pulmonar aumenta en pacientes que tienen familiares de primer grado con historia de cáncer de pulmón³².

Según Gros; el paciente neoplásico tiene más posibilidad que el resto de la población sana de padecer una segunda neoplasia, ya que las circunstancias que favorecieron y permitieron el asiento de la primera, teóricamente persisten y es posible que de una forma más aguda. Es importante tener en cuenta que además de las metástasis, pueden existir tumoraciones dobles o procesos nodulares o pseudonodulares benignos de evolución aguda o crónica, que en un primer estudio hayan pasado desapercibidos^{33,34}.

Conocer la existencia de una neoplasia primitiva en una localización diferente del pulmón orienta el diagnóstico del nódulo pulmonar solitario en primer lugar hacia el origen metastásico, sin embargo, eso no siempre es así.

En la serie publicada por De Gregorio et al; de un total de 93 pacientes estudiados con nódulo pulmonar solitario y neoplasia primitiva extratorácica, 62 nódulos fueron finalmente metástasis (66,6%); sin embargo: 19 nódulos (21,4%) fueron tumoraciones malignas primitivas y 7 nódulos (7,5%) procesos benignos³⁵.

En otro estudio publicado por Mary et al en 2004, en la revista científica "Chest", se analizaron un total de 1140 pacientes con nódulo pulmonar, siendo diagnosticados tras resección quirúrgica 353 lesiones benignas (32%), 638 carcinomas de células no pequeñas de pulmón (CCNP) (58%) y 113 metástasis (10%). Estos nódulos fueron clasificados en función de tener historia de cáncer pulmonar, historia de cáncer extratorácico y ausencia de historia neoplásica. Encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el antecedente neoplásico y el diagnóstico definitivo ($p < 0001$), con nódulos pulmonares malignos en 63 % de los pacientes sin neoplasia, 82% en aquellos con historia de cáncer de pulmón (CCNP 80% y metástasis 2%) y 79% de pacientes con historia de neoplasia extratorácica (CCNP 41% y metástasis 38%)³⁶.

DATOS RADIOLÓGICOS

1.4.7 . Tamaño

El tamaño en dos dimensiones debe ser obtenido midiendo el eje transverso máximo del nódulo y un plano transversal al mismo.

Por lo general, las lesiones mayores de 3 centímetros (conocidas como masas) tienen una mayor probabilidad de ser malignas, mientras que la mayoría de nódulos de menos de 10 milímetros (mm) de tamaño son benignos.

El tamaño del nódulo tiene una clara relación con el riesgo de malignidad y representa un factor dominante para el manejo diagnóstico. Conforme aumenta el diámetro del nódulo aumenta la probabilidad de malignidad, sin embargo un pequeño nódulo no siempre excluye malignidad.

Pequeños nódulos (< 4 milímetros) tenían menos de un 1% de posibilidad de representar cáncer de pulmón, incluso en personas fumadoras, mientras el riesgo aumentaba del 10 al 20% en nódulos de 8 milímetros⁷.

En el meta-análisis de ocho estudios de cribado de cáncer de pulmón, antes mencionado, la prevalencia de malignidad de los nódulos detectados fue de 0-1% en pacientes con nódulos con diámetro menor de 5 mm, de un 6-28% para pacientes con nódulos entre 5 a 10 mm, 33-64% en aquellos con nódulos de 11 a 20 mm de diámetro y de un 64-82% cuando los nódulos eran mayores de 20 mm¹¹.

En el caso de nódulos pulmonares subsólidos, la relación entre el tamaño y la probabilidad de malignidad esta menos establecida. Un nódulo con densidad vidrio deslustrado con un tamaño menor o igual a 5 mm puede corresponder a un foco de hiperplasia adenomatosa atípica mientras que un nódulo mayor de 5 mm podría corresponder a un adenocarcinoma in situ o un adenocarcinoma invasivo^{16,37}.

1.4.8 . Calcificación

Valores de atenuación mayores de 200 Unidades Hounsfield (UH) en un nódulo pulmonar indican la presencia de calcio en su interior³⁸.

Los patrones de calcificación pueden ser de ayuda para determinar la benignidad o malignidad de un nódulo pulmonar. No obstante, el 45% de los nódulos benignos no están calcificados³⁹.

La radiografía de tórax no es una prueba sensible para la detección de calcio en el nódulo pulmonar (sensibilidad 50% y especificidad 87%)⁴⁰.

Sin embargo, la tomografía computerizada multidetector (TCMD) que se considera la mejor prueba para el estudio del nódulo pulmonar, lo representa también para el estudio de la calcificación.

La calcificación única y central (nido central denso), concéntrica laminada, difusa homogénea y la calcificación en “palomita de maíz” orientan hacia un origen benigno

de la lesión. Sin embargo, no existe patrón de calcificación que se pueda considerar específico de malignidad. Los tres primeros patrones están habitualmente asociados a procesos infecciosos tales como tuberculosis o histoplasmosis mientras que el patrón en “palomita de maíz” se encuentra hasta en un tercio de los hamartomas⁴¹⁻⁴⁶.

Es importante conocer que las metástasis pulmonares de osteosarcomas y condrosarcomas pueden manifestarse con estos patrones y ser malinterpretadas como benignas⁴⁷.

Se pueden detectar calcificaciones hasta en un 10% de todos los cánceres de pulmón en la TC de tórax.

Patrones indeterminados incluyen el tipo “punteado”, “excéntrico” y el “amorfo o irregular”.

La calcificación excéntrica puede reflejar una calcificación distrófica dentro de un nódulo maligno o un granuloma que ha sido engullido por un nódulo adyacente maligno.

El tipo de calcificación “punteada” puede ser visto en metástasis de tumores productores de mucina como ocurre en el cáncer de mama, colon y ovario.

Raramente, el tumor carcinoide o la metástasis solitaria de un tumor óseo como el osteosarcoma puede estar parcial o completamente calcificada^{5,48-50}.

1.4.9 . Cavitación

La cavitación por sí mismo, no es un criterio que indique benignidad o malignidad.

Se observa tanto en lesiones benignas: neumonías necrotizantes por staphylococcus, klebsiella y pseudomonas, infecciones por micobacterias y hongos, histiocitosis de células de Langerghans, granulomatosis de Wegener, en la sarcoidosis y en el infarto pulmonar pero también en lesiones malignas como en el carcinoma epidermoide y lesiones metastásicas.

Se considera que el grosor de la pared de la cavitación del nódulo pulmonar puede sugerir su naturaleza. En general, la cavitación con paredes finas y lisas representa benignidad al contrario de la cavitación de paredes gruesas e irregulares que sugieren malignidad. Estudios han demostrado que una lesión cavitada con espesor de pared menor o igual de 5 mm de diámetro tiene un 92% de probabilidad de ser benigna, sin embargo, el 95% de las lesiones cavitadas con espesor de pared mayor de 15 mm son malignas. Para cavidades con engrosamientos de pared entre 5-15 mm, un 51% de las lesiones fueron benignas y el resto malignas, por lo tanto, con este espesor no se puede diferenciar a nivel radiológico como nódulos benignos o malignos^{51,52}.

Imágenes quísticas (“bubbly lucencies”) pueden ser vistas en adenocarcinoma in situ, en adenocarcinomas de crecimiento lepidicos y en linfomas, pero también en casos de neumonía organizada, sarcoidosis y en neumonía redonda⁵³.

El “signo del broncograma aéreo”, que se define como la visibilidad anormal del aire de los bronquios en el seno de la opacidad, se observa más frecuentemente en el seno de nódulos malignos (29%) que en benignos (6%) y puede ser visto en pacientes con adenocarcinoma, linfoma o infección^{54,55}.

1.4.10. Grasa

Un valor de atenuación del nódulo pulmonar entre - 40 y -120 UH sugiere la presencia de grasa y en la mayoría de los casos representa benignidad. Está presente en más del 60% de los hamartomas⁴¹. Causas raras de atenuación grasa representan la neumonía lipoidea, metástasis pulmonares de liposarcoma y de carcinoma renal y el lipoma pulmonar⁵⁶.

1.4.11. Bordes

La forma y los márgenes de un nódulo pulmonar pueden ser indicativos de su comportamiento.

Los nódulos lisos y bien definidos, redondeados, indican benignidad. Como excepción, en pacientes con neoplasia conocida extratorácica un nódulo liso y redondo puede corresponder a una metástasis del tumor primario en un 20-30% de los casos⁵⁷.

Cuando estos nódulos se encuentran adyacentes a la pleura o a la cisura, pueden representar a **ganglios linfáticos intrapulmonares**. Tienen típicamente una forma triangular u ovalada y habitualmente una cola pleural que representa un canal linfático dilatado. En ausencia de malignidad estos nódulos son habitualmente considerados benignos.

En el estudio publicado por el “National Lung Screening Trial” un 20% de los nódulos fueron clasificados como perifisurales y 16% de ellos crecieron durante el seguimiento, sin embargo, ninguno de ellos fue maligno¹².

Según las guías Fleischner 2017, el seguimiento radiológico de estos nódulos no está recomendado, incluso si el diámetro supera los 6 milímetros.

Sin embargo, una localización adyacente a la pleura del nódulo no siempre indica benignidad. Hay que tener en cuenta también la morfología del nódulo en estos casos. Un borde espiculado, desplazamiento de la cisura adyacente o tener historia de cáncer aumenta la posibilidad de malignidad y un seguimiento a los 6-12 meses debería considerarse en estos pacientes⁵⁸⁻⁶².

Un borde lobulado: representa crecimiento desigual o asimétrico dentro del nódulo. Se asocia con más frecuencia a los nódulos malignos, sin embargo, hasta un 25% de los nódulos benignos pueden presentarlo^{57,63}.

A veces la presencia de pequeños **nódulos satélites** adyacentes a la periferia del nódulo puede simular microlobulación del mismo, y es importante distinguir el fenómeno ya

que la existencia de satélites está fuertemente asociada a benignidad, aunque hasta un 10% con nódulos satélites son malignos^{48,64}.

Un borde espiculado: también llamado “signo de la corona radiada”, representa en la mayoría de los casos crecimiento de células anómalas a lo largo del intersticio pulmonar. Es altamente predictivo de malignidad, con un valor predictivo positivo en torno a 88-94% según algunas series. Sin embargo, lesiones benignas como la neumonía lipoidea, atelectasia focal, tuberculoma y áreas de fibrosis masiva progresiva pueden presentarlo⁶⁵⁻⁶⁸.

Bordes irregulares: sugieren crecimiento a lo largo de la pared alveolar. Un ejemplo, lo representa el patrón lepidico del adenocarcinoma.

Un borde poligonal o “tentacular”: se observa en fibrosis, infiltración alveolar y colapso alveolar⁶⁹.

Un borde mal definido de atenuación en vidrio deslustrado alrededor de un nódulo sólido corresponde al **“signo del halo”**. Areas de hemorragia pulmonar, infiltración tumoral, inflamación perinodular, aspergilosis, sarcoma de Kaposi, granulomatosis con poliangeitis (Wegener) y metástasis de angiosarcoma, coriocarcinoma, osteosarcoma y adenocarcinoma in situ (antes denominado adenocarcinoma broncoalveolar) pueden presentarlo a nivel radiológico debido a su crecimiento lepidico^{67,70-72}.

Por el contrario, **“el signo del halo invertido”** corresponde con un área central de vidrio deslustrado rodeada de consolidación; se ha observado en neumonía organizada criptogénica, infecciones por micobacterias y hongos, sarcoidosis, infarto pulmonar y también en pacientes con cáncer de pulmón que han sido sometidos a ablación por radiofrecuencia⁷³.

Márgenes “en muescas” o concavidad en el margen se suelen ver en nódulos pulmonares de crecimiento tumoral, como por ejemplo, adenocarcinomas invasivos y se asocian a mal pronóstico⁷⁴.

La imagen de cola pleural, que aparece como una opacidad lineal que se extiende desde el nódulo hasta la superficie pleural, a la que a veces retrae, puede verse tanto en patología maligna, más frecuentemente en adenocarcinomas, como en infartos e

infecciones. Si en el contorno del nódulo es posible identificar arterias pulmonares que llegan y venas que salen, se puede establecer el diagnóstico de malformación arteriovenosa⁷⁵.

1.4.12. Crecimiento

La determinación del crecimiento de un nódulo en estudios de imagen consecutivos es una herramienta muy utilizada en el estudio de un nódulo. Puede ser un importante indicador de comportamiento de malignidad. El crecimiento de un nódulo es habitualmente expresado en términos de duplicación de volumen (VDT); un nódulo, debido a su forma esférica, duplica su volumen cuando el diámetro aumenta en un 25%.

Nódulos sólidos malignos habitualmente tienen un VDT de menos de 100 días con un rango que varía entre 20 a 400 días. Nódulos con un VDT de menos de 20 días suelen tener una causa infecciosa o inflamatoria mientras que aquellos con VDT mayor a 400 días suelen ser benignos.

De esta manera, para nódulos sólidos esta generalmente aceptado que un tamaño estable en un período de 2 años de seguimiento (el cual indica un VDT mayor de 730 días) indica benignidad y hace innecesario un estudio posterior.

Para nódulos subsólidos, existen limitaciones a la hora de analizar el crecimiento porque suelen tratarse de lesiones pequeñas y mal definidas que hacen a veces que un cambio sea inapreciable y difícil de detectar. En contraposición al crecimiento de los nódulos sólidos, que se mide únicamente por el tamaño, en el caso de los subsólidos el crecimiento puede manifestarse como un incremento en el tamaño, un incremento en la atenuación y en el desarrollo de un componente sólido, factores que así mismo indican aumento en el riesgo de malignidad. Los nódulos subsólidos pueden tardar una media de 1346 días en duplicar su volumen, por lo que este tipo de lesiones requieren seguimiento radiológico durante al menos 3 años para considerarlos estables.

A medida que se van renovando los equipos de TCMD se está disminuyendo el tiempo de adquisición de la imagen, mejorando la resolución anatómica y reduciendo el efecto

de volumen parcial. Además, los programas informáticos permiten realizar estimaciones volumétricas que logran detectar con más precisión los cambios en el tamaño de los nódulos. El aumento de tamaño de una lesión nodular fuera del tiempo mencionado siempre debe alertar al médico y conducir su actitud hacia la obtención de una muestra de tejido del mismo por la técnica que se estime más oportuna⁷⁶⁻⁷⁹.

1.4.13. Nódulos pulmonares múltiples

Un análisis de pacientes con nódulos pulmonares múltiples en el “NELSON Trial” reflejó un aumento en riesgo de cáncer cuando el número de nódulos era de 1 a 4 pero ese riesgo descendía en pacientes con 5 o más nódulos, la mayoría de los cuales representaban granulomas de infecciones pasadas⁸⁰. Sin embargo, en el “Pan Can Trial”, tener múltiples nódulos estaba asociado a una reducción de riesgo de cáncer comparado con tener un único nódulo⁸.

1.4.14. Localización

El cáncer de pulmón es 1,5 veces más frecuente en el pulmón derecho que en el izquierdo. Múltiples estudios han demostrado que el 70% de los nódulos pulmonares solitarios se localizan en los lóbulos superiores y especialmente en el pulmón derecho.

Los nódulos benignos se distribuyen igualmente en lóbulos superiores e inferiores; es, por tanto, que la localización solamente no puede ser utilizada como predictor de malignidad⁸¹⁻⁸⁵.

En el “Pan Can Trial” la localización del nódulo pulmonar en lóbulos superiores fue confirmada como factor de riesgo de malignidad (OR = 2)⁸.

Adenocarcinomas y metástasis tienden a localizarse en la periferia, mientras que los carcinomas epidermoides son más frecuentes cerca del hilio pulmonar⁸⁵.

1.4.15. Atenuación

Atendiendo a su densidad, los nódulos pulmonares pueden clasificarse como sólidos (permiten ver parénquima pulmonar normal en toda su área) y subsólidos; que se subdividen así mismo en nódulos en vidrio deslustrado y en los nódulos parcialmente sólidos.

Los nódulos sólidos, que son los más frecuentes, tienen la incidencia más baja de malignidad, ya que suelen ser consecuencia de procesos inflamatorios, sobre todo tuberculosis, pero la mayoría de las neoplasias pulmonares primarias y secundarias se manifiestan como nódulos sólidos. El 15% de los nódulos sólidos menores de 1 cm tiene focos de malignidad en su interior, aumentando el porcentaje a medida que aumenta el tamaño nodular.

Un nódulo subsólido puede representar una etiología benigna como inflamación focal, infección, hemorragia o fibrosis. Más de la mitad de estas lesiones pueden ser transitorias, incluso aquellas más grandes y las que tienen componente sólido⁸⁶. Nódulos persistentes, por lo contrario, tienen mayor probabilidad de representar comportamiento maligno (principalmente los adenocarcinomas), exceptuando casos de fibrosis intersticial o neumonía organizada.

Antes de la introducción de la nueva clasificación del adenocarcinoma, un nódulo incidental en vidrio deslustrado tenía más posibilidad de corresponder a un nódulo maligno (59-73%) frente a un nódulo sólido (7-9%).

Algunos de esos nódulos en vidrio deslustrado podrían tratarse de lesiones pre-invasivas malignas en lugar de auténticas neoplasias invasivas tras la nueva clasificación^{66,87,88}.

1.4.16. Enfisema

La presencia de enfisema en la TC es un factor de riesgo independiente para cáncer de pulmón⁸⁹. Un estudio publicado por “NLST trial” reveló una incidencia de 25 casos de

cáncer de pulmón por cada 1000 pacientes con enfisema comparado con 7,5 casos de cáncer de pulmón de cada 1000 pacientes que no presentaban enfisema⁹⁰.

Otro estudio publicado por Chiles et al, encontró así mismo una asociación entre la presencia de EPOC con fenotipo enfisematoso y la mayor severidad de enfisema centrolobulillar con aumento del riesgo de malignidad¹⁹.

1.4.17. Fibrosis pulmonar

La fibrosis pulmonar y particularmente la fibrosis pulmonar idiopática representan factores de riesgo independientes para cáncer de pulmón.

Kwak et al realizaron un análisis retrospectivo de pacientes con hallazgos radiológicos de enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar y fibroenfisema para analizar el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

Los pacientes con fibroenfisema (HR 4.62, 95% CI 1.58-13.55) y los de fibrosis pulmonar (HR 4.15, 95% CI 1.03-16.78) tenían más riesgo de desarrollar cáncer de pulmón que los pacientes con enfisema sólo.

Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre fibrosis pulmonar y fibroenfisema para riesgo de cáncer de pulmón⁹¹.

1.5 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN EL ESTUDIO DEL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

El primer y fundamental paso en la valoración inicial del nódulo pulmonar es la realización de una correcta historia clínica que recoja datos de edad, sexo, antecedentes patológicos personales, enfermedades concomitantes, síntomas y exploración física. A continuación, se detallan las pruebas de imagen que nos sirven de ayuda para el estudio y tratamiento del nódulo pulmonar.

1.5.1. Radiografía de tórax simple

Es la prueba de imagen más utilizada en el estudio inicial de la enfermedad cardiopulmonar.

La sensibilidad y especificidad de la radiografía de tórax sin embargo es; sumamente inferior a la TC de tórax para la detección del nódulo pulmonar^{13,92}.

Un mal posicionamiento del paciente a la hora de realizarse la prueba, una baja capacidad de inspiración, el solapamiento de huesos tales como costillas, clavícula, escapulas y columna vertebral junto con el corazón, el hilio pulmonar y el diafragma pueden impedir la detección de nódulos pulmonares. Se han producido avances en programas de software informático para suprimir el solapamiento óseo.

Nódulos pulmonares sólidos son más evidentes que las lesiones subsólidas en la radiografía de tórax.

Determinar si el nódulo esta calcificado mediante esta técnica supone un reto para el radiólogo. Cuando un nódulo de menos de 7 milímetros de diámetro es visualizado en la radiografía de tórax es más probable que esté calcificado que aquellos que miden más de 7 milímetros⁹³.

Al detectar un nódulo pulmonar en la radiografía de tórax es importante localizar estudios previos a la hora de comparar, porque si comprobamos que ha permanecido estable durante 2 años podemos considerar que se trata de un nódulo benigno⁷⁶.

Cuando la estabilidad temporal no ha podido demostrarse, el seguimiento con nuevas radiografías debe ser considerado si la clínica sugiere como causante una etiología infecciosa o inflamatoria. Si el nódulo persiste en el seguimiento, el siguiente paso sería la realización de TC de tórax para la confirmación del nódulo y además para describir con mayor precisión la morfología⁹⁴.

1.5.2. Tomografía computerizada torácica (TC)

Es muy superior a la radiografía de tórax en la valoración del nódulo pulmonar ^{4,5}.

Permite detectar otros nódulos, adenopatías mediastínicas, diagnosticar los pseudonodulos (lesiones extraparenquimatosas) y ayudar a la planificación de la biopsia o de la punción del nódulo. En algunos casos permite el diagnóstico específico, como es el caso de malformaciones arteriovenosas, micetomas, atelectasias redondas o hamartomas.

Por todo ello se considera la exploración inicial fundamental en el estudio del nódulo pulmonar solitario⁴.

El uso cada vez más frecuente y extendido de la tomografía computerizada multidetector (TCMD) en el estudio de las enfermedades y las investigaciones en la detección precoz de cáncer de pulmón mediante esta técnica ha supuesto un incremento en la detección de nódulos pulmonares⁹⁵.

En comparación con la tomografía computerizada helicoidal convencional, aporta una mejora en la detección y caracterización de los nódulos pulmonares por su mejor resolución temporal y espacial, aumentando la sensibilidad de las exploraciones. En su caracterización se incluye el análisis morfológico, la vascularización y la velocidad de crecimiento⁹⁶.

Debe considerarse es la dosis acumulativa de radiación al paciente con cada prueba, por lo que se recomienda para el seguimiento de los nódulos pulmonares utilizar la TC de tórax de baja radiación.

Estudio realce (“enhancement”)

La tomografía computerizada multidetector (TCMD) además de información anatómica también aporta información fisiológica (vascularización) del nódulo pulmonar. La obtención del estudio con un grosor de colimación fino favorece la exactitud de la medición y disminuye los artefactos de volumen parcial.

Se conoce que el patrón de vascularización de un nódulo maligno difiere del patrón encontrado en un nódulo benigno. Por este motivo, las diferencias de densidad observadas durante las distintas fases de un estudio seriado en una misma localización antes y después de la administración de contraste intravenoso (TC dinámico) pueden ser útiles para caracterizar los nódulos pulmonares.

Swensen et al⁶⁹; concluyeron que la ausencia de captación de contraste (≤ 15 UH) de los nódulos pulmonares era un factor predictivo de benignidad (sensibilidad del 98% para malignidad con un punto de corte de 15 UH de incremento y una especificidad del 58%). Esta aplicación era válida para nódulos pulmonares mayores de 8 mm, esféricos, homogéneos, sin grasa, calcio, cavitación ni necrosis.

La utilidad de la caracterización de la naturaleza del nódulo pulmonar en función de su patrón de vascularización precisa todavía de su demostración en un mayor número de estudios, ya que no existen directrices concretas en cuanto a los protocolos de exploración.

Existen muchas técnicas de post-procesado disponibles que mejoran sustancialmente la detección de nódulos. Entre ellas cabe destacar:

La máxima proyección de intensidad (MIP): pone de manifiesto los píxeles con un coeficiente de atenuación más alto. Cuando se representa la suma de un grupo de cortes consecutivos representa las estructuras que tienen una densidad mayor siendo de gran utilidad para la representación de estructuras vasculares, aunque su principal empleo es la detección de nódulos pulmonares pequeños mejorando la sensibilidad de la TC.

La detección ayudada por ordenador (CAD): supone un aumento de la sensibilidad para la detección de nódulos hasta en un 50% de los casos. Esta técnica es más sensible para nódulos de pequeño tamaño (< 5 mm)⁹⁷.

1.5.3 Tomografía de emisión de positrones (PET-TC)

El estudio del nódulo pulmonar solitario es una de las principales indicaciones de la PET-TC. Combina la imagen anatómica de la TC y la metabólica que ofrece la PET suponiendo una auténtica revolución dentro del diagnóstico por imagen y disminuyendo los falsos negativos y los falsos positivos de la PET.

La sensibilidad media para nódulos mayores de 10-15 mm es 0,93 (IC 0,90-0,95) y la especificidad media es de 0,80 (IC 0,74-0,85) ^{4,98,99}.

La captación del radiofármaco 2-fluoro-desoxi-D-glucosa (FDG) por el nódulo es un parámetro no invasivo que guarda relación con el tamaño y la actividad metabólica.

Los nódulos hipermetabólicos captantes y con mayor actividad que el mediastino se consideran malignos, y el resto, de actividad baja o nula benignos.

Para la adecuada valoración del nódulo pulmonar mediante FDG es necesario conocer las causas de captación de glucosa por nódulos no proliferativos, los llamados “falsos positivos”. Entre ellos cabe mencionar las enfermedades infecciosas/inflamatorias tales como neumonías, granulomas, tuberculosis, micosis y artefactos inherentes a la prueba como es la formación de microembolos por el daño endotelial como consecuencia de la extravasación del radiofármaco ^{4,5}.

También es importante considerar las causas de ausencia de captación de los nódulos pulmonares o “falsos negativos”. Nódulos con diámetro menor de 7 mm, nódulos subsólidos, nódulos de densidad vidrio deslustrado (algunos adenocarcinomas, como los mínimamente invasivos, de crecimiento lepidico o mucinosos) y los tumores carcinoides suelen ser las causas más frecuentes de falsos negativos ^{4,100}.

La principal utilidad de la PET-TC está en los nódulos mayores de 8 mm de probabilidad de malignidad intermedia: un estudio negativo reduce la probabilidad de malignidad y conduce a los nódulos a seguimiento radiológico ⁵.

Para una prueba positiva, un mayor “standardized uptake value” (SUV) expresa una mayor agresividad del tumor y un peor pronóstico del paciente, aunque hay que tener en cuenta su discreta especificidad y la posibilidad de tratarse de un falso positivo^{101,102}.

También permite seleccionar la localización más rentable y accesible para la toma de biopsia y ayudar, en su caso, a la planificación de la radioterapia. Así mismo, contribuye a la estadificación del carcinoma, valorando metástasis mediastínicas y sistémicas, por lo que está recomendada en muchas guías para el manejo del cáncer de pulmón¹⁰¹⁻¹⁰³.

En la normativa SEPAR sobre manejo del nódulo pulmonar solitario la PET-TC se utiliza por lo tanto en dos situaciones preferentemente: como herramienta de caracterización del nódulo pulmonar solitario y como técnica de estadificación en nódulos pulmonares solitarios con alta probabilidad de malignidad¹⁰⁴.

La PET-TAC modifica la indicación terapéutica hasta en un 24,4% de las ocasiones, evitando toracotomías no curativas en el 5,2% y modifica el abordaje terapéutico en un 40% de candidatos a quimioradioterapia radical.

La valoración conjunta de la semiología radiológica y la utilización de medidas tardías del índice de captación estándar (SUV) a las 2-3 horas de la inyección del radiotrazador pueden contribuir a descartar algunas posibles causas de falsos positivos y negativos. Las lesiones malignas suelen aumentar la captación de FDG con el transcurso del tiempo. Por el contrario, en las lesiones benignas la captación suele permanecer estable o disminuir en los estudios tardíos.

1.5.4 Punción transtorácica guiada por ecografía o TC

Esta técnica se realiza habitualmente mediante control por TC, aunque también puede hacerse mediante control ecográfico. Tiene su mayor utilidad en caso de lesiones periféricas no alcanzables por otro procedimiento y, especialmente, cuando hay una discordancia entre la probabilidad clínica de cáncer y los resultados de las pruebas de

imagen o cuando las preferencias del paciente ante los riesgos de un procedimiento quirúrgico así lo indiquen⁴.

Un estudio publicado demostró que la punción transtorácica permitía reducir la realización de una cirugía innecesaria desde un 39% al 15% en casos de nódulo pulmonar indeterminado¹⁰⁵.

Una revisión que comprende aproximadamente 50 estudios sobre la utilidad de la punción transtorácica guiada ha demostrado una buena sensibilidad para el diagnóstico de malignidad, 86% (IC 84-88%) y una gran especificidad, 99% (IC 98-99%). Sin embargo para nódulos menores de 15 mm la sensibilidad disminuye, 70-82%. La especificidad también disminuye en caso de nódulos benignos^{106,107}.

Como complicaciones cabe destacar el neumotórax, con una frecuencia según los estudios en torno al 15%, precisando únicamente drenaje en un 7%. La frecuencia es mayor cuanto más pequeño es el nódulo y más alejado se encuentre de la pared torácica. Está contraindicada en caso de mala función respiratoria o pulmón único, diátesis hemorrágica y si existen bullas o enfisema en la proximidad del nódulo. La hemorragia importante ocurre en menos del 1%. Estas complicaciones son más frecuentes en el caso de pacientes mayores de 60 años, fumadores y con EPOC¹⁰⁸.

Hay entre un 4 y 50% de resultados no diagnósticos, y hasta un 20% de falsos negativos. Si la probabilidad de malignidad es alta, la tasa de verdaderos negativos es igual a la de falsos negativos, por lo que no es útil para descartar neoplasia⁴.

1.5.5 Fibrobroncoscopia y técnicas asociadas

La rentabilidad diagnóstica de la biopsia o de la biopsia transbronquial (BTB) para el cáncer de pulmón mediante control radioscópico varía ampliamente, según las series, entre un 20 a un 80%, siendo inferior en el caso de nódulos menores de 20 mm, en torno a un 30%. En nódulos benignos es del 10%. Es más rentable en nódulos de localización central, de mayor tamaño (> 20 mm) y con broncograma aéreo^{4,109}.

Los riesgos de la BTB son escasos: neumotórax (3,8%) y hemoptisis o hemorragias pulmonares (1,2%)⁴.

Aunque la rentabilidad para el diagnóstico del nódulo pulmonar mediante broncoscopia es menor en comparación con la punción guiada, permite una revisión endobronquial antes de planificar la cirugía del cáncer de pulmón

No obstante, el desarrollo de la broncoscopia intervencionista en los últimos años mediante ecobroncoscopia (EBUS) con sonda radial, navegación electromagnética y técnicas de simulación virtual ha conseguido resultados prometedores en lo que respecta a rentabilidad diagnóstica^{4,110}.

En un meta-análisis publicado que comparó estas técnicas, la rentabilidad conjunta de éstas técnicas fue de un 70% y de manera individual oscilaba entre un 68 y un 73%, aunque con gran heterogeneidad entre los estudios. La rentabilidad era menor en nódulos menores de 20 mm (61%) frente al 80% en nódulos mayores de 20 mm¹¹⁰. Como se desprende de estos datos, ninguna técnica destaca sobre las demás en rentabilidad por lo que cada centro debe emplear las técnicas para las que disponga experiencia y equipamiento.

1.5.6 Videotoracoscopia (VATS) y toracotomía

Permite la resección del nódulo pulmonar⁴. Cuando los nódulos pulmonares son pequeños o profundos en el parénquima pulmonar se pueden marcar previamente mediante punción guiada e introducción de un colorante o de un arpón metálico.

Los riesgos de la VATS son bajos, sin apenas mortalidad (menor del 1%), escasa morbilidad y buen rendimiento en el diagnóstico del nódulo pulmonar solitario, similar al de la toracotomía pero con menos morbilidad⁴.

Si el nódulo finalmente es diagnosticado de cáncer de pulmón, está indicada la resección anatómica y generalmente lobectomía y disección ganglionar mediastínica si la situación clínica del enfermo lo permite^{4,103,111}.

1.5.7 . Marcadores séricos

El papel de los marcadores séricos en la detección precoz (cribado) y diagnóstico del cáncer de pulmón no está probado y no existen en la actualidad recomendaciones claras respecto a su determinación y utilidad en la práctica clínica. Esto se debe sobre todo a su baja sensibilidad y a la falta de especificidad de órgano. Por otro lado, la evidencia científica que existe respecto a su valor pronóstico y utilidad para el seguimiento del cáncer de pulmón (monitorización de la respuesta al tratamiento, detección pre-clínica de las recurrencias) ha permitido establecer algunas recomendaciones, aunque con un nivel de evidencia bajo.

Los marcadores séricos mejor estudiados son el antígeno del carcinoma escamoso (squamous cell carcinoma antigen o SCC), el antígeno carcinoembrionario (carcinoembryonic antigen o CEA), el antígeno del fragmento 19 de la citoqueratina (cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 o CYFRA 21-1), el antígeno de cáncer 125 (cancer antigen 125 o CA125) y la enolasa neuronal específica (neuron specific enolase o NSE).

El CYFRA 21-1 es el marcador más específico de cáncer de pulmón incluyendo el carcinoma escamoso.

El SCC, en cifras > 2 mg/l se asocia a una probabilidad cercana al 95% de padecer un cáncer de pulmón y a un 80% de probabilidad de que este sea un carcinoma escamoso.

Valores de CA125 > 100 U/ml y de CEA > 10 mg/l se asocian a una alta probabilidad de padecer un adenocarcinoma o un carcinoma de células grandes.

El NSE en suero es un marcador altamente específico de carcinoma microcítico.

En la etapa de estudio diagnóstico inicial de un tumor pulmonar, el European Group on Tumor Markers recomienda realizar las siguientes determinaciones: CYFRA 21-1 y

CEA para los adenocarcinomas y carcinomas de células grandes, CYFRA 21-1 para el carcinoma escamoso y CYFRA 21-1 y NSE para el carcinoma microcitico¹¹².

La recomendación actual: en la evaluación inicial del cáncer de pulmón, los marcadores tumorales séricos, particularmente el CEA y el CYFRA 21-1, pueden ser de ayuda en el diagnóstico y en la estimación del pronóstico (grado 2C).

1.6 NÓDULOS SUBSÓLIDOS Y SITUACIÓN ACTUAL DEL ADENOCARCINOMA PULMONAR

Como hemos comentado previamente, los nódulos pulmonares se clasifican en función de su densidad radiológica en nódulos pulmonares sólidos y nódulos pulmonares subsólidos. Estos a su vez se subdividen en nódulos “puramente vidrio deslustrado” y nódulos “parcialmente sólidos”.

Según las guías Fleischner una opacidad en vidrio deslustrado se define como un aumento de opacidad brumosa del pulmón con preservación de márgenes vasculares y bronquiales. Puede estar causado por un relleno parcial de los espacios aéreos, engrosamiento intersticial (por líquido, células o fibrosis), colapso parcial alveolar, aumento del volumen de sangre capilar o por combinación de todos ellos.

El término “puramente vidrio deslustrado” se refiere a nódulos con atenuación en vidrio deslustrado en TC mientras que los nódulos “parcialmente sólidos” describe aquellos nódulos que tienen una combinación de vidrio deslustrado y atenuación sólida.

El término opacidad puede ser utilizado cuando hablamos de un área de densidad focal subsólida menos redondeada y menos definida del parénquima adyacente¹¹³.

Epidemiología

El conocimiento de la frecuencia de los nódulos subsólidos ha sido gracias a su detección en programas de cribaje mediante TCMD. Según las series, la frecuencia de este tipo de nódulos puede variar.

Henschke et al, informaron de 233 nódulos subsólidos (19%) en el estudio “Early Lung Cancer Action Project” (ELCAP)⁶⁶.

Estudios realizados en Corea¹¹⁴ e Irlanda^{115,116} informaron de una frecuencia de nódulos subsólidos (6,3%) de 4037 nódulos y 7,7% de 168 nódulos, respectivamente.

Un estudio japonés publicado por Li et al⁸⁷; reportaron un 38% de nódulos subsólidos.

El estudio NELSON informó de una incidencia de 2,5% de nódulos parcialmente sólidos y un 3,5% de nódulos en vidrio deslustrado sobre un total de 2236 nódulos que fueron detectados¹¹⁷.

Etiología

Los nódulos subsólidos pueden ser transitorios o persistentes. Aunque la asociación entre este tipo de nódulos y el reciente espectro de adenocarcinomas ha sido definida, un considerable porcentaje de los nódulos subsólidos serán benignos. Etiologías benignas incluyen causas infecciosas o inflamatorias, incluyendo neumonía organizada, fibrosis intersticial focal y hemorragia. Etiologías malignas incluyen el espectro de adenocarcinomas y más raramente metástasis, como por ejemplo, las debidas a melanoma.

Nódulos transitorios:

Una parte importante de nódulos subsólidos son transitorios, variando del 38% al 70%¹¹⁸⁻¹²⁰.

Felix et al¹¹⁸, informaron que un 44% de 75 nódulos en vidrio deslustrado detectados en programa de cribaje de cáncer de pulmón desaparecieron durante el seguimiento radiológico. Encontraron que los nódulos lobulados con atenuación mixta y de gran tamaño eran los que con más frecuencia desaparecían.

En el estudio de Oh et al¹¹⁹; se resolvieron el 38% de 69 nódulos en vidrio deslustrado y un 49% de 117 nódulos con patrón mixto.

Así mismo se identificaron características clínicas y radiológicas que predecían un carácter transitorio del nódulo, algunas de ellas; edad joven, eosinofilia en sangre, múltiples lesiones, forma poligonal, bordes mal definidos y un gran componente sólido en el nódulo.

Para Lee et al¹²⁰, un 70% de 126 nódulos subsólidos fueron transitorios.

Por todo ello, en la antigua guía Fleischner se recomendaba la realización de TC de tórax a los 3 meses para comprobar la resolución del nódulo subsolido; en la guía actual, el seguimiento se realiza si el nódulo mide más de 6 milímetros a los 6-12 meses para nódulos en vidrio deslustrado y a los 3-6 meses para nódulos parcialmente sólidos.

A pesar de que los nódulos subsólidos transitorios son debido a una gran variedad de causas inespecíficas infecciosas e inflamatorias, en la mayoría de los casos, la etiología definitiva permanece desconocida. Otras causas reconocidas de nódulos transitorios subsólidos representan la infección pulmonar por aspergillus (probablemente por la eosinofilia como predictor de carácter transitorio marcado por Oh et al¹¹⁹), vasculitis c-ANCA y p-ANCA, sarcoma de Kaposi, infecciones por hongos y endometriosis torácica.

Nódulos persistentes.

Las causas más frecuentes de nódulos subsólidos persistentes son lesiones que acaban dentro del espectro del adenocarcinoma de pulmón. Causas menos comunes incluyen síndrome linfoproliferativo, neumonía organizada y fibrosis intersticial focal.

Henschke et al⁶⁶, informaron que el 34% de los nódulos subsólidos detectados (63% nódulos parcialmente sólidos y 18% nódulos de vidrio deslustrado) fueron finalmente malignos. A diferencia de los nódulos sólidos, los cuales sólo un 7% fueron malignos.

En el estudio publicado por Kim et al³⁷; el 81% de 53 nódulos persistentes subsólidos acabaron siendo diagnosticados de lesiones premalignas y malignas dentro del espectro de adenocarcinoma. El 75% de los casos fueron carcinoma bronquioloalveolar (antiguo término BAC), 6% hiperplasia adenomatosa atípica (HAA). Por otro lado, el 19% de las lesiones fueron benignas, incluyendo neumonías organizadas y fibrosis focal.

Adenocarcinoma pulmonar^{14,16,113,121}

El Adenocarcinoma es el subtipo histológico más común de cáncer de pulmón tanto en fumadores como en no fumadores.

El incremento de uso de la Tomografía computerizada multidetector (TCMD) y el desarrollo de programas de cribaje con TC de baja radiación han incrementado nuestro conocimiento sobre nódulos pulmonares, en particular, sobre la correlación de nódulos subsólidos incluyendo nódulos en vidrio deslustrado y nódulos parcialmente sólidos con el espectro histológico de adenocarcinomas pulmonares preinvasivos a invasivos. El TCMD aporta información de utilidad para predecir el subtipo histológico así como el pronóstico y manejo terapéutico.

En febrero de 2011, la nueva clasificación del adenocarcinoma pulmonar publicada por “International Association for the Study of Lung Cancer” (IASCL), “American Thoracic Society” (ATS) and “European Respiratory Society” (ERS) aporta un enfoque multidisciplinario que utiliza hallazgos radiológicos y anatomopatológicos así como de biología molecular. Utiliza terminología para evaluar el grado de crecimiento a lo largo de la superficie alveolar y para delimitar con certeza el componente pre e invasivo de las lesiones.

Uno de los objetivos fue estandarizar terminología, con particular énfasis en eliminar el uso de términos como “adenocarcinoma subtipo mixto” y “Carcinoma bronquioloalveolar (BAC)”.

Conforme a la Clasificación de la OMS de 2004, el “adenocarcinoma subtipo mixto” era el subtipo más común de adenocarcinoma englobando aproximadamente el 95% de estas lesiones. Correspondía a tumores que se presentaban con dos o más subtipos histológicos. Dada la heterogeneidad de este amplio grupo en términos de pronóstico, una nueva clasificación con subtipos histológicos específicos era necesaria para estratificar los pacientes. Además, el término de carcinoma bronquioloalveolar era definido como adenocarcinoma de puro crecimiento lepidico sin invasión. Sin embargo, el término de BAC era usado para describir un amplio espectro de lesiones que incluían BAC mucinosos y no mucinosos independientemente de la presencia de invasión del estroma. Para evitar la confusión, en la nueva clasificación, el patrón de crecimiento BAC es ahora referido a patrón lepidico.

La nueva clasificación divide los adenocarcinomas en 4 grupos: lesiones preinvasivas, adenocarcinoma minimamente invasivo, adenocarcinoma invasivo y variantes de adenocarcinoma invasivo

Las lesiones preinvasivas incluyen la hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) y el adenocarcinoma in situ (AIS).

La hiperplasia adenomatosa atípica es una lesión premaligna (precursora de adenocarcinoma) definida como una pequeña (≤ 5 milímetros) proliferación focal leve a moderada de neumocitos atípicos tipo II y/o células clara revistiendo las paredes alveolares.

El término de adenocarcinoma in situ ha sido introducido para reemplazar el término de carcinoma bronquioloalveolar. Corresponde a adenocarcinomas preinvasivos con puro crecimiento lepidico que carecen de invasión (el crecimiento de células neoplásicas está restringido a lo largo de la estructuras alveolares existentes). Por definición, AIS es un pequeño adenocarcinoma (≤ 3 centímetros) que no tiene invasión estromal, vascular o pleural. Incluyen subtipos no mucinosos, mucinosos y mixtos pero la mayoría son de tipo no mucinosos.

Adenocarcinoma invasivo (con invasión estromal mayor de 5 milímetros) representan un grupo heterogéneo consistente en la combinación de más de un subtipo dentro de la misma lesión (antes definido como adenocarcinoma invasivo subtipo mixto). Ahora estas lesiones están clasificadas basándose en un exhaustivo estudio histológico como predominantemente lepidico, acinar, papilar, sólido o micropapilar. El término de adenocarcinoma de crecimiento lepidico (LPA) sustituye al adenocarcinoma invasivo subtipo mixto con predominio de BAC no mucinoso.

Adenocarcinoma invasivo mucinoso (antiguamente conocido como adenocarcinoma invasivo subtipo mixto con predominio BAC mucinoso) es considerado ahora como una variante del adenocarcinoma invasivo. Indicar que la mayoría de tumores previamente clasificados como BAC mucinosos actualmente muestran crecimiento invasivo en lugar de crecimiento lepidico y son catalogados ahora como adenocarcinoma invasivo subtipo mucinoso.

La distinción entre adenocarcinomas no mucinosos (AIS/MIA/LPA) y los adenocarcinomas mucinosos reflejan diferencias tanto a nivel clínico, patológico, genético y radiológico.

En particular, mientras adenocarcinomas mucinosos invasivos muestran la mutación KRAS en un 76% de los casos aproximadamente y la mutación EGFR en sólo un 3% de los casos, los adenocarcinomas no mucinosos (AIS/MIA/LPA) y el subtipo papilar son más probables de mostrar la mutación EGFR (45%), especialmente en no fumadores, mujeres y en el este asiático y sólo la mutación KRAS en un 13%.

La mutación EGFR se asocia a un curso más indolente de la enfermedad y es un marcador predictivo de respuesta a la terapia, con mayor supervivencia libre de enfermedad en adenocarcinomas pulmonares avanzados tratados con inhibidores de la tirosin kinasa.

El subtipo histológico y los test de mutación EGFR y K-RAS pueden ayudar a predecir el pronóstico y a seleccionar a pacientes para recibir terapia con quimioterapia adyuvante.

A continuación se puede observar la clasificación del adenocarcinoma pulmonar según IASLC/ATS/ERS:

Clasificación del Adenocarcinoma pumonar IASLC/ATS/ERS¹⁶

Lesiones preinvasivas:

Hiperplasia adenomatosa atípica (HHA)

Adenocarcinoma in situ (AIS) (≤ 3 cm antes adenocarcinoma broncoalveolar “BAC”)

No mucinoso

Mixto:mucinoso/no mucinoso

Adenocarcinoma minimamente invasivo (MIA) (≤ 3 cm tumor de predominio lepidico con invasión ≤ 5 mm)

No mucinoso

Mixto: mucinoso/no mucinoso

Adenocarcinoma invasivo

Predominio lepidico (antes conocido como BAC no mucinoso con invasión > 5 mm)

Predominio acinar

Predominio papilar

Predominio micropapilar

Predominio sólido con producción de mucina

Variantes de adenocarcinoma invasivo

Adenocarcinoma invasivo mucinoso (antes BAC mucinoso)

Coloide

Fetal

Enterico

La siguiente tabla muestra la correlación radiológica con los hallazgos anatomopatológicos:

Correlación TC-Anatomopatológica

Noguchi 1995	WHO 2004	IASLC/ATS/ERS 2011	Hallazgos TC
	HAA	HAA	Nódulo vidrio deslustrado
A. BAC localizado	BAC	AIS	Nódulo vidrio deslustrado
B. BAC localizado con colapso alveolar			Nódulo vidrio deslustrado Nódulo parcialmente sólido
C. BAC localizado con proliferación activa fibroblástica	Adenocarcinoma subtipo mixto (con patrón predominio BAC)	MIA	Nódulo vidrio deslustrado Nódulo parcialmente sólido
		Adenocarcinoma predominio lepidico (no mucinoso)	Nódulo parcialmente sólido Nódulo sólido
		Adenocarcinoma invasivo mucinoso	Nódulo parcialmente sólido Nódulo sólido Consolidación
D. Mal diferenciado E. Tubular f. Tumor papilar	Adenocarcinoma subtipo mixto (patrón predominio BAC)	Adenocarcinoma invasivo clasificado por subtipo (acinar, papilar, sólido, micropapilar)	Nódulo sólido Nódulo parcialmente sólido (predominio de componente sólido)

La hiperplasia adenomatosa atípica está caracterizada como una pequeña lesión en vidrio deslustrado habitualmente de tamaño menor o igual a 5 milímetros. Se han informado lesiones de este tipo en el parénquima adyacente de adenocarcinomas resecaos en torno a un 5-23% de los casos.

Adenocarcinoma in situ (antes BAC/Noguchi tipo A): se caracteriza por una lesión puramente en vidrio deslustrado. Sin embargo, en algunos casos puede presentarse como nódulos parcialmente sólidos debido al colapso alveolar (antes BAC/Noguchi tipo B). Raramente, el adenocarcinoma in situ puede presentarse como un nódulo pulmonar sólido.

La mayoría de lesiones descritas como adenocarcinoma mínimamente invasivo se presentan como nódulos en vidrio deslustrado o parcialmente sólidos con un componente sólido de pequeño tamaño; el cual corresponde a áreas de invasión estromal a diferencia del componente vidrio deslustrado que traduce áreas de crecimiento lepidico.

El adenocarcinoma de crecimiento lepidico (que se corresponde con lesiones Noguchi tipo C) se caracteriza a nivel radiológico como nódulos parcialmente sólidos o como nódulos sólidos.

Adenocarcinomas invasivos mucinosos se presentan como nódulos sólidos o parcialmente sólidos. Adicionalmente, este tumor puede manifestarse como un área de consolidación con distribución lobar o multilobar. En la misma lesión pueden coexistir opacidades sólidas y subsólidas con áreas de consolidación (antes llamado BAC multicéntrico).

Los otros subtipos de adenocarcinoma invasivo, incluyendo acinar, papilar, micropapilar y adenocarcinomas de predominio sólido (lesiones Noguchi tipo D-F) se suelen presentar como nódulos sólidos.

Es importante recalcar que a pesar de esta correlación entre hallazgos radiológicos e histológicos, existe un marcado solapamiento entre los diferentes subtipos.

Así mismo, diversos estudios han demostrado que el porcentaje de atenuación en vidrio deslustrado dentro de un nódulo subsólido en la TC se correlaciona con el porcentaje de

patrón lepidico en la histología y se relaciona directamente por lo tanto con el pronóstico.

1.7 ESTIMACIÓN DE LA PROBABILIDAD DE MALIGNIDAD

La mayoría de los clínicos estiman la probabilidad de malignidad de manera intuitiva, pero se han propuesto diferentes modelos matemáticos y reglas de clasificación del nódulo pulmonar solitario (hay disponibles incluso calculadoras vía web). Esta estimación orienta el proceso diagnóstico posterior.

Lógicamente, en la predicción de malignidad se incorporarán las técnicas de estudio realizadas: PET-TC, punción, biopsia y la valoración del crecimiento del nódulo.

Junto a la probabilidad de malignidad hay que valorar los beneficios esperables del tratamiento y sus riesgos. Existe un umbral de probabilidad de malignidad para observación, es decir, aquella en la que la opción más razonable es observar prospectivamente la estabilidad o crecimiento del nódulo, y un umbral de cirugía, o probabilidad de malignidad en la que la cirugía está claramente recomendada pues la probabilidad de cáncer en estadio inicial es alta.

Estos umbrales dependen de los beneficios esperados, por ejemplo, probabilidad de curación o respuesta al tratamiento en los casos de neoplasia, de los riesgos quirúrgicos, que pueden variar entre pacientes, y de la propia actitud y preferencias del paciente.

Los factores más fuertemente asociados a malignidad son: tamaño del nódulo pulmonar solitario, características de los bordes, densidad, edad del paciente, dosis acumulada de tabaco, existencia de otra neoplasia y detección de crecimiento^{4,5,7,8,36,82,122,123}.

La calcificación central, laminar o total del nódulo pulmonar solitario se considera un buen criterio de benignidad^{4,5}, así como la estabilidad radiológica más de 24 meses, que implica un tiempo de duplicación mayor de 730 días. Este criterio no es válido para nódulo subsólidos, donde la observación se extiende a 3 años mínimo (a posteriori se comentan los cambios respecto a las recomendaciones Fleischner 2017).

1.7.1 Modelos predictivos de malignidad

A continuación comentare diversos modelos matemáticos de probabilidad de malignidad en el nódulo pulmonar solitario:

Modelo Bayesiano de Cummings¹²⁴

Este modelo aporta un método simple para estimar la probabilidad de diagnóstico basada en una serie de hallazgos clínicos. En un principio se utilizó en la interpretación de pruebas diagnósticas para la enfermedad coronaria.

Aporta un modelo de probabilidad de malignidad en pacientes con nódulo pulmonar solitario basándose en el diámetro del nódulo, la edad del paciente, la historia de tabaquismo y en datos sobre la prevalencia total de malignidad en los nódulos.

Se tuvieron en cuenta una serie de consideraciones para elaborar este modelo.

1. Que no tuvieran un diagnóstico definitivo establecido antes de la cirugía.
2. Se seleccionaron varones únicamente.
3. Que el paciente no presentara síntomas atribuibles al nódulo.
4. El nódulo podía tener cualquier tamaño (hasta los 6 centímetros) y forma (aunque no era necesario bordes lisos; se requería una forma bien circunscrita).
5. Se asumía que el paciente no tenía historia de cáncer primario ni metástasis a otro nivel.
6. El paciente no disponía radiografías previas para estimar el crecimiento del nódulo.

La razón de verosimilitud (likelihood ratio) de malignidad es el cociente entre la probabilidad de que un signo determinado esté presente en pacientes con nódulos malignos y la probabilidad de que esté presente en los benignos. Su valor varía de cero a infinito dependiendo del grado de benignidad o malignidad relacionado con dicho signo. El teorema de Bayes es un método simple que, combinando las razones de

verosimilitud de una serie de signos clínicos y radiológicos, permite estimar la probabilidad de malignidad de un nódulo pulmonar en un individuo determinado.

Los pasos para calcular la probabilidad de malignidad en este modelo son:

1. Se selecciona la razón de verosimilitud (likelihood ratio) para cada característica: prevalencia total de malignidad, diámetro del nódulo, historia tabáquica y edad.
2. Dichos coeficientes de probabilidad se multiplican para obtener una probabilidad conjunta de malignidad.
3. Éstas a su vez se convierten en estimación de la probabilidad de malignidad.

Por lo tanto, utilizando el modelo de Cummings, los nódulos con mayor probabilidad de malignidad son aquellos de mayor tamaño y en pacientes de mayor edad y con historia importante de tabaquismo.

Modelo de Gurney^{57,125}

Este modelo basado en el modelo teórico Bayesiano incluyó más variables clínicas y radiológicas: prevalencia, tamaño, edad, tabaquismo, definición de bordes, carácter esférico o lobulado, calcificación, rango de crecimiento, localización, grosor de la pared en caso de cavitación, hemoptisis y evidencia de neoplasia previa.

A diferencia de Cummings estima una mayor probabilidad de malignidad en nódulos de pequeño tamaño y muestra leves diferencias en las probabilidades asociadas a la edad.

En los nódulos malignos, las variables radiológicas más importantes fueron el grosor de la pared en nódulos cavitados y el diámetro mayor a 3 centímetros y en nódulos benignos, un rango de crecimiento y patrón de calcificación benigno.

Para contrastar este modelo, se confrontó la probabilidad de malignidad del nódulo estimada por radiólogos de experiencia con la probabilidad de malignidad estimada por radiólogos que utilizaron el modelo Bayesiano en una serie de 66 pacientes con nódulo

pulmonar. Ambos grupos estimaron la probabilidad de malignidad, con los datos medibles en la radiografía de tórax y por otro lado con todos los datos clínico-radiológicos disponibles. El modelo matemático clasificó mejor a los nódulos en ambas situaciones ($p < 0,05$) y asignó menos nódulos malignos erróneamente al grupo de benignos (valores medios: 6,5 frente a 16,5).

Modelos multivariable

Los modelos bayesianos se basan en estadística univariable, por lo que no valoran la correlación y la interacción entre las variables y asumen su independencia, la cual puede ser dudosa.

Modelos Swensen⁸². Clínica Mayo 1997

Swensen et al utilizaron un modelo de regresión logística para estimar la probabilidad de malignidad de nódulos pulmonares solitarios con tamaño comprendido entre 4 y 30 milímetros.

Realizaron un análisis retrospectivo sobre 629 pacientes con nódulo pulmonar del cual se extrajeron diferentes variables clínicas y radiológicas.

Las variables predictivas de malignidad fueron identificadas en un porcentaje de la muestra (419 pacientes: 2/3 de la población) y se validaron en los restantes (210 pacientes: 1/3 de la población).

Se excluyeron pacientes con historia previa de cáncer de pulmón y de cáncer diagnosticado en los 5 años previos al diagnóstico del nódulo pulmonar.

Las variables clínicas fueron edad, tabaquismo e historia de cáncer previa (con más de 5 años de antigüedad al diagnóstico del nódulo) y las variables radiológicas: diámetro, espiculación y localización en lóbulos superiores.

El 65% de los nódulos fueron clasificados como benignos, el 23% malignos y un 12% indeterminados.

El modelo de regresión logística clasificó bien, tanto en la muestra de ajuste (área bajo curva ROC igual a 0,83) como en la de validación (área bajo curva ROC igual a 0,80) y existió una correcta calibración en ambos grupos.

Este modelo tenía no obstante algunas limitaciones:

1. Carácter ciego en la recogida de datos: aunque se recogieron las variables de radiografía de tórax y TC, no se especifica de cual se habían extraído los datos.
2. Sesgos de selección y de diagnóstico

Concluyeron que las 3 variables clínicas y las 3 variables radiológicas fueron predictivas de malignidad en nódulos pulmonares solitarios.

La fórmula utilizada:

$$X = (0.0391 * \text{edad}) + (0.7917 * \text{tabaco}) + (1.3388 * \text{Cáncer}) + (0.1274 * \text{diámetro nódulo}) + (1.0407 * \text{espiculación}) + (0.7838 * \text{lóbulos superiores}) - 6.8272$$

$$\text{Probabilidad de malignidad} = 100 * e^{(X)} / (1 + e^{(X)})$$

Modelo Alvarez¹²³. Hospital 12 Octubre. Madrid. 2000

Realizaron un análisis multivariable de regresión logística para establecer una regla de clasificación clínica que discriminara entre la benignidad y malignidad del nódulo pulmonar solitario.

Utilizaron nódulos observados en radiografía de tórax, de hasta 6 centímetros de diámetro, sin calcificación, evidencia de crecimiento o neoplasia previa.

La prevalencia de malignidad en la serie fue del 44%, siendo la mayoría de los nódulos malignos carcinomas broncogénicos (93,5%).

Demostraron asociación mediante análisis bivariante, entre el carácter maligno del nódulo y la edad, el sexo varón, el hábito tabáquico, la presencia de bronquitis crónica, la presencia de clínica y de clínica constitucional, el diámetro del nódulo, la mala

definición de los bordes, la falta de esfericidad, la ausencia de calcificación radiológica y un resultado negativo de la prueba de la tuberculina.

En el análisis logístico multivariable, las variables predictivas de carácter maligno o benigno del nódulo asociadas a la categoría diagnóstica de forma independiente fueron por orden de influencia: el diámetro máximo del nódulo, la definición de sus bordes, la edad del paciente y la presencia de clínica constitucional.

El modelo logístico, ajustado sobre el 65% de la muestra fue eficaz, bien calibrado y muy discriminante entre malignidad y benignidad en el nódulo pulmonar solitario. Así mismo la validación estadística sobre el 35% restante de la muestra fue satisfactoria en términos de calibración y discriminación.

El modelo conservó las mismas variables predictivas, salvo clínica constitucional y el término cuadrático del diámetro para los nódulos con tamaño menor a 3 centímetros.

La fórmula utilizada para calcular la probabilidad de malignidad (PM):

$$PM = e^x / (1 + e^x)$$

$$x = -11,885 + (0,229 * \text{diámetro}) + (2,349 * \text{bordes}) + (0,069 * \text{edad})$$

“Brock University prediction model calculator”

<https://www.uptodate.com/contents/calculator-solitary-pulmonary-nodule-malignancy-risk-brock-university-cancer-prediction-equation>

En el artículo publicado en el New England J Med en 2013, Mc William et⁸ al, analizaron datos de dos cohortes de pacientes a los cuales se les había realizado un cribaje mediante TC de baja radiación.

Los datos de desarrollo incluían participantes del Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer Study (Pan- Can).

Los datos de validación incluían participantes de ensayos de quimioprevención de la British Columbia Cancer Agency (BCCA).

Se utilizaron modelos de regresión logística multivariable (“Parsimonious” y otro más completo) para estimar la probabilidad de cáncer de pulmón en los nódulos encontrados en las dos series.

De los datos de Pan-Can, 1871 personas tenían 7008 nódulos de los cuales 102 fueron malignos (5,5%) y en los datos de BCCA 1009 personas tuvieron 5021 nódulos, de los cuales 42 fueron malignos (3,7%).

VARIABLES predictivas de malignidad fueron la edad avanzada, el sexo femenino, la historia familiar de cáncer de pulmón, enfisema, diámetro mayor del nódulo, localización en lóbulos superiores, nódulos definidos como “parte sólida del nódulo”, conteo total de nódulos bajo y espiculación.

Los modelos “Parsimonious” y completo mostraron una excelente discriminación y calibración (áreas bajo curva ROC mayores a 0,90), incluso para nódulos de 10 milímetros o menos en el grupo de validación.

Fórmula utilizada.

$$x = (0.0287 * (\text{edad} - 62)) + \text{sexo} + \text{historia familiar de cáncer de pulmón} + \text{Enfisema} - (5.3854 * ((\text{diámetro nódulo}/10)^{-0.5} - 1.58113883)) + \text{tipo nódulo} + \text{lóbulos superiores} - (0.0824 * (\text{nódulos totales} - 4)) + \text{espiculación} - 6.7892$$

$$\text{Probabilidad de malignidad} = 100 * e^{(x)} / (1 + e^{(x)})$$

Esta calculadora estima la probabilidad de que un nódulo sea diagnosticado de cáncer en un periodo de 2 a 4 años de seguimiento

1.8 EVALUACIÓN SECUENCIAL DEL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

El estudio de un nódulo pulmonar tiene como objetivo diagnosticar y tratar aquellos que representen enfermedades activas, en particular cáncer de pulmón, pues un estadio precoz tiene una supervivencia del 70-80% a 5 años¹⁰³ ; y no someter a los costes y

riesgos de los distintos procedimientos a pacientes con granulomas, hamartomas y otras lesiones benignas^{2,4}.

No hay una forma de actuación aceptada unánimemente. En la evaluación, los elementos claves son: estimación de la probabilidad de malignidad, accesibilidad y experiencia con las distintas pruebas diagnósticas, y preferencias del paciente.

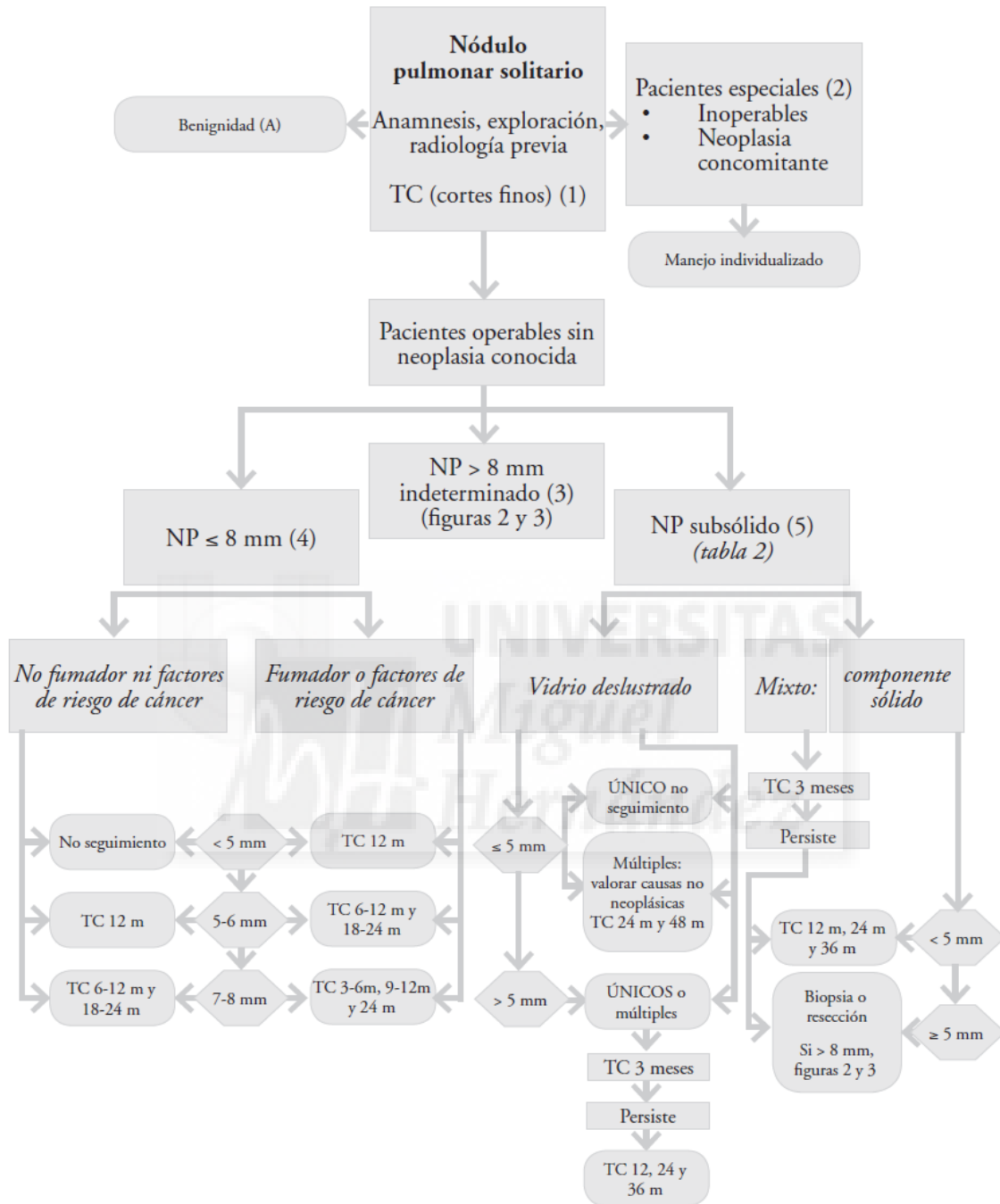
A continuación se expone las directrices para el seguimiento del nódulo pulmonar según la normativa SEPAR¹⁰⁴.

En las figuras 1-3 se puede observar el manejo secuencial del nódulo pulmonar.

En la figura 1 se presenta la clasificación inicial en función del tamaño del nódulo pulmonar y de su densidad: sólida o subsólida, separando a los pacientes que requieren un manejo individualizado y los que pueden diagnosticarse ya en el momento inicial.

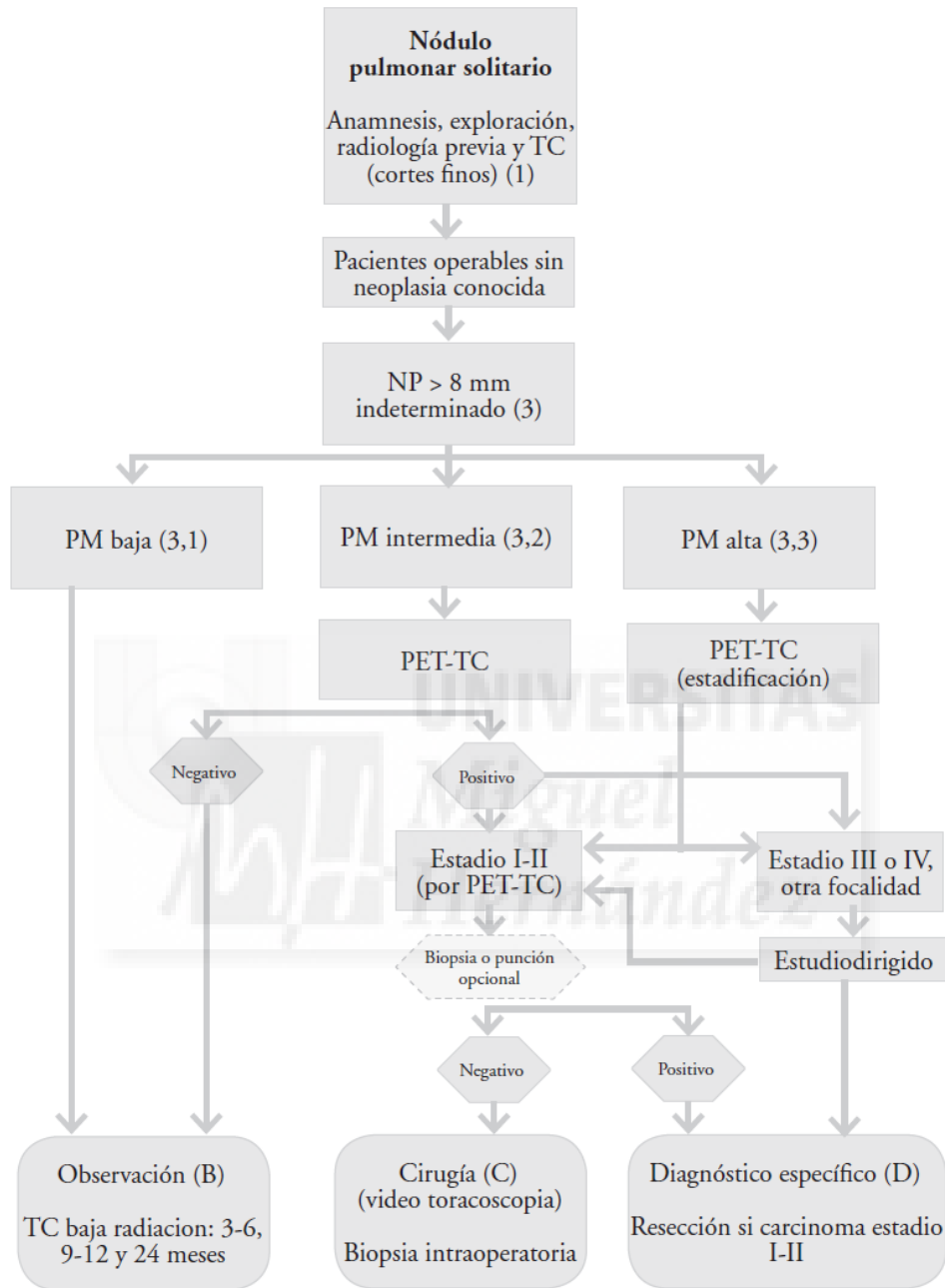
En las figuras 2 y 3 se observa la pauta de actuación en nódulos pulmonares sólidos indeterminados mayores de 8 milímetros en función de si se tiene un fácil acceso al PET-TC (figura 2) o el acceso sea más difícil.

Figura 1. Algoritmo de manejo del nódulo pulmonar



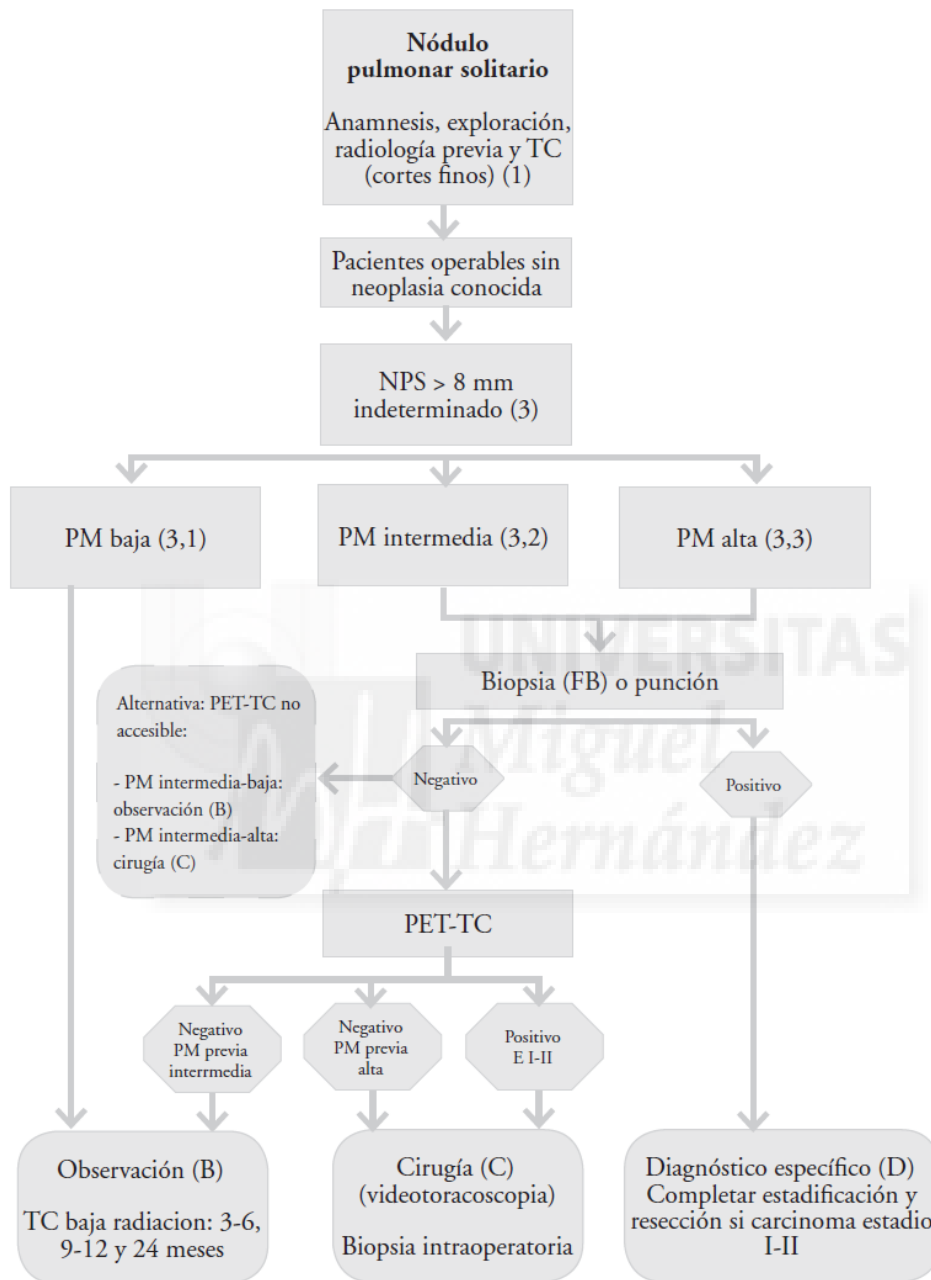
Algoritmo de manejo del nódulo pulmonar: Clasificación inicial y pauta de observación en NPS ≤ 8 mm y NPS subsólidos. m: meses; NP: nódulo pulmonar; NPS: nódulo pulmonar solitario; TC: tomografía computarizada torácica, incluyendo cortes finos. Seguimiento con TC de baja radiación, siempre que no se detecte crecimiento. Los números y letras entre paréntesis hacen referencia a los apartados del texto en que son comentados.

Figura 2. Algoritmo de manejo del nódulo pulmonar > 8 mm



Algoritmo de manejo del nódulo pulmonar > 8 mm: Ámbito clínico con fácil acceso a una PET-TC. m: meses; NP: nódulo pulmonar; PET-TC: tomografía de emisión de positrones con tomografía computarizada; PM: probabilidad de malignidad; TC: tomografía computarizada torácica, incluyendo cortes finos. Observación con TC de baja radiación, siempre que no se detecte crecimiento. Los números y letras entre paréntesis hacen referencia a los apartados del texto en que son comentados.

Figura 3. Algoritmo de manejo del nódulo pulmonar > 8 mm: Ámbito clínico con difícil acceso a PET-TC o preferencia por estudio citohistológico del NPS.



Algoritmo de manejo del nódulo pulmonar > 8 mm: Ámbito clínico con difícil acceso a PET-TC o preferencia por estudio citohistológico del NPS. FB: fibrobroncoscopia y biopsia dirigida; m: meses; NPS: nódulo pulmonar solitario; PET-TC: tomografía de emisión de positrones con tomografía computarizada; PM: probabilidad de malignidad; TC: tomografía computarizada torácica, incluyendo cortes finos. Observación con TC de baja radiación, siempre que no se detecte crecimiento. Los números y letras entre paréntesis hacen referencia a los apartados del texto en que son comentados.

Evaluación clínica y radiológica inicial (1)

Comprende la anamnesis, exploración y la valoración de las características radiológicas, así como la comparación con radiografías previas. Recomendación grado 1C.

Si no hay constancia de estabilidad mayor de 2 años o calcificación benigna, está indicada la TAC, con cortes finos al nivel del nódulo. Recomendación grado 1B.

Algunos nódulos pueden clasificarse en esta fase como benignos, por estabilidad mayor de 2 años, calcificación benigna o por sus características en la TAC. Recomendación grado 2C.

En los nódulos pulmonares de etiología indeterminada se prosigue el estudio en función de las características del paciente y las características radiológicas del nódulo.

Pacientes con situaciones especiales (2)

Bien porque modifican la frecuencia etiológica o la probabilidad de malignidad del nódulo pulmonar, bien porque los riesgos quirúrgicos limitan la actuación a técnicas poco invasoras.

- Pacientes con neoplasia previa o sincrónica.

En ellos aumenta mucho la probabilidad de malignidad de los nódulos pulmonares, sean únicos o múltiples, incluso si son de pequeño tamaño.

La posibilidad de metástasis es mayor aún si son nódulos que no estaban previamente. No obstante, cuando son subcentimétricos, hasta un tercio son benignos por lo que se debe confirmar el diagnóstico con punción, biopsia o videotoracoscopia antes de negar tratamientos potencialmente curativos. Recomendación grado 2C.

Los nódulos pulmonares en pacientes con inmunosupresión requieren estudio individualizado, prefiriéndose punción o biopsia.

- En pacientes inoperables.

El estudio está limitado. La punción o biopsia estará indicada en los casos con alta probabilidad de malignidad o PET-TC positivas para orientar el tratamiento quimio o radioterápico en caso de tratarse de un cáncer de pulmón. Recomendación grado 2C.

Nódulo pulmonar solitario mayor de 8 mm (3) (figuras 2 y 3)

El primer paso es clasificar al paciente en función de la probabilidad de malignidad estimada como baja (5%), intermedia o alta (> 65%) Recomendación grado 1C.

Probabilidad de malignidad baja

Nódulos con probabilidad de malignidad estimadas por debajo del 5%

Incluyen los nódulos (< 10-15 milímetros), con bordes netos, pacientes más jóvenes (menos de 40 años), con baja carga tabáquica y, por supuesto, sin malignidad extrapulmonar.

En estos casos se aconseja observación radiológica. Recomendación grado 2C.

También incluyen aquellos nódulos de probabilidad intermedia en los que la PET-TAC fue negativa, o estudiados con PAAF con resultado de benignidad. Recomendación grado 2C.

Probabilidad de malignidad intermedia

Nódulos con probabilidad de malignidad entre 5-65%.

Aconsejamos PET-TC al ser una prueba poco invasiva, de bajo riesgo y alto poder de discriminación (figura 2). Recomendación grado 1B.

Un resultado negativo reduce bastante la probabilidad de malignidad y puede recomendarse observación.

Un resultado positivo la aumenta y se consideraría de alta probabilidad.

En función de la accesibilidad y de la demora de la PET-TC, una alternativa es la realización de PAAF guiada por TC o fibrobroncoscopia (FB)-biopsia transbronquial (BTB) guiada por radioscopia, ecoendoscopia, navegación electromagnética o virtual (fig. 3). Recomendación grado 2C.

La opción de biopsia es especialmente aconsejable cuando hay discordancia entre la probabilidad de malignidad clínica y los resultados de imagen, cuando se sospechan etiologías con tratamiento médico específico (como tuberculosis) o si el paciente tiene aversión a la cirugía.

Recomendación grado 2C.

La repetición de técnicas de punción o biopsia en caso de negatividad inicial sólo es aconsejable cuando la probabilidad de malignidad es alta y se considere necesario el diagnóstico previo a la cirugía o esta esté contraindicada. Si el resultado es negativo se indicaría PET-TAC (fig. 3).

Recomendación grado 1B.

Si no se dispusiera de PET-TAC, la alternativa sería el seguimiento con TC, especialmente si la PAAF hubiera sido negativa, o la cirugía.

Probabilidad de malignidad alta

La probabilidad de malignidad es alta en pacientes mayores de 50 años, con antecedentes de tabaquismo o con características radiológicas de malignidad: nódulos mayores de 15 mm, con bordes espiculados o densidad heterogénea. También los que

son hipermetabólicos en la PET-TC, los que han aumentado de tamaño o cambiado de forma y los que tienen citología o biopsia pulmonar sospechosa de malignidad.

En estos casos algunos autores invocan la cirugía diagnóstico-terapéutica directa y otras las técnicas de biopsia.

En la población seleccionada mediante este algoritmo, al haber excluido a pacientes con otras neoplasias, la mayoría de los nódulos son cánceres de pulmón. Por ello se propone su manejo como tal, indicando la PET-TC como método de estadificación. Recomendación grado 2C.

El diagnóstico histológico previo a la cirugía es factible mediante FB-BTB, que permite, además, evaluar el árbol bronquial antes del procedimiento quirúrgico, o mediante PAAF. Un resultado negativo no reduce lo suficiente la probabilidad de malignidad como para obviar la resección del nódulo. No está estudiado si es eficaz intentar el diagnóstico previo a la cirugía de los nódulos pulmonares con alta probabilidad de malignidad, toda vez que están estadificados como estadio I o II clínico con TC y PET-TC, y son pacientes operables. Por ello en el algoritmo se deja como opción (fig. 2), aunque la valoración prequirúrgica mediante FB es una práctica habitual: recomendación grado 2C.

En caso de que la PET-TC muestre captaciones mediastínicas o extratorácicas sugestivas de metástasis se estudiarían previamente a una cirugía de resección.

Si el nódulo con alta probabilidad de malignidad fuera PET-TC negativo, la probabilidad de malignidad no se reduce lo suficiente como para que pueda recomendarse observación, proponiéndose resección mediante videotoroscopia. Recomendación grado 2C.

La menor captación, sin embargo, supone mejor pronóstico y menor probabilidad de diseminación, algo a tener en cuenta si el paciente tuviera fuerte reticencia a la cirugía.

En la pauta propuesta el estudio de un nódulo pulmonar solitario con alta probabilidad de malignidad concluye con un diagnóstico específico o con resección diagnóstico-terapéutica (Figs. 2 y 3).

Nódulo pulmonar solitario menor de 8 mm (4)

La prevalencia de estos nódulos es muy alta en los estudios de TC y la probabilidad de malignidad es baja, salvo que hubiera un tumor metastatizante previo o sincrónico. Son difícilmente accesibles a las técnicas de biopsia, y la PET-TC y la TC dinámica tienen muy baja sensibilidad.

Se propone una pauta de observación siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Fleischner (fig. 1), siempre considerando a pacientes asintomáticos y sin neoplasia concomitante: recomendación grado 2C.

El seguimiento se hace con TAC de baja radiación, sin contraste. Recomendación grado 1C.

De nuevo, el paciente debe estar informado y han de considerarse sus preferencias en este seguimiento.

En pacientes sin historia de cáncer, menos del 1% de los nódulos que son menores o iguales a 4 mm son malignos y por lo tanto, no requieren estudio alguno.

Para nódulos entre 5-8 mm, el seguimiento radiológico va a depender del tamaño y del riesgo de malignidad del nódulo pulmonar con mayor número de estudios cuanto más riesgo tenga el mismo.

Recomendaciones guías Fleischner para el seguimiento de nódulos pulmonares menores de 8 milímetros de diámetro⁷.

Factores de riesgo		
Tamaño nódulo	Riesgo bajo	Riesgo alto
≤4 mm	No seguimiento	Seguimiento a los 12 meses
5-6 mm	Seguimiento a los 12 meses	Seguimiento a los 6-12 meses y 18-24 meses
7-8 mm	Seguimiento a 6-12 meses y 18-24 meses	Seguimiento a los 3-6 meses, 9-12 meses y a los 24 meses.
>8 mm	Seguimiento a los 3,9 y 24 meses; considerar realizar TC,PET-TAC o biopsia.	Seguimiento a los 3, 9, 24 meses; considerar realizar TC, PET-TAC o biopsia

Los pacientes con bajo o nula historia tabáquica y sin factores de riesgo de malignidad son considerados de bajo riesgo.

Los pacientes con historia importante de tabaquismo y otros factores de riesgo son considerados de alto riesgo.

Nódulo pulmonar subsólido (5)

Son nódulos en vidrio deslustrado, puros o con un componente sólido.

Determinar el carácter subsólido requiere cortes finos, preferiblemente de 1 milímetro, pues nódulos sólidos de pequeño tamaño en cortes de TC de 5 milímetros pueden aparentar ser en vidrio deslustrado.

Los nódulos subsólidos son poco accesibles para la punción o biopsia y la PET-TC tiene baja sensibilidad. Sin embargo su probabilidad de malignidad es relativamente alta, 15% o más para aquellos en vidrio deslustrado y más del 50% para el nódulo mixto. En

estas lesiones también es más difícil establecer cambios en el tamaño o volumen durante el seguimiento, y las neoplasias que se manifiestan así pueden ser indolentes durante mucho tiempo por lo que el período de observación ha de ser mayor, como mínimo de 3 años.

Como muchas de las etiologías benignas son procesos agudos o subagudos se propone una pauta de observación inicial con TC en 3 meses, pues algunos nódulos pulmonares pueden desaparecer. Si persisten, la pauta vendrá determinada por el tamaño de los nódulos, si tienen componente sólido y si son únicos o múltiples (fig. 1).

Lesiones persistentes en vidrio deslustrado menores de 5 milímetros en diámetro representan focos de hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) y no queda claro si estas lesiones requieren seguimiento posterior.

Para lesiones persistentes en vidrio deslustrado mayores de 5 milímetros, se recomienda TC de control a los 3 meses para comprobar persistencia y TC anual hasta un máximo de 3 años de seguimiento debido a la alta probabilidad de que estas lesiones puedan representar hiperplasia adenomatosa atípica o adenocarcinoma in situ. La resección quirúrgica debería ser considerada si hay un incremento en el tamaño, en la atenuación o por el desarrollo de un componente sólido dentro de la lesión. Podría realizarse resección en cuña, resección segmentaria o subsegmentaria de la lesión mediante videotoracoscopia.

Para lesiones en vidrio deslustrado, el estudio PET ó PET-TAC es de limitado valor o puede dar resultados engañosos. No se debería realizar de rutina porque no puede excluir la posibilidad de adenocarcinoma invasivo o ser de ayuda para la estadificación debido a la baja probabilidad de metástasis ganglionares o a distancia en el caso de nódulos en vidrio deslustrado malignos.

Para el resto de nódulos subsólidos persistentes, el manejo se realizará en función del tamaño de la parte sólida del nódulo. Si el componente sólido es menor o igual a 5 mm,

se recomienda seguimiento radiológico, mientras que un manejo más agresivo será considerado cuando el componente sólido del nódulo es mayor de 5 mm.

Recomendaciones guías Fleischner para el seguimiento de nódulos pulmonares subsólidos⁷

Tamaño nódulo		Manejo	Adicional
Nódulo vidrio deslustrado	≤ 5 mm	No seguimiento con TC	Realiza TC con cortes de 1 mm para confirmar nódulo vidrio deslustrado
	> 5 mm	Seguimiento con TC a los 3 meses para confirmar persistencia, luego anual hasta los 3 años	PET es de limitado valor por resultados engañosos y no está recomendado
Nódulos parcialmente sólidos		Seguimiento a los 3 meses para confirmar persistencia, si persiste y el componente sólido es menor de 5 mm, TC anual durante al menos 3 años; si persiste y el componente sólido es mayor o igual a 5 mm biopsia o resección quirúrgica debería ser realizada.	Considerar PET-TC si componente sólido es mayor a 10 mm

Seguimiento de múltiples nódulos en vidrio deslustrado

Nódulos múltiples en vidrio deslustrado de tamaño menor o igual a 5 milímetros deben ser controlados mediante TC a los 2 y a los 4 años.

Nódulos múltiples en vidrio deslustrado con al menos una lesión mayor a 5 milímetros de tamaño, el manejo recomendado es conservador con TC de control a los 3 meses para confirmar persistencia, seguido de TC anual durante al menos 3 años.

La resección quirúrgica del nódulo está recomendada para una o más lesiones dominantes, incluyendo nódulos persistentes parcialmente sólidos, especialmente si el componente sólido es mayor de 5 milímetros y para nódulos en vidrio deslustrado que son mayores de 10 milímetros, con contorno espiculado, reticulación y para aquellos que han aumentado de tamaño o atenuación durante seguimiento.

La tomografía por emisión de positrones debería considerarse en los casos de nódulos parcialmente sólidos persistentes, especialmente en aquellos en los cuales el componente sólido es mayor o igual a 10 milímetros de tamaño.

Si la resección quirúrgica de una o más lesiones dominantes está indicada, deberían plantearse resecciones segmentarias o en cuña en lugar de la lobectomía estándar debido a la probabilidad de que algunas de estas lesiones puedan continuar creciendo y requieran adicionales cirugías en el futuro.

Posibilidades finales tras la valoración

A. Diagnóstico de benignidad:

Pacientes con diagnóstico específico por TC, como hamartomas, malformaciones arteriovenosas, lesiones quísticas, atelectasias redondas, micetomas, pseudonódulos o nódulos calcificados, o con criterios de benignidad por estabilidad documentada de, al menos, 2 años en caso de ser sólidos, o 3 años si son subsólidos: Recomendación grado 2C.

B. Observación radiológica:

Indicada en nódulos con baja probabilidad de malignidad o intermedia cuando la PET-TC es negativa: recomendación grado 2C.

También puede estar indicada en nódulos no diagnosticados si el riesgo quirúrgico es muy alto o si el paciente rechaza cirugía: recomendación grado 2C.

En los nódulos mayores a 8 mm con probabilidad de malignidad baja se recomienda un control con TC a los 3-6 meses, otro a los 9-12 meses y otro a los 24 meses.

En los nódulos con tamaño menor o igual a 8 milímetros y en los nódulos subsólidos hay pautas específicas. (fig. 1 y tabla 2): recomendación grado 2C.

Las tomografías de tórax de control han de ser de baja radiación y sin contraste: recomendación grado 1C.

C. Cirugía diagnóstico-terapéutica:

A los pacientes operables con nódulos pulmonares no diagnosticados y con probabilidad de malignidad mayor que baja se les ofertará la resección: recomendación grado 2C.

Aunque la videotoracoscopia es el método de elección (recomendación grado 1C), cada equipo quirúrgico decidirá la mejor vía de abordaje.

Se aconseja biopsia intraoperatoria para completar la resección apropiada en caso de cáncer de pulmón: recomendación grado 1C.

D. Diagnóstico específico:

Es el diagnóstico etiológico del nódulo pulmonar solitario.

Si se diagnostica de cáncer de pulmón se aplicarán los protocolos específicos de estadificación y tratamiento locales.

No puede completarse el algoritmo sin insistir, una vez más, en que la decisión óptima debe incluir la opinión y las preferencias del paciente correctamente informado: recomendación grado 1C.

1.9 NUEVAS GUÍAS FLEISCHNER 2017

Las primeras guías Fleischner para el manejo de nódulos pulmonares sólidos fueron publicadas en 2005 y las guías para el manejo de nódulos subsólidos en 2013. En el presente año se ha publicado una nueva guía Fleischner¹²⁶ para el manejo de nódulos pulmonares incidentales detectados en imágenes de TC.

Esta revisión incorpora sustantivos cambios que reflejan el actual pensamiento de manejo de pequeños nódulos pulmonares. El punto de corte mínimo de diámetro ha sido incrementado y aparecen nuevos intervalos de seguimiento que aportan mayor comodidad a los médicos, radiólogos y pacientes a la hora de tomar decisiones en función de los factores de riesgo y de las preferencias.

La guía para el manejo de nódulos pulmonares sólidos y subsólidos ha sido simplificada en una tabla que incluyen así mismo recomendaciones para el manejo de nódulos pulmonares múltiples.

Estas recomendaciones son válidas para nódulos incidentales detectados en TC en pacientes mayores de 35 años.

Así mismo, no son de aplicación para pacientes con neoplasia primaria conocida que tienen riesgo de metástasis ni para pacientes inmunodeprimidos que tienen riesgo de infección; en los cuales el tratamiento debería basarse según la situación clínica específica.

Cuando se encuentran nódulos en gente joven las decisiones de manejo deberían estudiarse caso a caso y el médico debería reconocer causas infecciosas como probables diagnósticos del nódulo en lugar de neoplasias y por lo tanto el uso de TC seriados debería minimizarse. La mayoría de nódulos menores de 1 centímetros no son visibles en radiografía de tórax, sin embargo, para nódulos más grandes que son claramente visualizables y que son considerados de bajo riesgo, el seguimiento con radiografía en lugar de TC puede ser apropiado por su bajo coste y exposición.

Recomendaciones generales

Los estudio de TC deben ser realizados con cortes finos (en torno al milímetro) para mejorar la caracterización y medida de los pequeños nódulos pulmonares y la reconstrucción en cortes sagitales y coronales archivada informáticamente. Grado de recomendación 1A.

Los estudios de TC de tórax realizados para el seguimiento de nódulos pulmonares deben utilizar una técnica de baja radiación. Grado de recomendación 1A.

Estudios previos de imagen deben ser revisados si están disponibles para determinar el posible crecimiento o estabilidad del nódulo. Grado de recomendación 1 A.

1. Recomendaciones para nódulos sólidos pulmonares

Nódulos pulmonares sólidos menores de 6 milímetros (aquellos de 5 milímetros o menores) no requieren seguimiento de rutina en pacientes con bajo riesgo. Grado 1 C.

Hay una escasez de evidencia clínica respecto a la probabilidad de cáncer en pequeños nódulos en pacientes de bajo riesgo.

Nódulos pulmonares sólidos no requieren seguimiento en todos los pacientes de alto riesgo; en aquellos nódulos con morfología sospechosa, localizados en lóbulos superiores o ambas situaciones se puede realizar seguimiento a los 12 meses. Grado de recomendación 2A.

Ésta revisión incrementa el punto de corte a 6 milímetros; este cambio está basado en datos recogidos en estudios de cribaje que indican que el riesgo de cáncer en nódulos menores de 6 milímetros es menor del 1%, incluso en pacientes con alto riesgo. Sin embargo, tener morfología sospechosa de malignidad, estar localizado en lóbulos superiores o en ambas, el riesgo de cáncer se incrementa del 1-5%, por lo que el seguimiento a 12 meses debe considerarse dependiendo de la comorbilidad y las preferencias del paciente. Un intervalo de seguimiento menor no está recomendado

porque la experiencia ha enseñado que cada pequeño nódulo si al final fuera maligno rara vez cambiaría de tamaño antes de los 12 meses. Una excepción representa un estudio de mala calidad técnica o en pacientes con alto grado de nerviosismo para adelantar el intervalo de control.

En nódulos pulmonares sólidos no calcificados que miden entre 6 y 8 milímetros de diámetro en pacientes con bajo riesgo; se recomienda control a los 6-12 meses dependiendo del tamaño, morfología y preferencia del paciente. Grado de recomendación 1C.

Un estudio de seguimiento será suficiente en la mayoría de las ocasiones; sin embargo, si la morfología es sospechosa o la estabilidad no queda clara, un estudio adicional a los 18-24 meses podría realizarse. El riesgo de malignidad es muy bajo en esta categoría y no todos los nódulos sólidos requieren seguimiento durante 2 años.

En nódulos pulmonares sólidos no calcificados que miden entre 6 y 8 milímetros en pacientes de alto riesgo, un seguimiento adicional a los 6-12 meses está recomendado y otro a los 18-24 meses. Grado 1B.

Esta recomendación está basada en un promedio de riesgo de malignidad del 0,5-2% para nódulos de este tamaño y se basa en estudios de cribaje (PanCan, BCCA y NELSON trials). De nuevo los intervalos pueden ser modificados según los factores de riesgo y las preferencias del paciente. En aquellos pacientes en los que no queda claro la estabilidad del nódulo, pueden realizarse futuros controles, sin embargo, dos estudios de seguimiento son más que suficientes para excluir crecimiento en la mayoría de sujetos.

Para nódulos sólidos no calcificados mayores de 8 milímetros de diámetro está recomendado seguimiento a los 3 meses, realización de PET ó PET-TAC u obtención de muestras histológicas. Cualquiera de estas opciones puede ser apropiada dependiendo del tamaño, morfología, comorbilidad y otros factores.

Aunque el promedio de riesgo de cáncer en nódulos pulmonares de 8 milímetros es de aproximadamente un 3% únicamente; dependiendo de la morfología y localización, puede observarse un aumento del riesgo en determinados pacientes.

2. Recomendaciones para nódulos pulmonares múltiples no calcificados

Para nódulos pulmonares múltiples no calcificados menores de 6 milímetros, no está recomendado seguimiento de rutina. Grado 2B. En pacientes de alto riesgo, un control a los 12 meses debe considerarse.

Nódulos pequeños múltiples son encontrados en estudios rutinarios y la mayoría son de origen benigno. Pueden representar granulomas de infecciones pasadas o ganglios linfáticos intrapulmonares.

Como hemos recalado antes, esta recomendación excluye a pacientes con neoplasia primaria conocida cuyos nódulos pulmonares múltiples pueden ser metastasicos. En pacientes con clínica infecciosa activa y en aquellos que están inmunodeprimidos debe realizarse seguimiento a corto plazo.

Para nódulos pulmonares múltiples no calcificados con al menos un nódulo de ellos de 6 milímetros o mayor de diámetro, el seguimiento a los 3-6 meses está recomendado, seguido por un segundo estudio a los 18-24 meses, el cual dependerá del riesgo estimado. Grado de recomendación 1B.

El nódulo dominante debería ser controlado según recomendaciones de las guías para manejo de nódulo pulmonar solitario antes descritas y el resto de nódulos deben ser monitorizados en el seguimiento. El término dominante se refiere al nódulo más sospechoso, el cual no siempre es el más grande.

Fleischner Society 2017 Guidelines for Management of Incidentally Detected Pulmonary Nodules in Adults

A: Solid Nodules*

Nodule Type	Size			Comments
	<6 mm (<100 mm ³)	6–8 mm (100–250 mm ³)	>8 mm (>250 mm ³)	
Single				
Low risk [†]	No routine follow-up	CT at 6–12 months, then consider CT at 18–24 months	Consider CT at 3 months, PET/CT, or tissue sampling	Nodules <6 mm do not require routine follow-up, but certain patients at high risk with suspicious nodule morphology, upper lobe location, or both may warrant 12-month follow-up (recommendation 1A).
High risk [†]	Optional CT at 12 months	CT at 6–12 months, then CT at 18–24 months	Consider CT at 3 months, PET/CT, or tissue sampling	Nodules <6 mm do not require routine follow-up, but certain patients at high risk with suspicious nodule morphology, upper lobe location, or both may warrant 12-month follow-up (recommendation 1A).
Multiple				
Low risk [†]	No routine follow-up	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).
High risk [†]	Optional CT at 12 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).

3. Recomendaciones para nódulos pulmonares subsólidos

Para nódulos pulmonares “en vidrio deslustrado” menores de 6 milímetros de tamaño; no está recomendado el seguimiento de rutina. Grado 1B.

Sin embargo, en aquellos nódulos con morfología sospechosa y/o con factores de riesgo, se puede realizar seguimiento a los 2 y a los 4 años.

Esta recomendación está basada en estudios de población asiática; en ellos más del 10% de estos nódulos presentaron crecimiento y sobre el 1% progresaron a adenocarcinoma en años. Sin embargo, este bajo porcentaje apoya un manejo conservador de éstos nódulos.

Para nódulos pulmonares “en vidrio deslustrado” con tamaño mayor o igual a 6 milímetros está recomendado seguimiento a los 6-12 meses y entonces cada 2 años hasta un total de 5 años. Grado de recomendación 1B.

La recomendación previa de seguimiento a los 3 meses ha sido cambiada a seguimiento a los 6-12 meses debido a que el seguimiento a corto plazo es poco probable que afecte al resultado de estas lesiones indolentes.

Para nódulos pulmonares parcialmente sólidos menores de 6 milímetros, no está recomendado el seguimiento de rutina. Grado de recomendación 1C.

Componentes sólidos discretos pueden no estar bien definidos en estos pequeños nódulos y por lo tanto deberían ser tratados como lesiones puramente en “vidrio deslustrado” de ese tamaño.

Para nódulos pulmonares parcialmente sólidos con tamaño mayor o igual a 6 milímetros en diámetro, con componente sólido menor de 6 milímetros, se recomienda seguimiento a los 3-6 meses y luego anualmente hasta un mínimo de 5 años.

Aunque los nódulos parcialmente sólidos tienen una alta probabilidad de malignidad; nódulos con componente sólido menor de 6 milímetros representan típicamente “adenocarcinoma in situ” o “adenocarcinoma mínimamente invasivo”. También pueden estar causados por infecciones y pueden resolverse a corto plazo. Por esta razón, está indicado un seguimiento a 3-6 meses para valorar persistencia o resolución del nódulo. Para lesiones persistentes, el seguimiento anual durante al menos 5 años está indicado para asegurarse de la estabilidad del componente sólido.

Para nódulos pulmonares parcialmente sólidos con componente sólido mayor o igual a 6 milímetros, un seguimiento a 3-6 meses debe realizarse para evaluar la persistencia del nódulo. Para nódulos con morfología sospechosa (bordes lobulados o componentes quísticos), con crecimiento del componente sólido o un componente sólido mayor de 8 milímetros; la realización de PET-TAC, biopsia o resección está recomendado. Grado 1B.

La evidencia científica demuestra que cuanto mayor es el componente sólido de estos nódulos mayor es el riesgo de invasión y metástasis. Sin embargo, un componente sólido grande también puede ser visto en nódulos benignos.

4. Recomendaciones para nódulos pulmonares subsólidos múltiples

En pacientes con nódulos subsólidos múltiples con tamaño menor de 6 milímetros, se debe considerar la causa infecciosa. Si las lesiones permanecen después de un seguimiento inicial de 3-6 meses, considerar seguimiento a los 2 y 4 años para confirmar estabilidad dependiendo de la situación clínica. Grado 1C.

En pacientes con nódulos subsólidos múltiples con al menos uno con tamaño mayor o igual a 6 milímetros, las decisiones de manejo deben ser realizadas para el nódulo sospechoso. Se debe considerar la causa infecciosa. Si persiste después de 3-6 meses, considerar múltiples adenocarcinomas. Grado 1C.

Por lo tanto a pesar de que el nódulo sospechoso es el que guía la pauta a seguir, las decisiones a nivel de resear dicho nódulo deberían tomarse con cautela por la posibilidad de crecimiento del resto de lesiones.

B: Subsolid Nodules*			
Nodule Type	Size		Comments
	<6 mm (<100 mm ³)	≥6 mm (>100 mm ³)	
Single			
Ground glass	No routine follow-up	CT at 6–12 months to confirm persistence, then CT every 2 years until 5 years	In certain suspicious nodules < 6 mm, consider follow-up at 2 and 4 years. If solid component(s) or growth develops, consider resection. (Recommendations 3A and 4A).
Part solid	No routine follow-up	CT at 3–6 months to confirm persistence. If unchanged and solid component remains <6 mm, annual CT should be performed for 5 years.	In practice, part-solid nodules cannot be defined as such until ≥6 mm, and nodules <6 mm do not usually require follow-up. Persistent part-solid nodules with solid components ≥6 mm should be considered highly suspicious (recommendations 4A-4C)
Multiple	CT at 3–6 months. If stable, consider CT at 2 and 4 years.	CT at 3–6 months. Subsequent management based on the most suspicious nodule(s).	Multiple <6 mm pure ground-glass nodules are usually benign, but consider follow-up in selected patients at high risk at 2 and 4 years (recommendation 5A).

1.10. Justificación de la tesis

El hallazgo cada vez más frecuente de nódulos pulmonares detectados en exploraciones radiológicas, y en concreto, en tomografías computerizadas multidetector solicitadas por diversos motivos (entre ellos, seguimiento de patología crónicas como aneurismas de aorta, sospecha de tromboembolismo pulmonar, patología digestiva, programas de cribaje de cáncer de pulmón,...), conlleva a un aumento de los pacientes derivados a las consultas de Neumología ante el hallazgo inesperado de un nódulo pulmonar. Ésta mayor demanda obliga a una continua actualización de los protocolos de manejo de los mismos para identificar precozmente nódulos potencialmente tumorales para su resección quirúrgica y para evitar procedimientos innecesarios en pacientes con nódulos que impresionan de entrada de aspecto benigno. Los protocolos de manejo pueden variar dependiendo de la experiencia y de la maquinaria diagnóstica del centro, así como de las preferencias del paciente.

Aunque son muchos los estudios que se han realizado para valorar tanto la rentabilidad de los procedimientos diagnósticos como las características epidemiológicas-clínicas-radiológicas del nódulo pulmonar y determinar así la probabilidad de malignidad en función de ellas, no hay tantos trabajos clínicos descriptivos (la mayoría corresponde a series quirúrgicas) que valoren los resultados de la aplicación de las guías de manejo del nódulo pulmonar.

2. OBJETIVOS



2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Conocer la etiología actual del nódulo pulmonar solitario en nuestro medio, especialmente la de los nódulos subcentimétricos.
2. Comprobar los resultados prácticos de aplicar las guías de manejo clínico.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las características clínicas de la población con nódulo pulmonar.
2. Describir las variables radiológicas fundamentales.
3. Comprobar la utilidad práctica del cálculo de la probabilidad pretest de malignidad al aplicar los modelos predictivos existentes.
4. Estudiar la fiabilidad del diagnóstico radiológico, especialmente en los nódulos subcentimétricos.
5. Describir las herramientas diagnósticas fundamentales.

6. Conocer la morbilidad que supone el estudio del nódulo pulmonar.
7. Comparar nuestros resultados con los obtenidos en una serie propia analizada hace 20 años.



3. MATERIAL Y MÉTODOS



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DEFINICIÓN DE NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

El nódulo pulmonar solitario (NPS) se define como una opacidad radiológica única, esférica, circunscrita, de diámetro máximo menor o igual que 3 centímetros que está rodeada en su mayor parte por pulmón aireado y no está asociado a atelectasia, agrandamiento hilar o derrame pleural.

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo de todos los pacientes remitidos de forma consecutiva al servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Alicante para estudio de nódulo pulmonar.

3.3 PERÍODO DEL ESTUDIO

Período comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2014.

3.4. ÁMBITO

El Hospital General Universitario de Alicante es un hospital de tercer nivel que atiende a una población aproximada de 268.600 habitantes, y dispone de 821 camas. El servicio de Neumología tiene una planta de hospitalización con 33 camas y dispone de una serie de consultas ubicadas en el bloque de consultas externas del propio Hospital, así como también una consulta general de área en el centro de Especialidades de Babel. Todos los

pacientes con hallazgo de nódulo pulmonar eran remitidos a la consulta monográfica de nódulo pulmonar para su estudio.

Este trabajo no fue sometido a la aprobación de ningún comité ético. Los datos se recogieron respetando el anonimato de los pacientes.

3.5 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes consecutivos remitidos a la consulta de Neumología por presentar nódulo pulmonar en el estudio radiológico: TC tórax/abdomen.

3.6 SELECCIÓN DE PACIENTES

Criterios de inclusión:

En el presente estudio se incluyeron aquellos pacientes con nódulo pulmonar único o nódulo pulmonar dominante.

Criterios de exclusión

Pacientes con nódulos pulmonares múltiples.

Pacientes en los cuales el nódulo había sido estudiado previamente sin haber presentado criterios de malignidad y nos era remitido de nuevo para valoración.

Pacientes en los cuales a pesar de tener un diagnóstico de nódulo pulmonar solitario no se pudo realizar un seguimiento clínico por la pérdida de información o de control en Consultas Externas.

3.7 RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Se cumplimentó en todos los pacientes una hoja de recogida de datos con variables predefinidas que incluían:

3.7.1 DATOS CLÍNICOS DEL PACIENTE

Edad: en años en el momento del diagnóstico.

Sexo: hombre o mujer.

Historia de tabaquismo en el momento de diagnóstico del nódulo pulmonar:

Ser fumador o ex fumador y nunca fumador

En el caso de ser fumador activo o ex-fumador se ha registrado la intensidad del hábito tabáquico representada en años/paquete (según la fórmula: número de cigarrillos que fuma al día multiplicado por número de años que lleva fumando, y dividido entre 20).

Antecedentes laborales:

Tener exposición reconocida o posible al amianto, así como a otras sustancias tóxicas.

Existencias de enfermedades previas o sincrónicas:

Diagnóstico de Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Diagnóstico de Tuberculosis pulmonar.

Antecedente de neoplasia, localización y fecha de diagnóstico.

Antecedentes de neoplasia familiar.

Antecedente de neoplasia pulmonar familiar.

Clínica atribuible al nódulo:

Presencia de hemoptisis, cuadro constitucional o cambios en la tos o expectoración en el momento del diagnóstico que fueran atribuibles al nódulo pulmonar.

Test de intradermorreacción de la tuberculina o Mantoux:

Cuantificado en milímetros de intradermorreacción.

Se considera positivo el test, cuando la induración es mayor o igual de 10 milímetros.

Se registró si la prueba se había realizado y la positividad o negatividad del estudio.

Estudio analíticos:

Análisis de marcadores tumorales:

- Antígeno carcinoembrionario (CEA).
- Marcador tumoral de carcinoma de células no pequeñas (CYFRA 21.1)

Datos de función pulmonar según curva de flujo-volumen:

Presencia de patrón obstructivo.

Grado de obstrucción según Normativa SEPAR¹²⁷.

3.7.2 DATOS RADIOLÓGICOS

Todos los datos radiológicos del nódulo pulmonar proceden de estudios de tomografía computerizada de tórax y han sido informados por un Radiólogo del Hospital General Universitario de Alicante especializado en Radiología torácica. Todos los estudios de los pacientes incluidos se volvieron a revisar por un único radiólogo, con amplia experiencia en patología torácica, con el objetivo de homogeneizar los patrones radiológicos.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZADA DE TÓRAX

Tipo de estudio:

Tomografía computerizada de tórax/abdomen con/sin contraste

Tomografía computerizada de tórax de alta resolución.

Diámetro del nódulo:

Diámetro máximo del nódulo pulmonar medido en milímetros.

Localización del nódulo pulmonar según datos radiológicos.

Segmento y lóbulo pulmonar sobre el que asienta.

Localización superior: lóbulos superiores y medio.

Localización inferior

Localización derecha o izquierda.

Atenuación del nódulo

Sólido/Subsólido

Tipo de subsólido: vidrio deslustrado y parcialmente sólido.

Definición de los bordes del nódulo:

Bordes lisos, irregulares, espiculados, lobulados y pseudonodular lineal.

Presencia de calcificación y tipo de calcificación:

Central, periférica, en palomita de maíz, homogénea, excéntrica, punteada e irregular.

Presencia de cavitación y tipo:

Con pared fina y lisa, con pared gruesa e irregular y focal.

Presencia del signo del halo.

Existencia de otras lesiones:

Parenquimatosas o pleurales

Presencia de enfisema.

3.7.3. REALIZACIÓN DE PRUEBAS PARA EL MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL NÓDULO PULMONAR

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET-TC)

Realización del estudio, fecha y valor de SUV (standardized uptake value).

Hemos definido un valor de PET positivo si el SUV era igual o mayor de 2,5 y negativo si el valor de SUV era menor de 2,5.

BRONCOSCOPIA

Realización del estudio y fecha.

Toma de biopsias bronquiales o transbronquiales

Punción de adenopatías mediante punción con aspiración con aguja fina.

Complicaciones registradas: neumotórax, sangrado o ninguna.

PUNCIÓN DE ADENOPATIAS EXTRATORÁDICAS

Realización y fecha del estudio

Complicaciones: sangrado o ninguna.

PUNCIÓN TRANSTORÁCICA GUIADA POR TOMOGRAFIA DE TÓRAX

Realización del estudio y fecha

Complicaciones: neumotórax, sangrado o ninguna.

3.8. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DEL NÓDULO

El radiólogo especializado en tórax, tras revisar los nódulos pulmonares y sin tener información alguna de la historia clínica del paciente ni del diagnóstico definitivo, emitía un diagnóstico de sospecha radiológico.

- Benigno:

Nódulo pulmonar que presenta características que por su aspecto radiológico indican benignidad.

- Calcificación densa difusa.
- Vasos que convergen hacia el nódulo (malformación arterio-venosa) o hacia la pleura con el signo de cola de cometa (atelectasia redonda).
- Calcificación típicamente benigna.

- Sospechoso de malignidad:

- Densidad en vidrio deslustrado ≥ 10 milímetros de diámetro.
- Nódulos semisólidos
- Nódulos sólidos ≥ 20 milímetros de diámetro.
- Nódulos sólidos con bordes espiculados.
- Nódulos sólidos que contienen broncograma aéreo o pseudocavitación.
- Nódulos sólidos que contienen calcificaciones excéntricas o difusas.

- Nódulo indeterminado:

- Densidad en vidrio deslustrado menor de 10 milímetros de diámetro.
- Nódulo sólido menor de 20 milímetros de diámetro y :
 - o Contornos no espiculados.
 - o Sin broncograma aéreo o cavitación.
 - o Sin calcificación típicamente maligna.
 - o Sin grasa en su interior o calcificación típicamente benigna.

- **Hiperplasia adenomatosa atípica/adenocarcinoma in situ:** aquellos nódulos subsólidos preferentemente que sugieren estas entidades. Ver definición radiológica de hiperplasia adenomatosa atípica/adenocarcinoma in situ en el apartado de nódulos subsólidos.

- **Ganglios:** aquellos nódulos pulmonares de bordes lisos, bien definidos con forma triangular u ovalada que se encuentran en contacto con la superficie pleural o con septos interlobulillares (**ganglio septo**) mediante extensiones lineales (cola pleural) que representan a canales linfáticos dilatados.

- **Pseudonódulos:** definidos como imágenes pulmonares que podrían no cumplir la definición estricta de nódulo pulmonar y que presentan bordes lineales.

- **Cicatriz:** lesión pulmonar que impresiona a nivel radiológico de secuela inflamatoria/infecciosa crónica que podría no cumplir el criterio estricto de nódulo pulmonar y que puede reunir algunos criterios de benignidad o malignidad dependiendo de sus bordes/calcificación.

3.9. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DEL NÓDULO PULMONAR

Benigno (no tumoral)

Estabilidad radiológica demostrada mediante seguimiento con tomografía de tórax durante 2 años para nódulos con atenuación sólida y al menos 3 años para nódulos con atenuación subsólida.

Nódulos con hallazgos radiológicos de benignidad en pacientes sin factores de riesgo, en los que se ha decidido no continuar con técnicas diagnósticas por la baja probabilidad de malignidad y el seguimiento confirma la ausencia de malignidad.

Nódulos con diagnóstico anatomopatológico de benignidad o ausencia de malignidad.

Maligno (tumoral)

Nódulos con diagnóstico anatomopatológico de malignidad

Nódulos con crecimiento radiológico documentado según tiempo de duplicación.

Existencia de otro foco neoplásico o metastatizante confirmado anatomopatologicamente.

Origen del carcinoma

PULMONAR

Tipo histológico de carcinoma de pulmón

Adenoescamoso

Carcinoma escamoso

Adenocarcinoma

Carcinoma microcítico

Carcinoma de célula grande

Indiferenciado de célula no pequeña.

Tumor carcinoide

METÁSTASIS DE CÁNCER EXTRATORÁCICO

3.10. MÉTODO DIAGNÓSTICO DEL NÓDULO PULMONAR

1. Observación radiológica
2. Diagnóstico radiológico
3. Broncoscopia con toma de muestras.
4. Punción transtorácica del nódulo guiada con TAC.

5. Punción de adenopatías extra-torácicas
6. Cirugía del nódulo pulmonar

3.11. TRATAMIENTO DEL NÓDULO PULMONAR

1. Tratamiento frente a la tuberculosis.
2. Cirugía del nódulo pulmonar:
 - 2.1 . Tipo de intervención quirúrgica:
 - 2.1.2. Realización de toracotomía.
 - 2.1.3. Realización de videotoracoscopia
 - 2.2. Tipo de resección:
 - 2.2.1. Realización de resección atípica o en cuña.
 - 2.2.2. Segmentectomía.
 - 2.2.3. Lobectomía.
 - 2.2.4. Neumonectomía.
3. Aplicación de ablación por radiofrecuencia del nódulo pulmonar

3.12. MANEJO Y SEGUIMIENTO DEL NÓDULO PULMONAR

Se siguieron normativas y recomendaciones publicadas para este tipo de patología: Guías Fleischner de 2005 y 2013 y recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Patología Torácica (SEPAR).

La nueva publicación Fleischner 2017 es posterior a la recogida de datos.

3.13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La recogida de datos se realizó mediante un protocolo elaborado de manera específica para este estudio, en el que figuran las definiciones operativas de las distintas variables. Se elaboró una base de datos con el programa SPSS en la que figuran los intervalos de entrada para cada una de las variables.

Debido a que las variables cuantitativas no seguían una distribución normal, para la comparación se utilizaron pruebas no paramétricas para muestras independientes (U de Mann-Whitney). Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba chi cuadrado. Se consideró significativo un p valor menor de 0,05.

Los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS (Versión 15).

4. RESULTADOS



4. RESULTADOS

4.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Desde el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2014 recogimos en nuestra base de datos un total de 100 pacientes con diagnóstico de nódulo pulmonar.

Excluimos 7 pacientes por presentar otros nódulos en la exploración radiológica que anulaban la descripción estricta de nódulo pulmonar único o dominante.

Se excluyeron así mismo 2 pacientes con diagnóstico de nódulo pulmonar único, pero que ya habían sido estudiados años atrás y no procedía de nuevo cualquier estudio adicional.

Y por último, fue excluido otro paciente con nódulo pulmonar único del cual no ha sido posible recoger suficientes datos para su análisis por la pérdida de seguimiento.

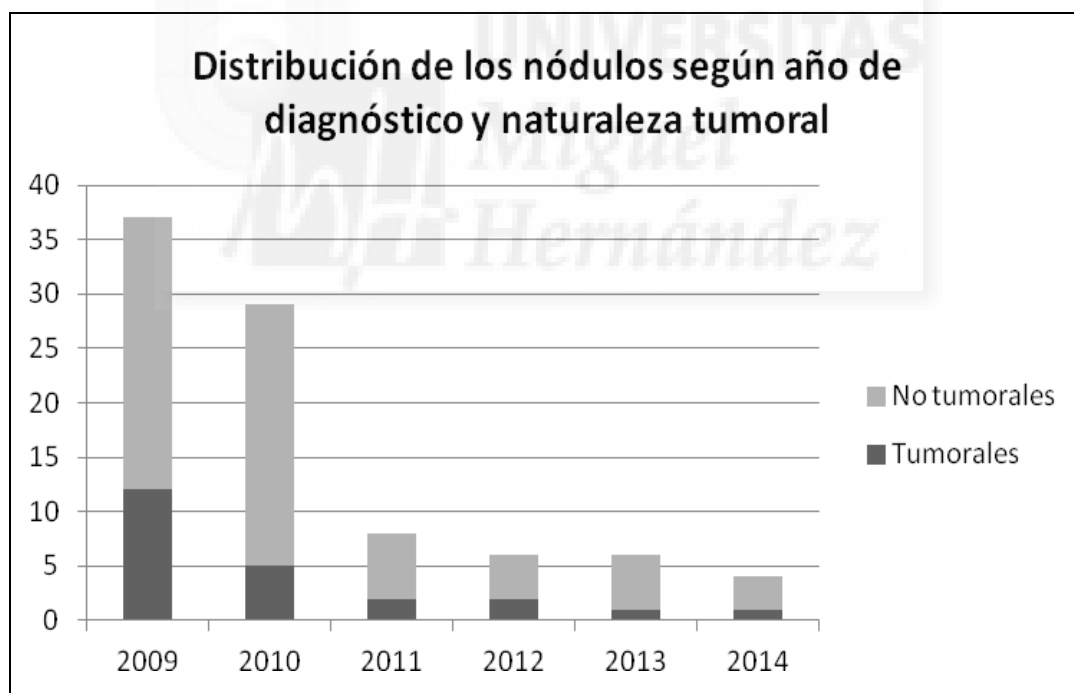
Por lo tanto, nuestra muestra de pacientes con nódulo pulmonar único o dominante consta de 90 pacientes.

4.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

4.2.1 AÑO DE DIAGNÓSTICO

Treinta y siete nódulos fueron diagnosticados durante 2009 (12 tumorales, 32%), 29 nódulos en 2010 (5 tumorales, 17%), 8 nódulos en 2011 (2 tumorales, 25%), 6 nódulos en 2012 (2 tumorales, 33%), 6 nódulos en 2013 (1 tumoral, 17%) y 4 nódulos en 2014 (1 tumoral, 25%).

En el siguiente gráfico se observa la distribución de los nódulos según año de diagnóstico y naturaleza tumoral.

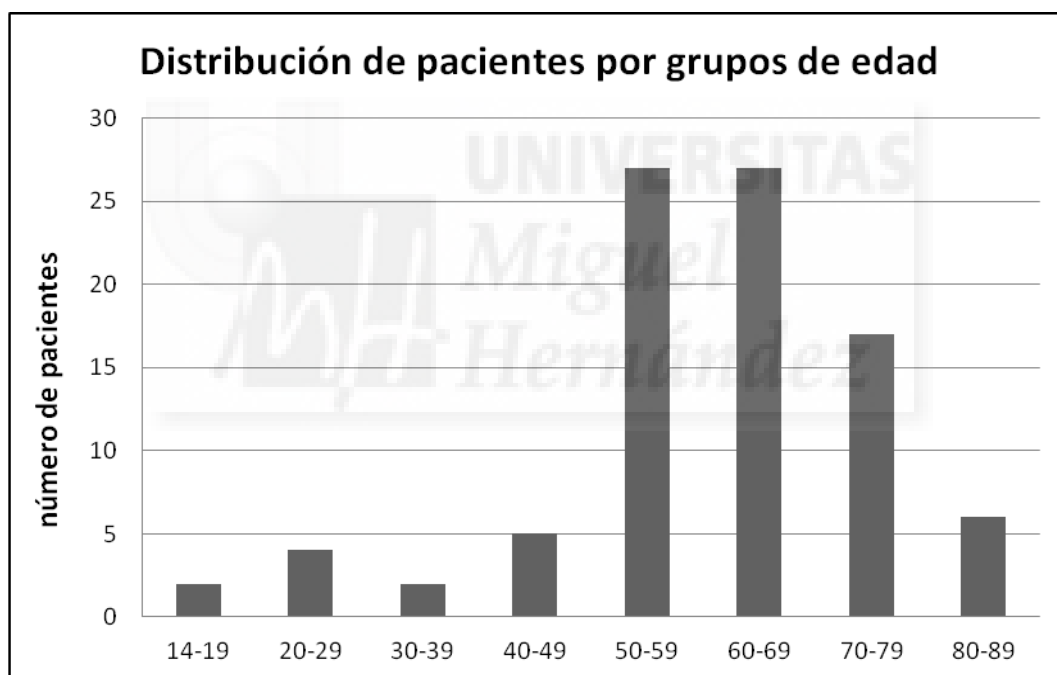


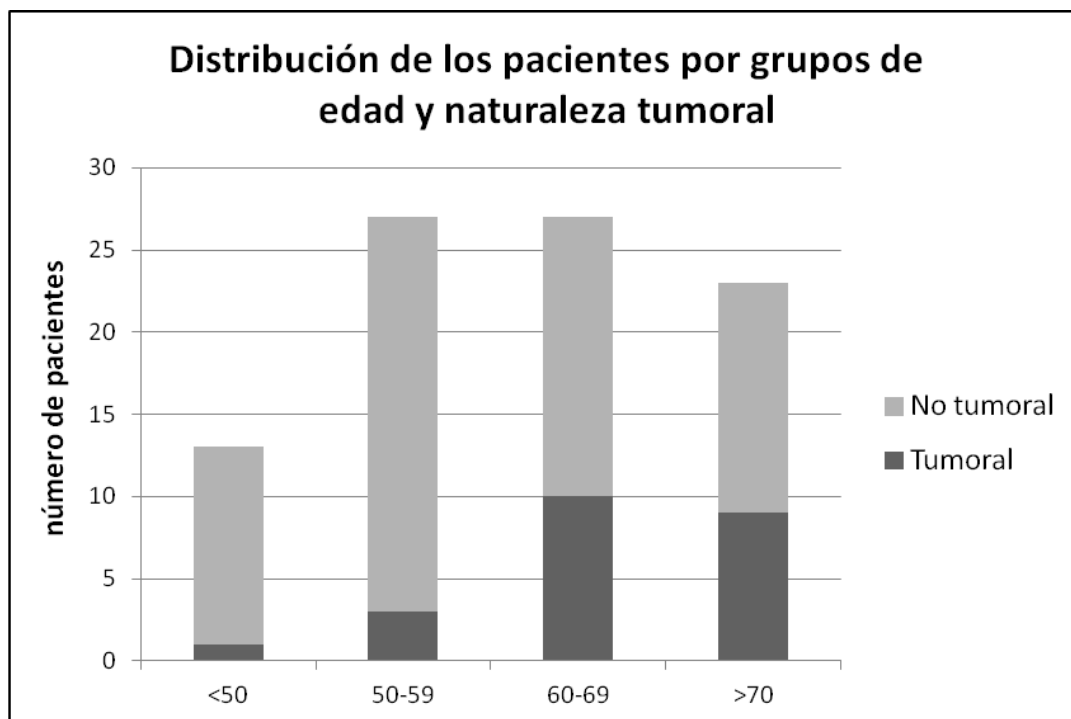
4.2.2 EDAD

La mediana de edad de la población estudiada fue de 61,5 (IC95%,53 a 70) años.

En los siguientes gráficos se puede observar la distribución de pacientes con nódulo pulmonar según grupos de edad y a continuación por grupos de edad y diagnóstico tumoral del nódulo pulmonar.

En nuestra serie, el 86% de los pacientes con nódulo pulmonar fueron diagnosticados entre los 50 y 80 años, intervalo en el que se ha encontrado la mayor frecuencia de nódulos pulmonares tumorales.





La mediana de edad de los pacientes con diagnóstico definitivo de nódulo tumoral de 66 (IC95%,61 a 72) años fue significativamente superior a la de los pacientes con nódulo no tumoral de 59 (IC95%,52 a 68) años con una $p=0,008$.

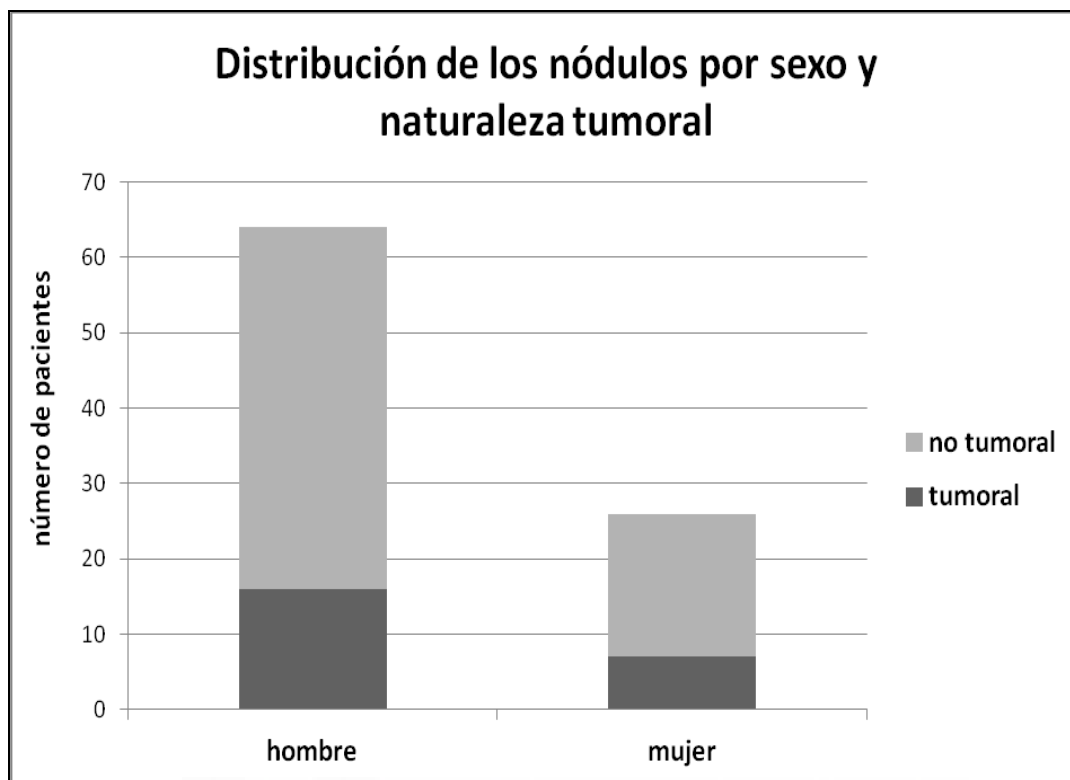
4.2.3 SEXO

Sesenta y cuatro (71%) de los pacientes eran hombres con una mediana de edad de 63 (IC95%,54 a 74) años.

Veintiséis (29%) eran mujeres con una mediana de edad de 58 (IC95%,51 a 64) años.

La edad de los varones fue significativamente mayor que la de las mujeres ($p=0,04$).

En el siguiente gráfico se observa la distribución de los nódulos según sexo y la naturaleza tumoral.



Dieciséis de los sesenta y cuatro (25%) nódulos en hombres fueron tumorales, frente a 7/26 (27 %) en mujeres. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el sexo del paciente y el diagnóstico tumoral del nódulo ($p=0,85$).

4.2.4 HISTORIA DE TABAQUISMO

Catorce de los noventa pacientes con nódulo pulmonar (16%) nunca habían sido fumadores.

Veintinueve pacientes (32%) reconocieron ser fumadores activos con una mediana de consumo de 40 (IC95%,26 a 50) años/paquete.

Cuarenta y siete (52%) fueron ex fumadores con una mediana de consumo de 40 (IC95%,15 a 60) años/paquete.

En la siguiente tabla se distribuyen los pacientes según el hábito tabáquico, edad y el sexo.

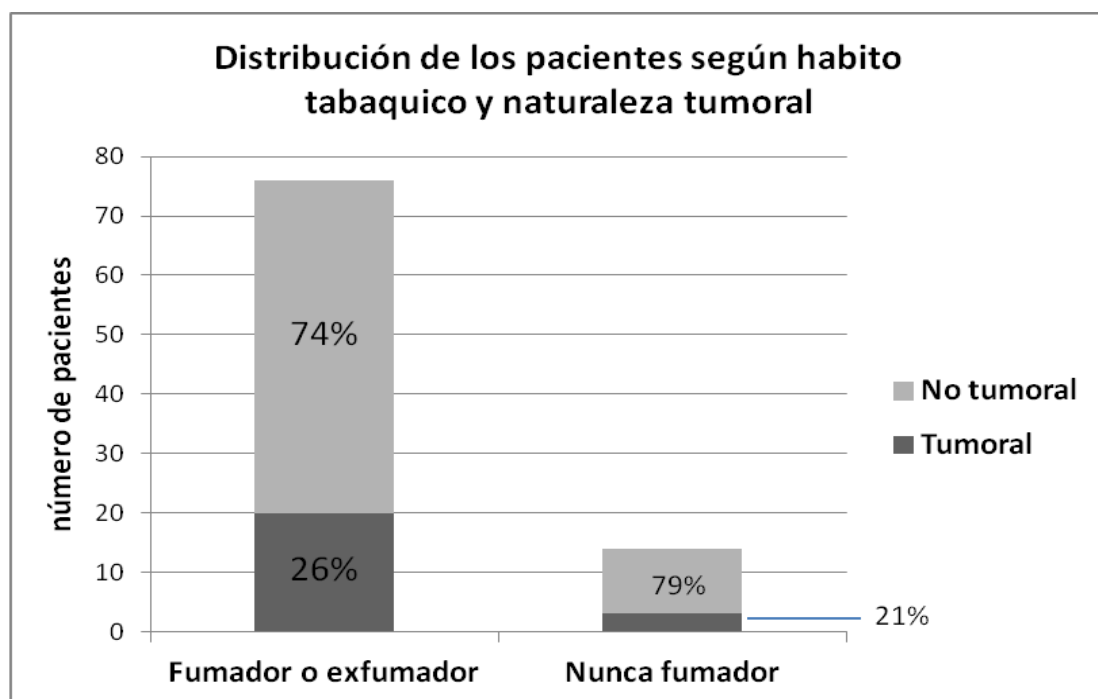
	n	Hombres	Mujeres	Edad	p*
Nunca fumadores	14 (16%)	6 (43%)	8 (57%)	61 (43 a 70) años	0,7
Fumadores activos	29 (32%)	21 (72%)	8 (28%)	59 (53,65) años	0,002
Ex fumadores	47 (52%)	37 (79%)	10 (21%)	64 (55,75) años	<0,0001
Total	90	64 (71%)	26 (29%)	61,5 (53,70) años	

*p comparativa entre hombre y mujeres

La proporción de hombres fumadores y ex fumadores es significativamente superior a la de mujeres.

Aunque el 87% de los pacientes con diagnóstico final de tumoral (n= 23) habían sido o eran fumadores activos (sólo 3 pacientes nunca habían sido fumadores), la proporción de nódulos tumorales era semejante entre el grupo de fumadores/ex fumadores y el de nunca fumadores (p= 0,7).

En el siguiente gráfico se muestra la distribución de pacientes según hábito tabáquico y naturaleza tumoral.



Fumador o ex fumador n= 76;

Nunca fumador n=14

4.2.5 ANTECEDENTES DE EXPOSICIÓN LABORAL

Cinco pacientes (6%) tenían exposición reconocida al amianto y tres (3%) a otro tipo de sustancias tóxicas.

Ninguno de nuestros pacientes había tenido exposición a radiación ionizante tipo radón o uranio.

4.2.6 ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Cuarenta y seis (51%) de los pacientes presentaban al diagnóstico comorbilidad variada y múltiple: enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, hipercolesterolemia, diabetes y obesidad.

Treinta y seis (40%) de los pacientes eran o habían sido diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en el momento de iniciar el estudio. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre tener EPOC y el diagnóstico final del nódulo como tumoral ($p= 0,018$). La siguiente tabla muestra cómo 14/36 (39%) pacientes con EPOC tenían diagnóstico final del nódulo tumoral frente a 9/54 (17%) de los que no tenían EPOC.

		Tumoral		Total
		sí	no	
EPOC	no	9	45	54
	sí	14	22	36
Total		23	67	90

En el momento del diagnóstico, trece pacientes (15%) reconocían algún tipo de contacto o antecedente de tuberculosis a nivel personal o familiar.

A cincuenta y nueve pacientes (66%) se les realizó la prueba de intradermorreacción con tuberculina, siendo positiva en 30 de ellos (33%).

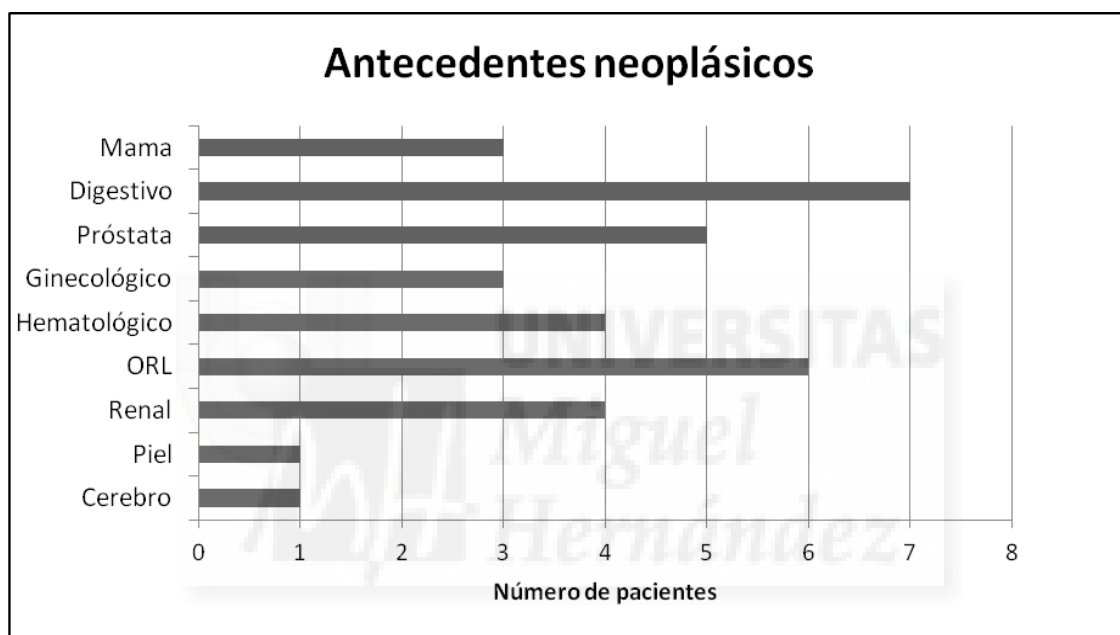
Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre tener la prueba de intradermorreacción a la tuberculina positiva y el diagnóstico del nódulo como no tumoral ($p =0,01$).

		Tumoral		Total
		sí	no	
Mantoux	Positivo	2	28	30
	Negativo	11	18	29
	No realizado	10	21	31
Total		23	67	90

4.2.7 ANTECEDENTES NEOPLÁSICOS PERSONALES

Sesenta y un pacientes (68%) no tenían antecedentes de neoplasia de ninguna localización en el momento del diagnóstico del nódulo.

La distribución de antecedentes neoplásicos en el resto de los pacientes (32%) se puede observar en el siguiente gráfico.



Cinco pacientes tenían dos neoplasias diagnosticadas: una tenía un cáncer de mama y de endometrio, otro un cáncer de laringe y de colon, otro un linfoma y un carcinoma renal, otro un cáncer de próstata y de sigma y otro con cáncer de laringe y de próstata.

Se analizó la asociación entre tener un antecedente de neoplasia personal y el diagnóstico final del nódulo como tumoral encontrándose una asociación estadísticamente significativa ($p=0,018$).

		Tumoral		Total
		sí	no	
Antecedente neoplásico	sí	12	17	29
	no	11	50	61
Total		23	67	90

4.2.8 ANTECEDENTES NEOPLÁSICOS FAMILIARES

Catorce pacientes (16%) tenían antecedentes de neoplasia en su familia; ocho de ellos de carcinoma bronquial.

De los 23 pacientes que finalmente fueron diagnosticados de nódulo tumoral, 4 (17%) tenían antecedentes familiares de neoplasia pulmonar.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre tener antecedente de cáncer de pulmón en la familia con el diagnóstico del nódulo como tumoral en nuestra serie ($p=0,095$).

		Tumoral		Total
		sí	no	
Neoplasia pulmón familiar	sí	4	4	8
	no	19	63	82
Total		23	67	90

4.2.9 CLÍNICA

Setenta y seis pacientes (84%) se encontraban asintomáticos en el momento de iniciar el estudio.

Entre los síntomas respiratorios, el más frecuente fue la hemoptisis (9 pacientes, 10%).

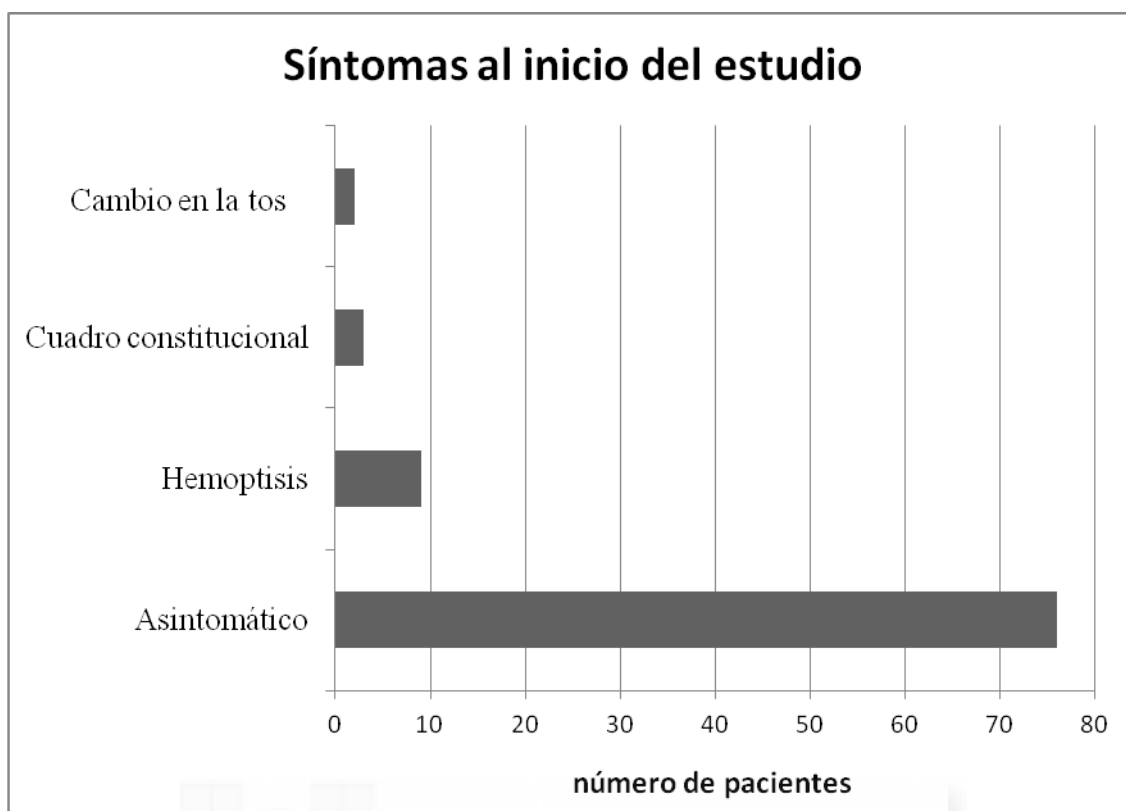
Sólo en uno de ellos la hemoptisis se relacionó con la presencia del nódulo (tamaño inicial de 17 milímetros) y del diagnóstico final fue de causa tumoral (un carcinoma epidermoide de pulmón).

En los ocho restantes la presencia de hemoptisis se debió a sobreinfección de bronquiectasias (3 pacientes) e infección respiratoria en paciente con EPOC (5 pacientes). En ninguno de ellos la causa final del nódulo fue tumoral.

Tres pacientes (3%) presentaban síndrome constitucional. Sólo en uno se confirmó la neoplasia como causa probable de la clínica (paciente con nódulo de 3 milímetros con diagnóstico final de adenocarcinoma bronquial). En otro, el diagnóstico final del nódulo (con un tamaño de 12 milímetros) fue de tuberculoma, y en el otro paciente (con nódulo de 16 milímetros de tamaño), a pesar de tener un diagnóstico radiológico inicial de sospechoso de malignidad, no se confirmó una causa tumoral, presentando además en la TC probables secuelas pulmonares de tuberculosis.

En dos pacientes (2%) el hallazgo casual del nódulo fue durante el estudio de tos crónica. Uno de ellos, de 12 milímetros de tamaño, correspondió a una metástasis de carcinoma de colon y el otro, de 8 milímetros, se confirmó su naturaleza benigna tras seguimiento radiológico.

En el siguiente gráfico se distribuyen los pacientes según la sintomatología que presentaban al inicio del estudio.

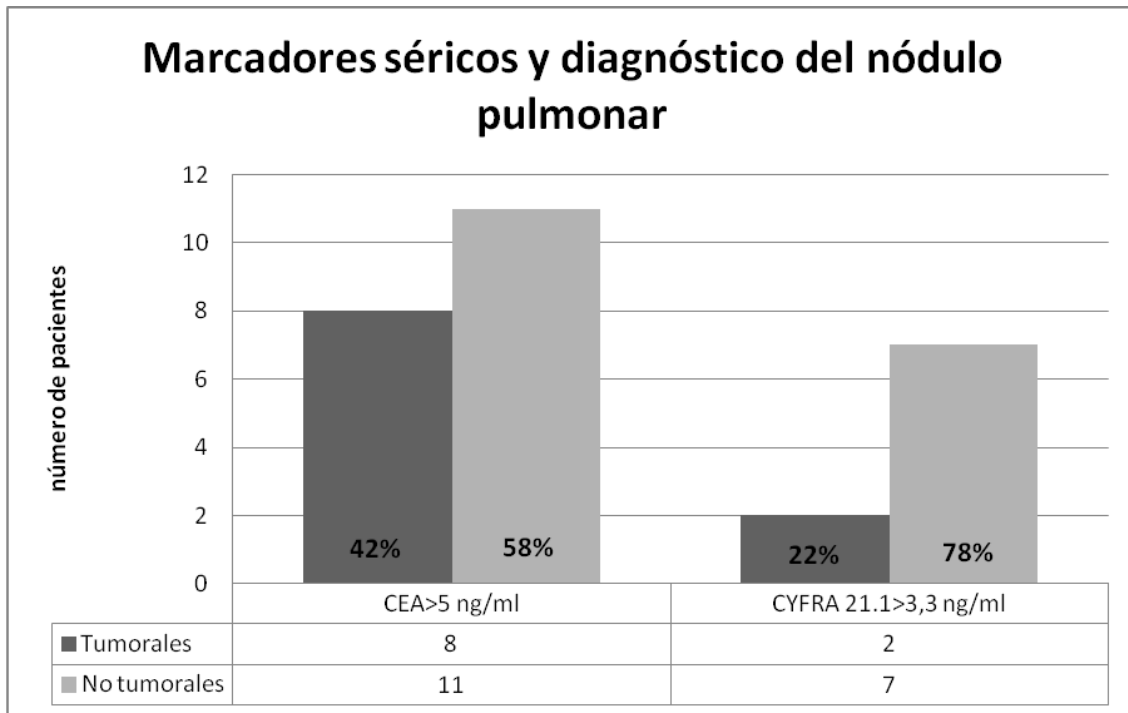


4.2.10 MARCADORES SÉRICOS

El valor medio del antígeno carcinoembrionario (CEA) al diagnóstico fue 2,7 (IC 95%, 1,6 a 4,7) ng/ml y el del CYFRA 21.1 fue 1,7 (IC95%, 1,3 a 2,5) ng/ml.

Diecinueve pacientes tenían un valor de CEA por encima de 5 ng/ml (punto de corte del laboratorio). Ocho (42%) fueron diagnosticados de nódulo tumoral (3 adenocarcinomas, 2 carcinomas de célula grande y 3 carcinomas epidermoides).

Nueve pacientes tenían un valor de CYFRA 21.1 por encima de 3,3 ng/ml (punto de corte del laboratorio). Sólo dos (22%) fueron nódulos tumorales (1 carcinoma de célula grande y 1 carcinoma epidermoide). Ver gráfico siguiente.



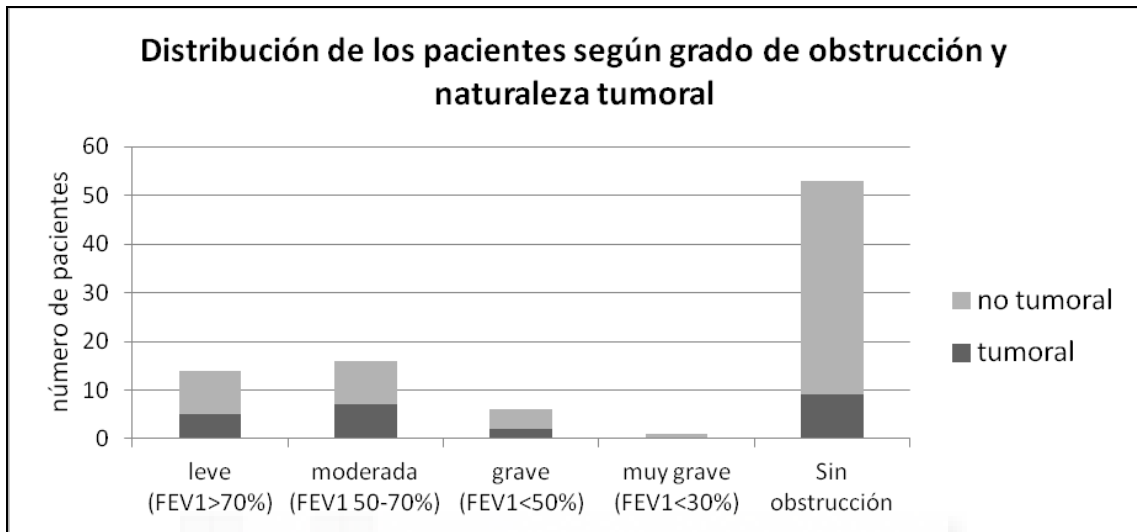
4.2.11. PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

Todos los pacientes cuentan con al menos una espirometría al inicio del estudio. Treinta y siete pacientes (41%) presentaban obstrucción en la espirometría (treinta y seis pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y uno de asma bronquial). El resto presentaba una curva flujo volumen con parámetros no obstructivos.

En los siguientes gráficos se muestra la distribución de pacientes según grado de obstrucción funcional y naturaleza tumoral.

	Tumoral	No tumoral
Obstrucción	14	23
Sin obstrucción	9	44

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de obstrucción funcional y el diagnóstico tumoral del nódulo ($p = 0,026$). Un 61% de los nódulos tumorales presentaban obstrucción frente a un 34% de los no tumorales.



4.2.12 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

TIPO DE INDICACIÓN DEL ESTUDIO

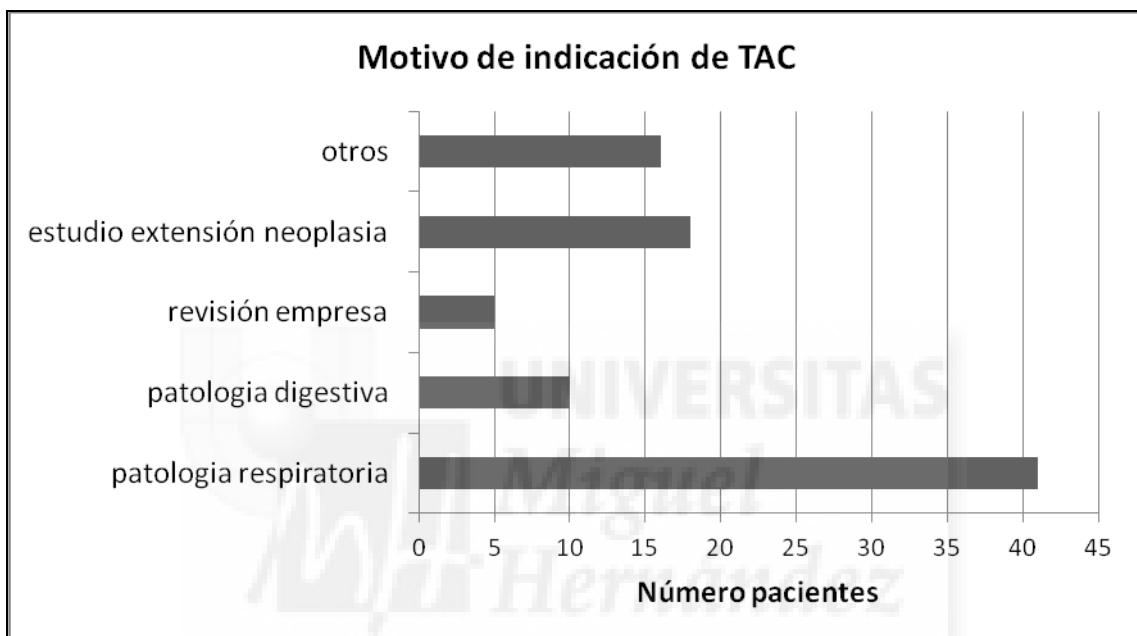
Todos los pacientes fueron diagnosticados de nódulo pulmonar al inicio del estudio mediante TC.

Cincuenta y un pacientes (57%) contaban con tomografía computerizada de tórax de alta resolución (conocida como TACAR) y 39 pacientes (43%) con tomografía de tórax/abdomen con/sin contraste.

Las causas por las que se indicó la realización de la tomografía de tórax fueron: respiratoria en 41 pacientes (46%), estudios de extensión de neoplasia en otra localización en 18 pacientes (20%) y patología digestiva en 10 pacientes (11%).

En los restantes casos el motivo de indicación de la TAC fue variado, incluyendo radiografías de tórax patológicas en revisiones de empresa, estudio de síndrome constitucional por parte de Medicina Interna, estudios por parte de ORL por disfunción de cuerdas vocales y de Neurología por enfermedades neuromusculares.

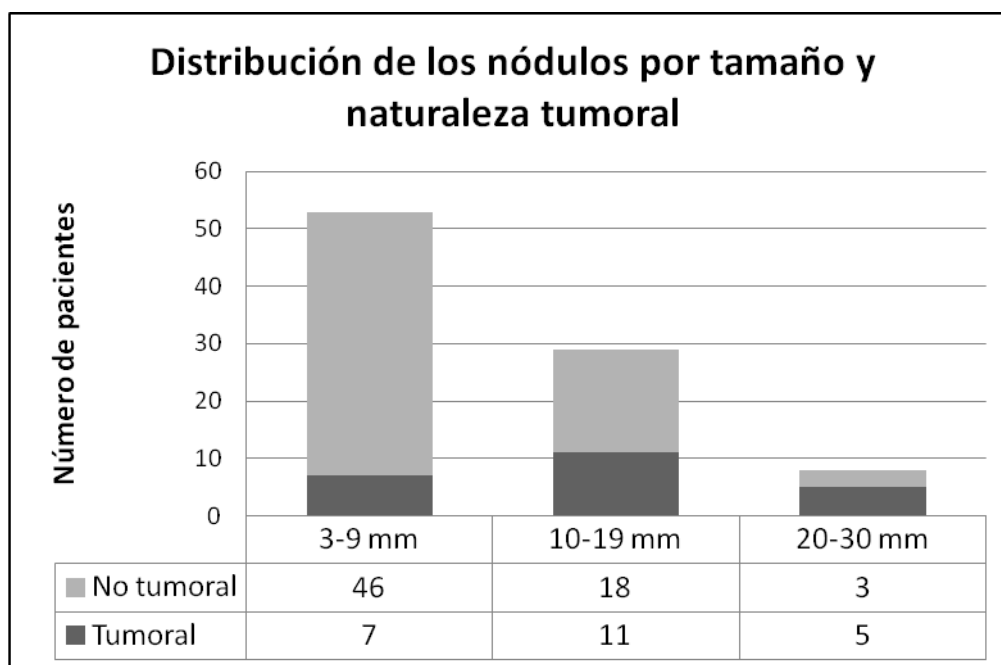
El siguiente gráfico muestra la justificación del estudio radiológico en nuestra serie de pacientes.



TAMAÑO DEL NÓDULO

La mediana de tamaño de los nódulos al diagnóstico fue de 7 (IC 95%, 5 a 12) milímetros.

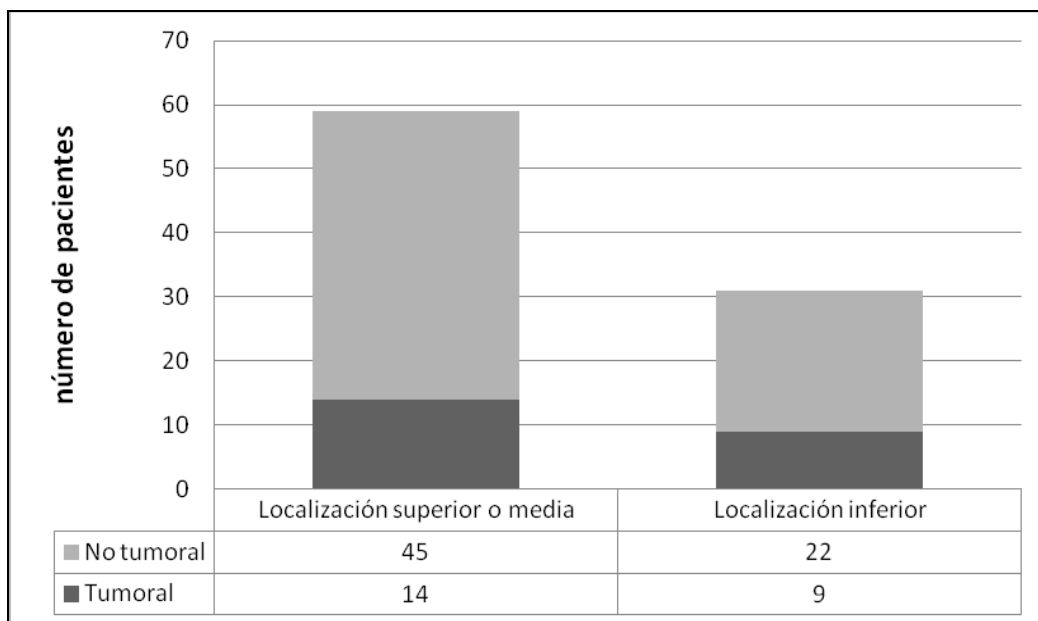
El siguiente gráfico muestra la distribución de los nódulos pulmonares dividida en tres grupos por tamaño y naturaleza tumoral.



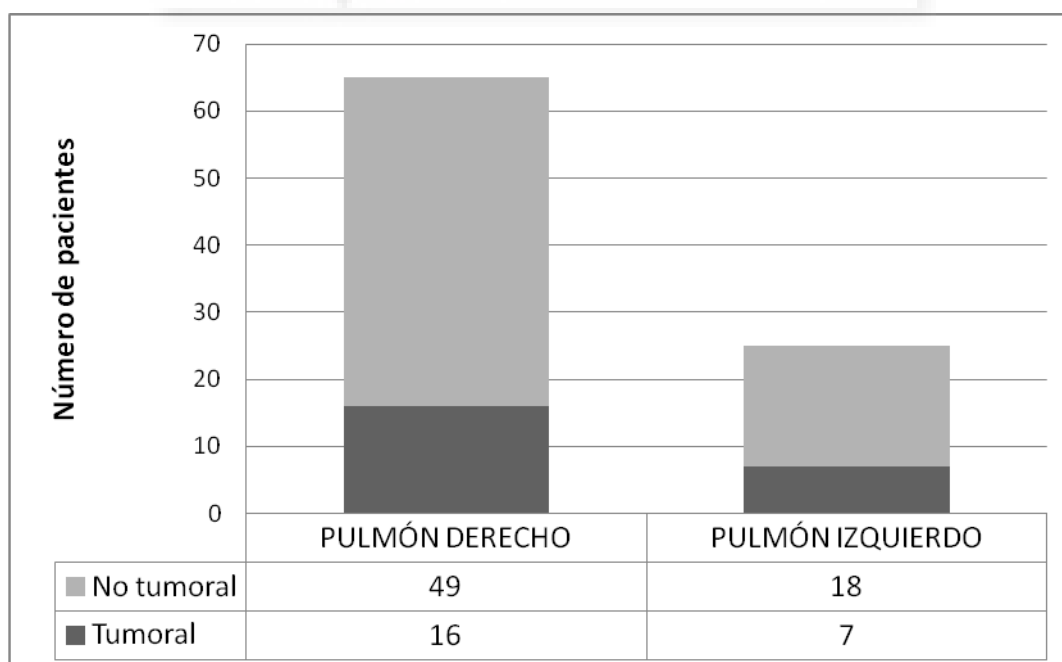
En el gráfico se observa que 53 nódulos (59%) tenían un tamaño inferior al centímetro. En el grupo de nódulos con tamaño comprendido entre los 3-9 mm, 7 de 53 nódulos fueron diagnosticados de tumorales (13%); entre los nódulos con tamaño entre 10-19 mm, 11 de 29 nódulos fueron tumorales (38%) y en el grupo de 20-30 mm, 5 de 8 nódulos (62%).

LOCALIZACIÓN

En los siguientes gráficos se muestra la distribución de nódulos según localización superior/inferior, en pulmón derecho o izquierdo y luego según lóbulos pulmonares.

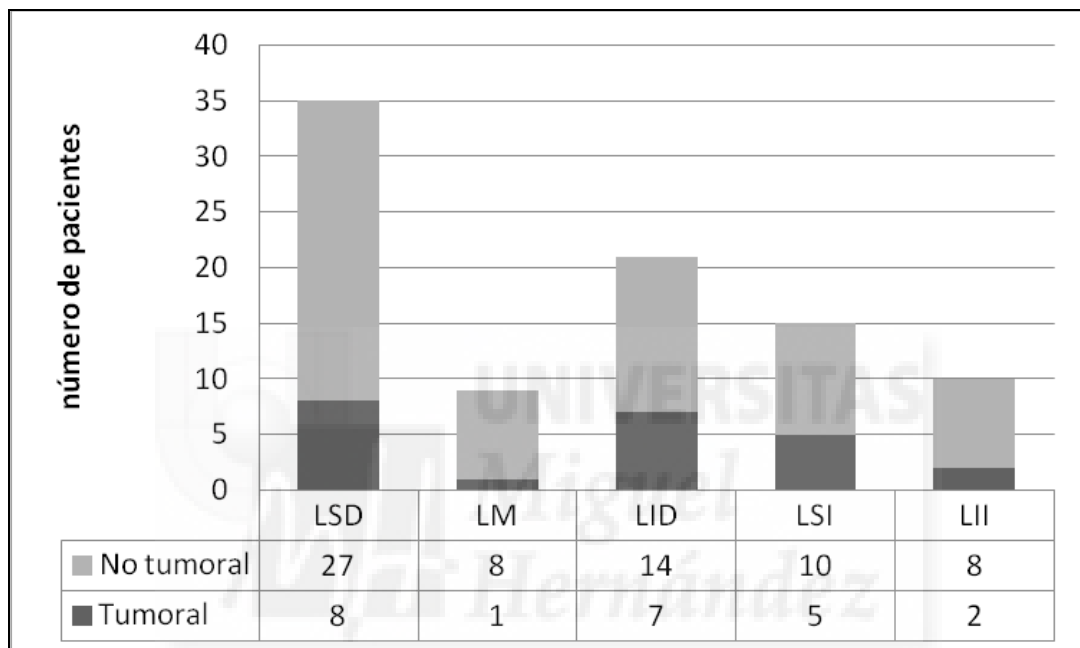


Cincuenta y nueve nódulos estaban localizados en lóbulos superior y medio (14 tumorales, 24%) y 31 nódulos en lóbulos inferiores (9 tumorales, 29%). En nuestra serie de pacientes, no encontramos asociación estadísticamente significativa entre la localización del nódulo en lóbulos superiores y medio/inferiores y el diagnóstico final del nódulo como tumoral ($p = 0,58$).



Sesenta y cinco nódulos (72%) estaban localizados en el pulmón derecho (16 tumorales, 25%) y 25 (18%) en el pulmón izquierdo (7 tumorales, 28%). No se encontró tampoco asociación estadísticamente significativa entre la localización derecha/izquierda y el diagnóstico tumoral del nódulo ($p=0,74$).

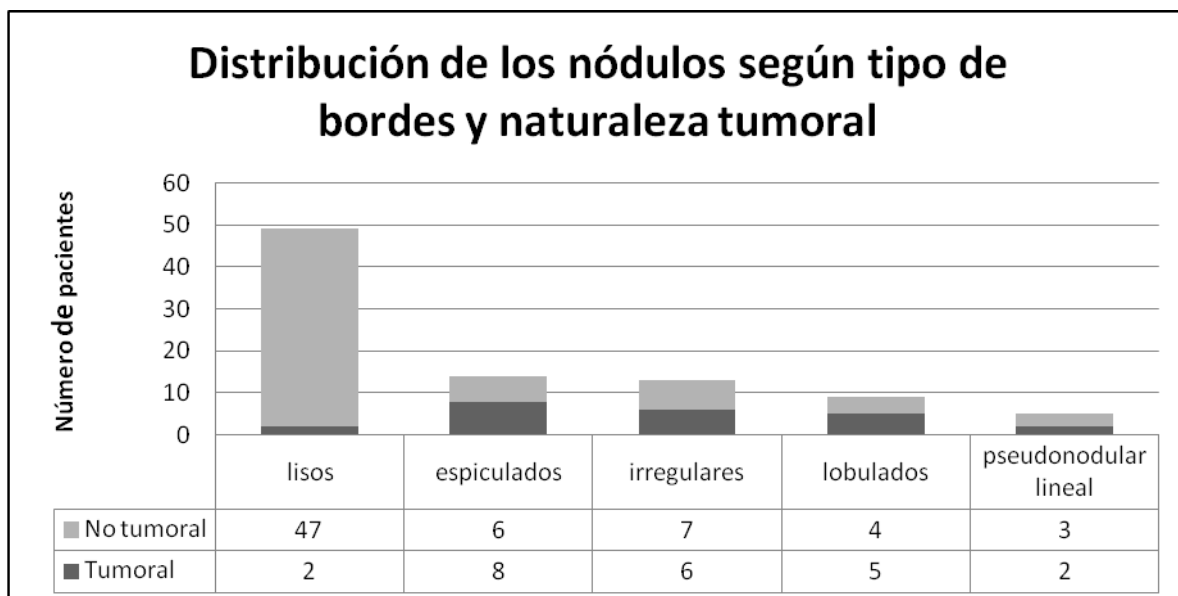
Treinta y cinco nódulos (39%) se localizaban en lóbulo superior derecho (8 con diagnóstico tumoral del nódulo).



LSD: lóbulo superior derecho. LM: lóbulo medio. LID. Lóbulo inferior derecho. LSI: lóbulo superior izquierdo. LII: lóbulo inferior izquierdo.

CARACTERÍSTICAS DE LOS BORDES

Cuarenta y nueve nódulos pulmonares (54%) tenían bordes lisos, 14 nódulos (16%) bordes espiculados, 13 nódulos (14%) bordes irregulares, 9 nódulos (10%) bordes lobulados y 5 nódulos (6%) definidos con borde “pseudonodular lineal”.



En el gráfico anterior se puede observar como el 96% de los nódulos con bordes lisos fueron finalmente de causa no tumoral. Los nódulos con signos radiológicos de malignidad (irregularidad, espiculación o lobulación) representaban indistintamente nódulos tumorales y no tumorales.

Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre tener bordes lisos y el diagnóstico no tumoral del nódulo ($p < 0,05$).

	No tumoral	Tumoral
Bordes lisos	47	2
Sin bordes lisos	20	21
Total	67	23

CALCIFICACIÓN

Once pacientes (21%) presentaban calcio en el interior del nódulo y sólo uno de ellos fue confirmado como de causa tumoral.

Dividiendo los nódulos según patrones radiológicos de calcificación:

Dos presentaban calcificación a nivel central: uno de ellos diagnosticado de benigno sin confirmación anatomopatológica y el otro de adenocarcinoma pulmonar.

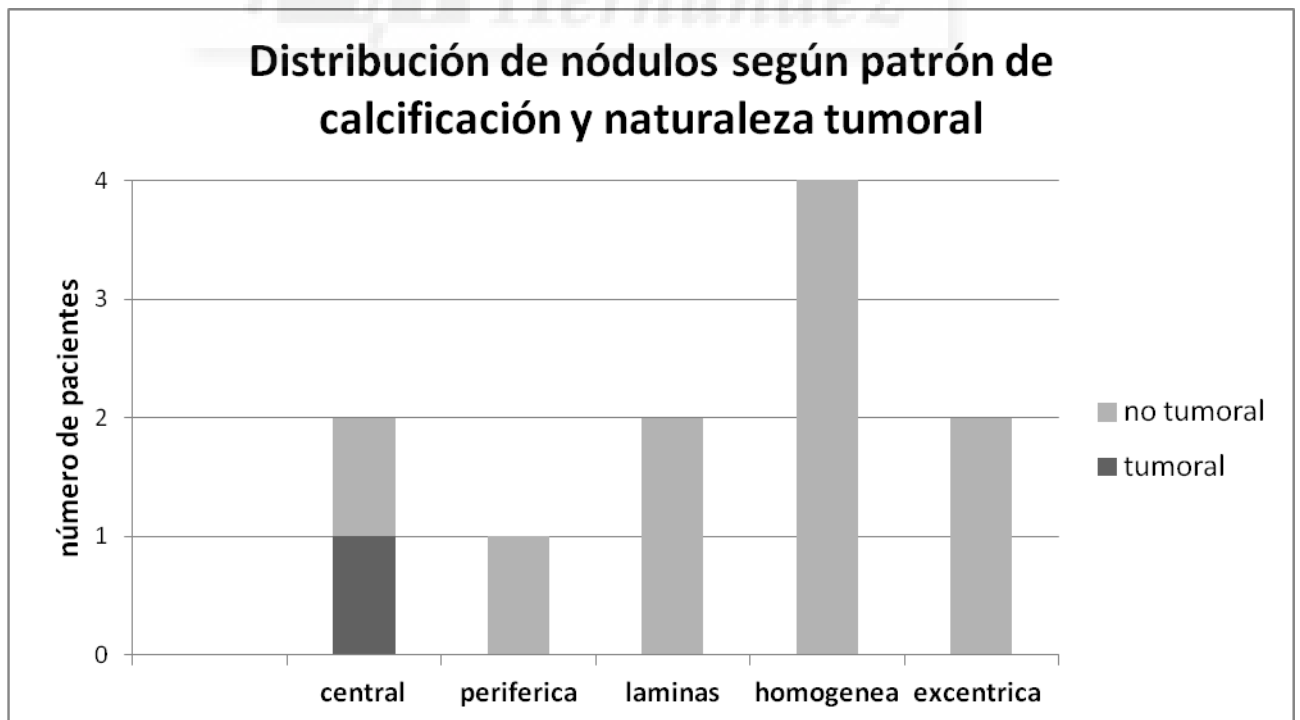
Dos con patrón en “láminas”: uno fue diagnosticado de tuberculoma y el otro de benigno sin confirmación anatomopatológica.

Cuatro con calcificación homogénea: todos ellos fueron catalogados como benignos tras seguimiento radiológico.

Dos con calcificación excéntrica: a pesar de ser sospechosos de malignidad a nivel radiológico, se comportaron como benignos por no presentar cambios durante el seguimiento.

Finalmente, el nódulo con calcificación periférica fue diagnosticado por punción transtorácica de tuberculoma.

En el siguiente gráfico podemos observar la distribución de los nódulos en función de su patrón de calcificación y la naturaleza tumoral del nódulo.



CAVITACIÓN

Tres nódulos (3%) presentaban cavitación en el momento del diagnóstico; dos de ellos tenían la pared gruesa e irregular como característica adicional y fueron confirmados como neoplasias pulmonares finalmente: un carcinoma de célula grande y otro epidermoide.

El restante presentaba una cavitación de tipo focal y el diagnóstico final fue de benigno sin diagnóstico histológico por no presentar cambios durante el seguimiento radiológico.

ATENUACIÓN

Ochenta y cuatro nódulos (93%) a nivel radiológico presentaban atenuación sólida y seis (7%) atenuación subsólida.

De los nódulos subsólidos: cuatro tenían patrón típico en vidrio deslustrado y los otros dos parcialmente sólidos.

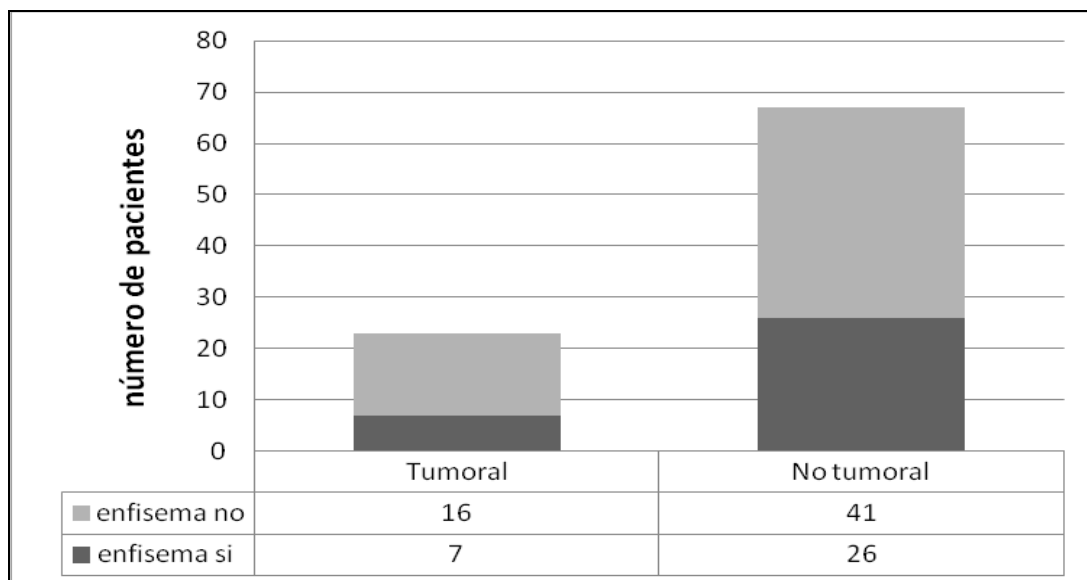
Todos los nódulos con patrón en vidrio deslustrado fueron catalogados por el radiólogo como probable “hiperplasia adenomatosa atípica” o “adenocarcinoma in situ”.

Tras seguimiento radiológico durante al menos 3 años, no presentaron cambio alguno ninguno de los nódulos subsólidos, y finalmente fueron catalogados como benignos.

OTROS HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Como hallazgos adicionales destacables en la TC de tórax:

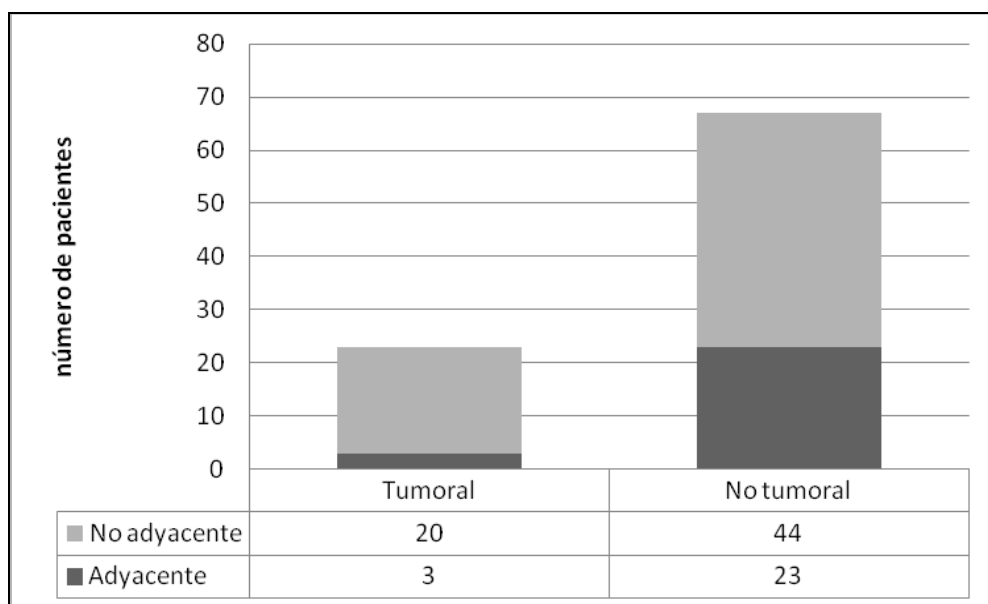
En treinta y tres pacientes (37%) se observó enfisema radiológico.



No encontramos asociación estadísticamente significativa entre tener enfisema y el diagnóstico tumoral del nódulo ($p=0,47$).

En un 46% de los estudios iniciales se observaron también engrosamiento pleural, cicatrices, bronquiectasias y adenopatías entre otros.

Veintiseis (29%) nódulos se encontraban adyacentes a pleura/cisura. La asociación entre encontrarse adyacente el nódulo a cisura/septo y el diagnóstico no tumoral rozaba la significación estadística ($p=0,052$).



Sólo un nódulo presentó el signo del halo en nuestra serie.

4.2.13. PRUEBAS REALIZADAS

Tomografía por emisión de positrones combinada con TC (PET-TC)

En **TIEMPO 0** (diagnóstico de nódulo), se realizó PET-TC en 36 pacientes.

La prueba fue positiva ($SUV \geq 2,5$) en 15 nódulos.

De naturaleza tumoral: 12 nódulos.

Tres pacientes diagnosticados de adenocarcinoma pulmonar.

Tres pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide pulmonar.

Un adenoescamoso, dos carcinomas de célula grande, un indiferenciado de célula no pequeña, un tumor carcinoide y una metástasis de adenocarcinoma de colon.

De naturaleza no tumoral: 3 nódulos.

Un tuberculoma y dos nódulos catalogados como benignos tras seguimiento radiológico.

La prueba fue negativa ($SUV < 2,5$) en 21 nódulos:

Sólo en dos casos, el nódulo fue confirmado como tumoral: un adenocarcinoma pulmonar y un epidermoide.

En **TIEMPO 1** (segundo control radiológico), se realizó la prueba en 6 pacientes:

Positiva: 3 nódulos

Un nódulo creció de 6 a 12 milímetros con resultado de PET-TC de SUV igual a 6, se realizó cirugía (segmentectomía) con diagnóstico de metástasis de carcinoma escamoso de hipofaringe.

Un nódulo creció de 7 a 10 milímetros, con resultado de PET-TAC de SUV igual a 9 con diagnóstico por punción transtorácica de adenocarcinoma pulmonar. El paciente era inoperable y no era candidato a quimioterapia, por lo que fue tratado mediante ablación con radiofrecuencia y falleció debido a un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda refractaria.

Otro nódulo de 23 milímetros con PET-TC positivo fue diagnosticado de adenocarcinoma.

Negativa: 3 nódulos.

Se realizó PET-TAC en un nódulo que creció de 9 a 11 milímetros en tiempo 1 con SUV igual a 0. Dicho nódulo fue seguido evolutivamente y no presentó cambios, por lo que se clasificó como benigno sin diagnóstico histológico.

Un nódulo con resultado negativo medía 12 milímetros, al cual ya se le realizó previamente la prueba (Tiempo 0 y valor de SUV igual a 3,9) pero se decidió seguimiento tras pasar por comité de tórax. El nódulo de atenuación en vidrio deslustrado y catalogado por radiólogo como “hiperplasia adenomatosa atípica/adenocarcinoma in situ” no presentó cambios a nivel radiológico en 3 años. Así mismo se le realizó otro PET-TAC en tiempo 3 con resultado nuevamente negativo.

A otro nódulo se le realizó PET-TAC a pesar de un tamaño de 5 milímetros siendo la prueba negativa y el nódulo no presentó cambios en el seguimiento.

En **TIEMPO 2**, se realizaron tres pruebas PET-TC:

Positiva: 1 nódulo

El nódulo había crecido de 6 a 10 milímetros con SUV igual a 3, siendo diagnosticado finalmente de carcinoma microcítico de pulmón.

Negativa: 2 nódulos

Un nódulo que creció de 3 a 7 milímetros con SUV igual a 2, con diagnóstico final por punción transtorácica de adenocarcinoma pulmonar.

El otro nódulo creció de 5 a 8 milímetros con resultado negativo en la prueba y tras seguimiento radiológico fue catalogado como benigno sin diagnóstico histológico.

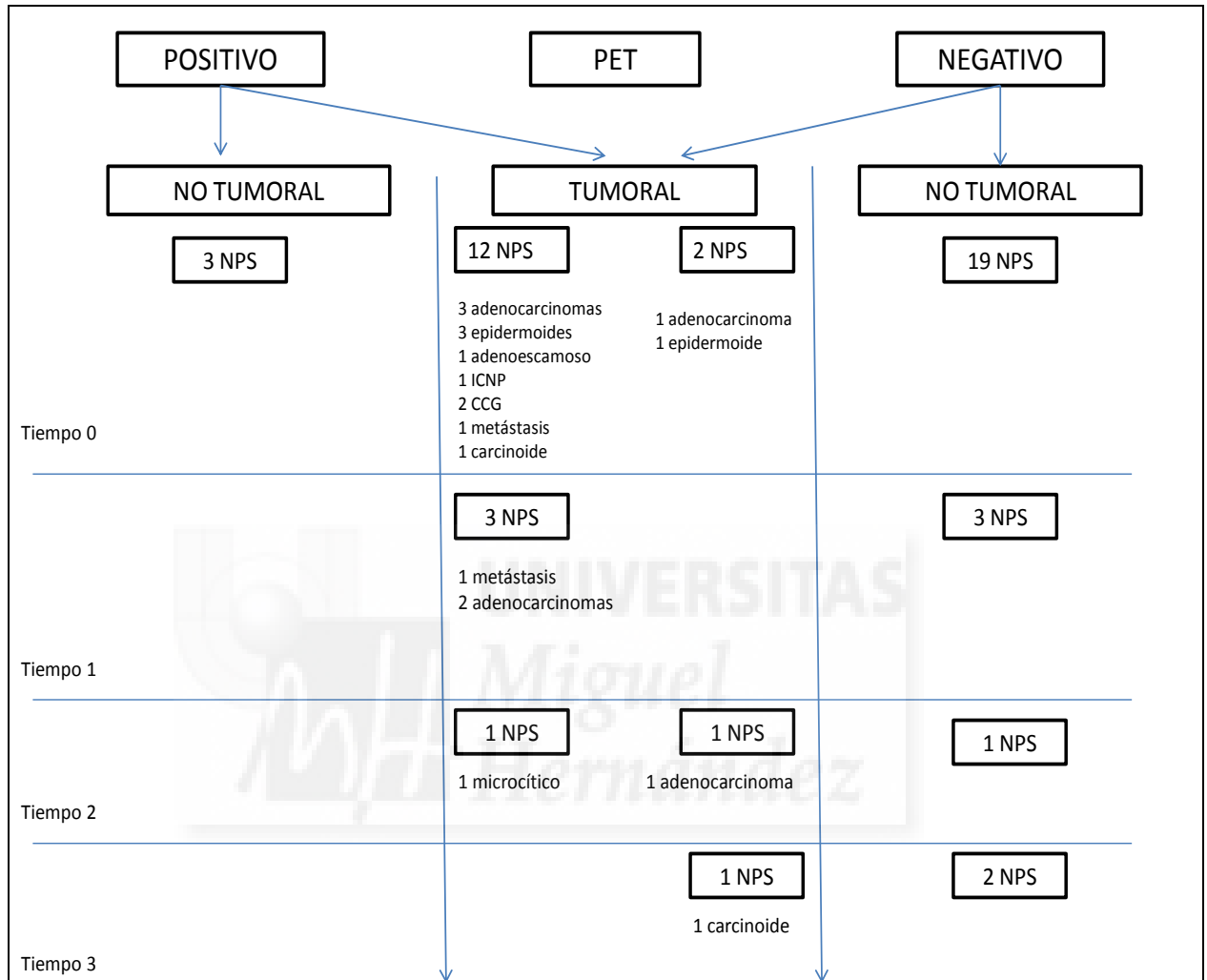
En **TIEMPO 3**, se realizaron tres pruebas todas negativas.

Un nódulo creció de 7 a 9 milímetros, a pesar de resultar negativa la PET-TC, el paciente fue sometido a cirugía del nódulo con resultado de tumor carcinoide.

Los otros dos fueron benignos tras realizar seguimiento.

La prueba PET-TAC para el diagnóstico de malignidad en nuestra serie (en los nódulos que tenían la prueba realizada en el tiempo 0) tuvo una sensibilidad del 86%, especificidad del 86%, un valor predictivo positivo del 80% y un valor predictivo negativo del 90%.

A continuación se muestra un esquema representativo de los PET realizados.



NPS: nódulo pulmonar solitario

ICNP: célula no pequeña

CCP: carcinoma de célula grande

BRONCOSCOPIA

Se realizó Broncoscopia a 21 pacientes.

Sólo en un caso fue diagnóstica. El nódulo medía 20 milímetros y tras la toma de biopsias transbronquiales el diagnóstico final fue de carcinoma de célula grande.

De las 20 broncoscopias que no fueron diagnósticas para el nódulo:

Siete broncoscopias fueron realizadas por hemoptisis. En ninguna de ellas se tomaron muestras de biopsia bronquial o transbronquial. Sólo en un caso el diagnóstico final del nódulo que medía 17 mm fue tumoral (carcinoma epidermoide).

Dos broncoscopias fueron realizadas por clínica infecciosa para toma de muestras microbiológicas. El nódulo no fue visualizado por fluoroscopia en ninguna, por lo que no se realizaron biopsias transbronquiales. Un nódulo fue diagnosticado finalmente de carcinoma de célula grande y el otro de hiperplasia nodular linfoide.

En los 11 restantes (todos ellos asintomáticos):

Se realizaron biopsias transbronquiales en 5 pacientes con resultado negativo para malignidad, con el diagnóstico final de: 1 carcinoma de célula grande, 2 adenocarcinomas, 1 tuberculoma y 1 benigno sin diagnóstico anatomopatológico.

En los otros 6 nódulos no se realizaron biopsias transbronquiales por no visualizarse con fluoroscopia; el diagnóstico final fue: 2 carcinoides, 1 adenoescamoso, 1 carcinoma epidermoide, 1 metástasis y 1 adenocarcinoma pulmonar.

No se registraron complicaciones tras la prueba en ningún paciente.

PUNCIÓN TRANSTORÁCICA GUIADA POR TAC

Se realizó punción transtorácica de nódulo en 26 pacientes:

- Diagnóstica en 14 (1 tuberculoma y 13 nódulos tumorales).
- No diagnóstica en 12 casos con diagnóstico final de :
 - o 5 nódulos malignos confirmados por cirugía.
 - o 4 nódulos benignos tras seguimiento radiológico
 - o 1 nódulo que desapareció en controles.
 - o 1 tuberculoma diagnosticado por cirugía.
 - o 1 tumor carcinoide.

Se produjeron 8 complicaciones (31%): 6 neumotórax (23%) y 2 hemorragias perilesionales (8%). De los 6 neumotórax, sólo 2 precisaron drenaje torácico, el resto fue tratado con oxígeno y reposo y la evolución fue satisfactoria.

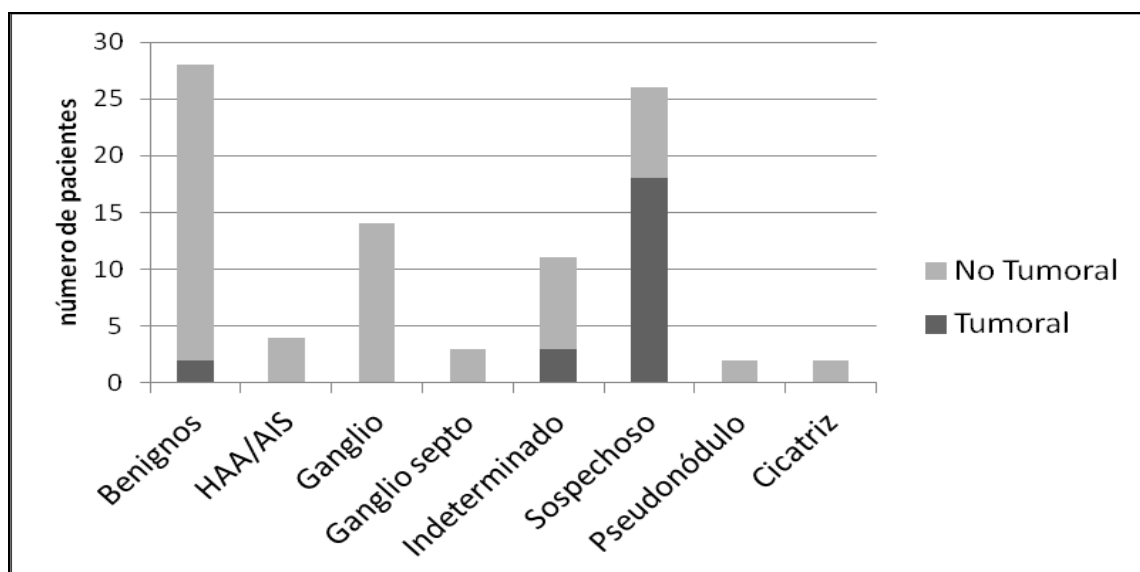
4.2.14. DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Atendiendo al juicio del radiólogo, el nódulo fue etiquetado como aparece en la siguiente tabla:

Diagnóstico radiológico	n	%
Benigno	28	31
Sospechoso	26	30
Ganglio	14	16
Indeterminado	11	12
HAA/AIS	4	4
Ganglio septo	3	3
Pseudonódulo	2	2
Cicatriz	2	2
Total	90	100

En el siguiente gráfico se puede ver la distribución de los nódulos en función del diagnóstico radiológico y su naturaleza final (tumoral o no).



Veintiocho nódulos (31%) fueron catalogados por el radiólogo como **benignos no clasificables**; sólo dos de ellos (7%) acabaron siendo tumorales: un carcinoma microcítico de pulmón y un tumor carcinoide.

Veintiséis nódulos (28%) tenían aspecto **sospechoso para malignidad**:

- Dieciocho (69%) fueron confirmados como tumorales: dieciséis neoplasias pulmonares (diagnosticadas 10 por punción transtorácica, 4 por cirugía, 1 por biopsia bronquial y otro por punción ganglionar) y las dos metástasis (diagnosticada 1 por punción y otra por cirugía).
- Seis (23%) fueron clasificados como benignos tras seguimiento radiológico.
- 1 (4%) desapareció en el seguimiento.
- 1 (4%) fue diagnosticado de hiperplasia nodular linfoide (por cirugía).

Once nódulos (12%) fueron clasificados como **indeterminado** según el radiólogo; de ellos seis fueron benignos tras seguimiento, uno desapareció, uno fue diagnosticado de

tuberculoma y tres se trataban de tumores: dos adenocarcinomas bronquiales y un tumor carcinoide.

El resto de nódulos que se observan en el gráfico ninguno de ellos presentó comportamiento maligno durante el seguimiento radiológico.

DIAGNÓSTICO FINAL

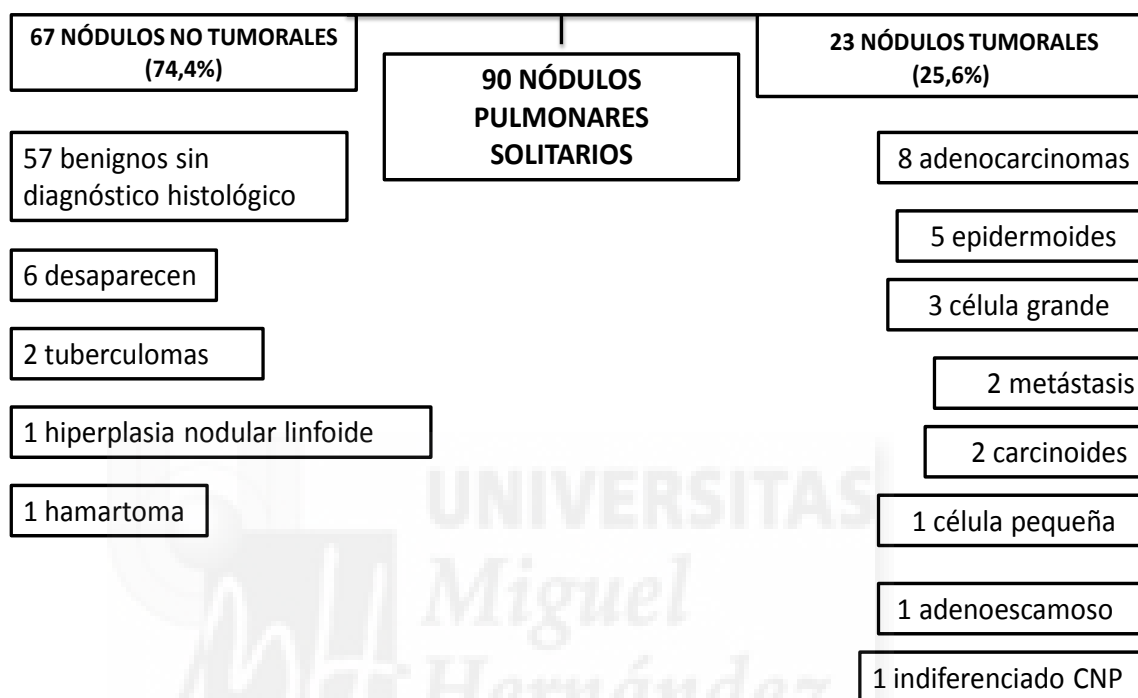
El método diagnóstico utilizado para el estudio de nuestra serie de nódulos se observa en la siguiente tabla.

Método diagnóstico	n	%	Tumoral	No tumoral
Sin confirmación histológica	64	71	0	64
Punción transtorácica	14	16	13	1
Cirugía	10	11	8	2
Biopsia transbronquial	1	1	1	0
Punción ganglionar	1	1	1	0
Total	90	100	23	67

Los dos nódulos no tumorales diagnosticados por cirugía fueron un tuberculoma y una hiperplasia nodular linfoide.

A continuación se presenta un esquema representativo del diagnóstico final de los 90 nódulos pulmonares estudiados.

DIAGNÓSTICO FINAL DEL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO EN NUESTRA SERIE



CNP: célula no pequeña.

Nódulos no tumorales (benignos): 67

Benignos sin diagnóstico anatomopatológico: 57 nódulos

Los pacientes con nódulo catalogado como benigno, tras realizar seguimiento radiológico según las normativas, tenían una mediana de edad de 59 (IC95%, 52 a 69) años, un tamaño del nódulo de 6 (IC95%, 4 a 10) milímetros y un tiempo de seguimiento de 24 (IC95%, 17 a 27) meses.

En 4 pacientes el diagnóstico de nódulo benigno fue realizado con el primer TC (tiempo de seguimiento 0 meses) porque el nódulo tenía características radiológicas de benignidad y el paciente no tenía factores de riesgo como para precisar nuevos controles. Los pacientes se encontraban vivos durante el seguimiento clínico más de 3 años.

Cuarenta y un pacientes (72%) eran varones.

Cuarenta y siete (82,5%) eran o habían sido fumadores.

Siete nódulos presentaban calcificación (tres homogénea, uno central, uno en láminas y dos excéntrica).

Respecto a los bordes, cuarenta y dos nódulos tenían bordes lisos, dos patrón pseudonodular lineal, tres irregulares, cuatro lobulados y seis espiculados.

Cincuenta y uno de esos nódulos (89%) tenían atenuación sólida en el estudio radiológico.

Siete pacientes fallecieron durante el seguimiento por otros motivos.

Desaparecen durante el seguimiento: 6 nódulos

Seis nódulos desaparecieron durante el seguimiento radiológico con una mediana de tiempo de seguimiento de 12 (IC95%, 4 a 18) meses.

Los pacientes eran cuatro varones y dos mujeres, todos ellos fumadores, con una mediana de edad de 56 (IC95%, 51 a 62) años y una mediana de tamaño al diagnóstico de 7,5 (IC95%, 4,5 a 10,7) milímetros.

Dos de ellos fallecieron por causa neoplásica no relacionada con el nódulo; uno por linfoma y otro por cáncer laríngeo.

Tuberculomas: 2 nódulos

Uno de los pacientes era un hombre de 53 años, fumador activo, con test de intradermorreacción positivo (20 milímetros de induración) que tenía un nódulo de 19 milímetros de diámetro, con bordes irregulares y calcificación “en láminas”. Se le realizó PET siendo el resultado positivo (SUV=5,7), por lo que se procedió a realizar punción transtorácica del nódulo; a pesar de ser el resultado negativo para malignidad se decidió por la positividad del PET realizar cirugía obteniéndose el resultado histológico de tuberculoma.

El otro tuberculoma se diagnosticó en otro hombre de 27 años, ex fumador, cuyo nódulo media 12 milímetros, tenía bordes espiculados y calcificación periférica. Debido a la sospecha de malignidad radiológica se decidió realizar punción transtorácica obteniéndose el diagnóstico específico.

Ambos recibieron tratamiento específico frente a micobacterium tuberculosis, presentando buena evolución clínico-radiológica y están vivos a fecha final del estudio.

Hiperplasia nodular linfoide: 1 nódulo

Diagnosticado por cirugía (resección en cuña) en una mujer de 45 años sin hábitos tóxicos. Se trataba de un nódulo sólido de 29 milímetros de diámetro con bordes irregulares y sospechoso de malignidad según informe radiológico en segmento 2 derecho pulmonar.

Hamartoma: 1 nódulo

Fue seguido durante 31 meses sin presentar cambio alguno, presentaba densidad grasa en la TC, tenía 7 milímetros de diámetro y atenuación sólida sin presentar calcificación alguna.

Nódulos tumorales (malignos): 23

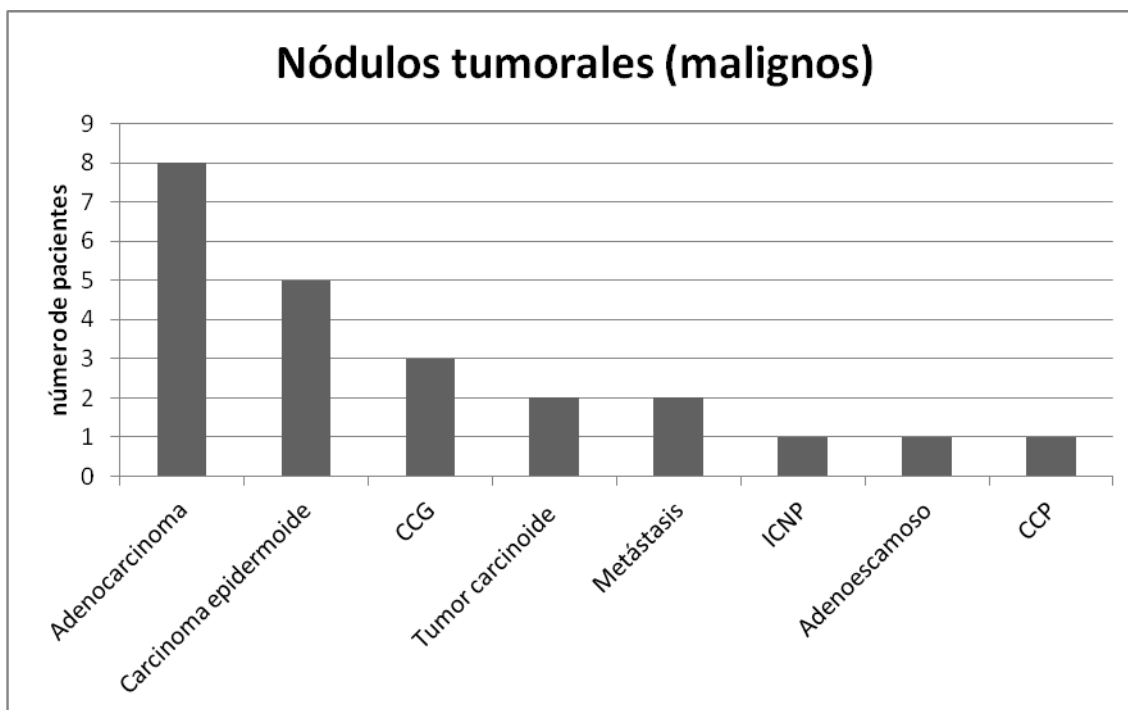
Dieciséis hombres (70%) y 7 mujeres (30%).

Veinte pacientes (87%) eran fumadores o ex fumadores.

La mediana de edad de los nódulos fue de 66 (61,72) años.

La mediana de tamaño de los nódulos fue de 13 (7,19) milímetros.

La clasificación de los nódulos según histología puede observarse en el siguiente gráfico.



CCG: carcinoma de célula grande

CCP: carcinoma de célula pequeña.

ICNP: Indiferenciado de célula no pequeña.

El subtipo anatomopatológico más frecuentemente diagnosticado de neoplasia pulmonar fue el adenocarcinoma (8 nódulos) seguido del carcinoma epidermoide (5 nódulos).

A 20 de estos nódulos se les realizó un PET-TC siendo la prueba positiva en 16 y negativa en 4.

Todos presentaban atenuación sólida y sólo uno tenía una calcificación central. Dos de ellos tenían cavitación de pared gruesa e irregular.

Como hemos señalado anteriormente, trece nódulos fueron diagnosticados por punción transtorácica, ocho por cirugía, uno por biopsia bronquial y uno por punción de una adenopatía supraclavicular.

Diez de los pacientes con nódulo tumoral (43,5%) fallecieron durante el período del estudio.

Subtipos:

Adenocarcinomas pulmonares: 8 nódulos

Los pacientes con este diagnóstico eran seis varones y dos mujeres.

Seis de ellos con hábito tabáquico conocido (así mismo diagnosticados de EPOC).

Cinco tenían antecedentes neoplásicos a nivel personal.

Tres estaban localizados en lóbulos superiores.

En seis de ellos el diagnóstico se realizó por punción transtorácica y por cirugía en dos.

El tratamiento de los nódulos fue:

Cirugía: cinco pacientes fueron sometidos a cirugía únicamente. De ellos sólo uno falleció (por sepsis abdominal).

Cirugía con quimio-radioterapia: un paciente que finalmente falleció.

Radioterapia: un paciente que era inoperable y que se encuentra vivo.

Ablación por radiofrecuencia: por tratarse de un nódulo en un paciente inoperable y que no era candidato para quimioterapia. Falleció por un cuadro de Insuficiencia respiratoria grave en paciente EPOC.

Carcinomas epidermoides: 5 nódulos

En total, tres varones y dos mujeres, todos ellos con hábito tabáquico, tres diagnosticados de EPOC, tres con antecedentes de neoplasia personal y uno con neoplasia pulmonar en la familia.

Cuatro estaban localizados en lóbulos superiores.

Dos fueron diagnosticados por punción transtorácica y tres por cirugía.

El tratamiento para los nódulos fue:

Cirugía: 3 pacientes

Cirugía y Quimioterapia 1 paciente.

Quimioterapia-radioterapia: 1 paciente

Todos menos el último paciente se encuentran vivos a fecha de finalización del presente estudio.

Carcinoma de célula grande: 3 nódulos

Uno de ellos se extirpó quirúrgicamente tras ser diagnosticado por punción transtorácica sin presentar recaída.

Los dos restantes recibieron: uno tratamiento con quimioradioterapia (diagnóstico por biopsia transbronquial) y el otro segmentectomía por videotoracoscopia y posteriormente quimioterapia. Ambos fallecieron por progresión tumoral.

Adenoescamoso: 1 nódulo

Este paciente tras la cirugía del nódulo recibió tratamiento con radioterapia y no ha presentado recaída al revisar evolución.

Carcinoma microcítico: 1 nódulo

El paciente falleció a los pocos meses tras el diagnóstico por punción.

Carcinoma indiferenciado de célula no pequeña: 1 nódulo

El paciente se negó a tratamiento con quimioterapia y falleció meses después del diagnóstico.

Tumores carcinoides 2 nódulos

Los dos nódulos se presentaron en mujeres.

Uno de ellos medía 6,7 milímetros al inicio, de localización en lóbulo superior derecho, presentaba bordes lobulados y tras realizar seguimiento se observó crecimiento a 9 milímetros. Debido a presentar antecedentes familiares de neoplasia y ser ex fumadora, se decidió realizar cirugía (videotoracoscopia y segmentectomía) con diagnóstico histológico de tumor carcinoide. A fecha final del estudio se encuentra viva.

El otro tumor carcinoide medía 13 milímetros, se localizaba en lóbulo medio y a pesar de presentar bordes lisos y aspecto de benignidad se decidió realizar PET-TC con resultado positivo (SUV igual a 6). Tras comité de tumores se decidió realizar cirugía del nódulo (toracotomía y lobectomía) con diagnóstico histológico de tumor carcinoide. Tras revisar historia clínica la paciente sigue viva a fecha final del estudio

Metástasis: 2 nódulos

Tuvieron lugar en dos pacientes varones y fumadores.

El primer nódulo, en un varón de 71 años, media 6 milímetros al diagnóstico, de localización en lóbulo superior derecho, presentaba bordes espiculados y tras un seguimiento de cuatro meses se observó un crecimiento a 12 milímetros por lo que se realizó un PET-TC con resultado positivo (SUV igual a 6). Tras pasar por comité de tumores de tórax se decidió realizar una videotoracoscopia y segmentectomía del

nódulo con diagnóstico histológico de metástasis de carcinoma epidermoide de hipofaringe (ya conocido). En la evolución apareció otro nódulo en lóbulo superior izquierdo realizándose así mismo nueva segmentectomía y posteriormente progresión tumoral en pulmón y cerebro causando éxitus.

El otro fue diagnosticado en un varón de 80 años, medía 12 milímetros, se localizaba en lóbulo inferior izquierdo y presentaba bordes lobulados. Se le realizó PET-TC con resultado positivo (SUV igual a 3) por lo que se le realizó punción transtorácica con diagnóstico histológico de metástasis de adenocarcinoma de colon. Resultó éxitus durante el seguimiento así mismo.

4.2.15. TRATAMIENTO

TRATAMIENTO MÉDICO

Los dos pacientes con tuberculomas recibieron tratamiento frente a la tuberculosis pulmonar.

CIRUGÍA

Dieciocho pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica como método diagnóstico o terapéutico del nódulo.

Tipo de cirugía: Once toracotomías y siete videotorascopias.

Se practicaron cuatro resecciones atípicas, cuatro segmentectomías y 10 lobectomías.

4.3. NÚMERO DE PACIENTES CON RESULTADO DE ÉXITOS AL FINAL DEL ESTUDIO

A fecha final del estudio habían fallecido 19 pacientes (21%).

En nueve (47%) de ellos, el diagnóstico del nódulo fue no tumoral y fallecieron por diversas causas: 1 caso por neumonía, 1 caso por insuficiencia respiratoria, por agudización de EPOC en tres casos, 1 caso por infarto cerebral, 1 caso por cirrosis hepática, 1 caso por neoplasia de laringe y 1 caso por linfoma.

Diez pacientes (53%) con nódulo tumoral fallecieron durante el seguimiento; ocho por progresión tumoral, uno por sepsis abdominal y el otro por insuficiencia respiratoria.

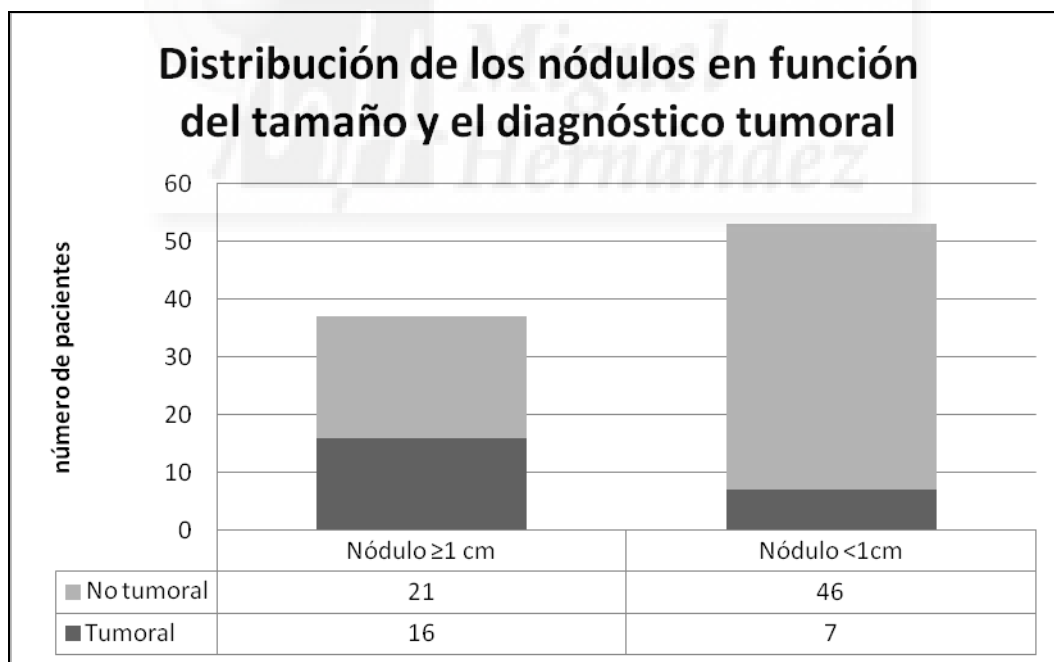
4.4. NÓDULOS SUBCENTIMÉTRICOS

Cincuenta y tres nódulos (59% del total) tenían un diámetro al diagnóstico inferior al centímetro. La mediana de tamaño de los nódulos subcentimétricos fue de 6 (IC95%, 4 a 7) milímetros.

Respecto al método diagnóstico, 46 nódulos (87%) recibieron seguimiento radiológico, 4 (7,5%) por cirugía y 3 (5,6%) por punción transtorácica (los nódulos mayores o iguales al centímetro fueron diagnosticados por punción transtorácica en un 30% y por cirugía en un 16%).

DIAGNÓSTICO POR:	NPS\geq1 cm	NPS< 1cm
Seguimiento radiológico	18	46
Punción	11	3
Cirugía	6	4
Biopsia transbronquial	1	0
Punción ganglionar	1	0

En el siguiente gráfico, hemos dividido a los nódulos según su naturaleza tumoral en función del punto de corte de 1 cm de diámetro. Existe una asociación estadísticamente significativa ($p = 0,001$) entre el tamaño del nódulo (diámetro mayor o igual al centímetro) y la naturaleza tumoral del mismo.



El diagnóstico final de los nódulos subcentimétricos fue el siguiente:

- 4 nódulos (8%) desaparecieron durante el seguimiento.
- 41 nódulos (77%) fueron diagnosticados de benigno sin diagnóstico histológico.
- 1 nódulo (2%) fue diagnosticado por radiología de hamartoma.
- 6 nódulos (11%) fueron neoplasias pulmonares:
 - o 1 carcinoma microcítico de pulmón
 - o 1 carcinoma epidermoide de pulmón
 - o 3 adenocarcinomas de pulmón.
 - o 1 tumor carcinoide
- 1 nódulo (2%) fue una metástasis de un carcinoma epidermoide de origen ORL.

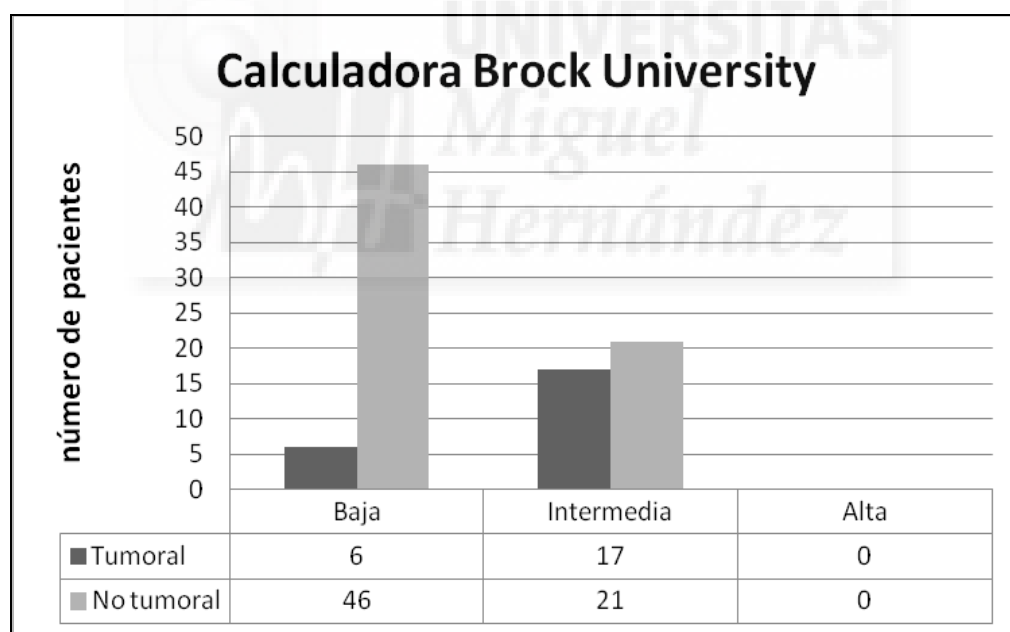
4.5 APLICACIÓN DE LOS MÓDELOS MATEMÁTICOS DE PROBABILIDAD DE MALIGNIDAD

Hemos aplicado a nuestra serie de nódulos los modelos matemáticos de probabilidad de malignidad de la Clínica Mayo y de la Brock University mediante las calculadoras disponibles vía web.

<http://reference.medscape.com/calculator/solitary-pulmonary-nodule-risk>

<https://www.uptodate.com/contents/calculator-solitary-pulmonary-nodule-malignancy-risk-brock-university-cancer-prediction-equation>

Los resultados se pueden observar en los siguientes gráficos.

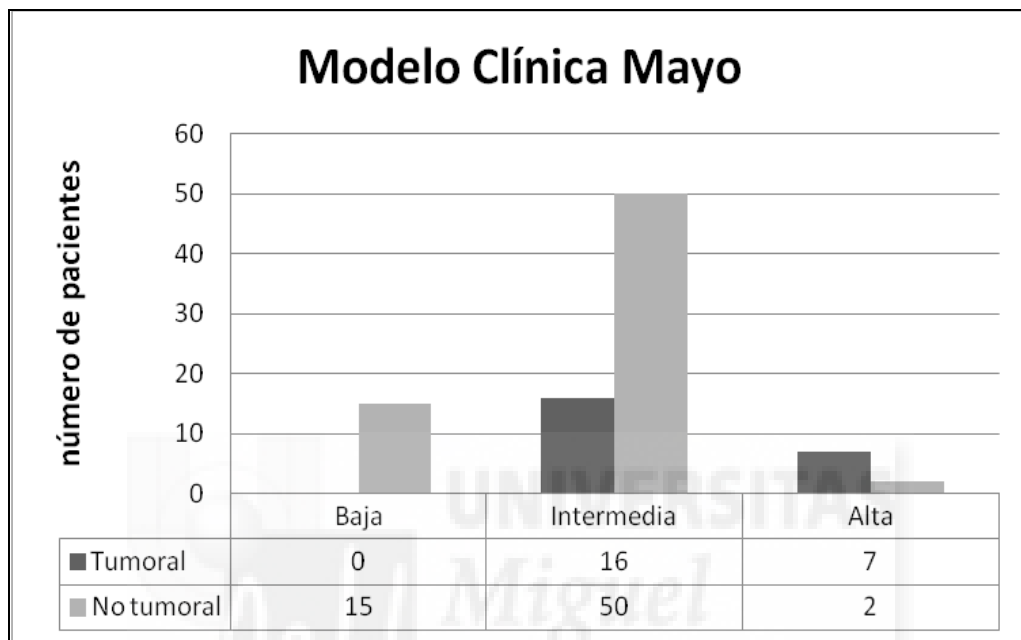


Según los resultados de la calculadora de Brock University obtenidos en nuestros pacientes:

Ningún nódulo pulmonar fue clasificado como de alta probabilidad de malignidad.

38 nódulos fueron clasificados con probabilidad intermedia de malignidad, de ellos 17 (45%) fueron finalmente tumorales y 21 no tumorales

52 nódulos fueron clasificados con probabilidad de malignidad baja; 6 (3%) fueron tumorales y 46 no tumorales.



Según el cálculo de la probabilidad de malignidad por la Clínica Mayo:

9 nódulos tenían una alta probabilidad de malignidad: 7 (78%) fueron finalmente tumorales y 2 no tumorales.

66 fueron clasificados con probabilidad de malignidad intermedia: 16 (24%) fueron tumorales y 50 no tumorales.

Por último, 15 nódulos fueron clasificados con probabilidad de malignidad baja y ninguno de ellos fue diagnosticado de tumoral.

Nueve nódulos fueron clasificados de alta probabilidad de malignidad según modelo matemático de la Clínica Mayo (7 de ellos se confirmaron como tumorales) y ninguno por la calculadora de la Brock University.

La mayoría de los nódulos según los dos modelos tenían una probabilidad de malignidad intermedia. Por último, ambos modelos clasificaron bien a los nódulos con baja probabilidad de malignidad, no obstante la calculadora de Brock University clasificó mayor número de nódulos en este grupo.

La indicación de la PET-TC según la probabilidad de malignidad estimada por los modelos de Brock y Mayo se puede visualizar en las siguientes tablas:

En los nódulos tumorales, se realizaron 20 pruebas PET-TC:

	Brock	Mayo
Probabilidad baja	4+/2- (30%)	0
Probabilidad intermedia	12+/2- (70%)	12+/4- (80%)
Probabilidad alta	0	4+ (20%)

En los nódulos no tumorales, se realizaron 26 pruebas PET-TC:

	Brock	Mayo
Probabilidad baja	9- (35%)	1-(4%)
Probabilidad intermedia	14-/3+ (65%)	20-/3+ (88%)
Probabilidad alta	0	2- (8%)

Nódulos tumorales (23)

B R O C K	Mayo		
	Baja	Intermedia	Alta
Probabilidad			
Baja		5 (3 PET +)	1 (PET +)
Intermedia		11 (9 PET +)	6 (3 PET +)
Alta			

Nódulos NO tumorales (67)

B R O C K		Mayo		
	Probabilidad	Baja	Intermedia	Alta
	Baja	15	30	
	Intermedia		20 (3 PET FALSOS +)	2
	Alta			

4.6 COMPARACIÓN CON LA SERIE PUBLICADA EN 1994 POR EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

En 1994, el Servicio de Neumología del Hospital General de Alicante publicó una serie sobre nódulos pulmonares¹²⁸.

Se realizó un estudio retrospectivo de nódulos pulmonares solitarios visualizados en radiografía de tórax, con tamaños comprendidos entre 1 y 6 centímetros de diámetro, entre los pacientes ingresados en los años 1984-1989 y se analizaron las características epidemiológicas, etiológicas, clínicas, radiológicas y su manejo diagnóstico y terapéutico.

Se diagnosticaron 123 nódulos pulmonares solitarios (3,1%) de un total de 3953 pacientes ingresados en el servicio de Neumología, con una edad media de 64,4±12,6 años. El 80% eran hombres.

No se pudo establecer el diagnóstico en 6 pacientes. En los 117 restantes (95%), los nódulos fueron considerados malignos en 83 casos (71%) y benignos en 34 (29%).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad, sexo (proporción de varones), presencia de calcio, diámetro (>3 cm) y hábito tabáquico al comparar ambos grupos: malignos/benignos.

La etiología del nódulo pulmonar solitario comparada con los datos de nuestra serie actual se puede observar en las siguientes tablas:

	1984-1989		2009-2014	
	n= 83	71%	n=23	26%
Tumorales (malignos)				
Epidermoide	34	41	5	22
Adenocarcinoma	28	34	8	35
Célula pequeña	5	6	1	4
Célula grande	5	6	3	13
Indiferenciado	5	6	1	4
Metástasis	5	6	2	9
Carcinoide	1	1	2	9
Adenoescamoso	0	0	1	4

	1984-1989		2009-2014	
	n=34	29%	n=67	74%
No tumorales (benignos)				
Sin cambios radiológicos	13	38	57	85
Tuberculomas	4	12	2	3
Absceso	4	12	0	0
Quiste hidatídico	3	9	0	0
Hamartoma	3	9	2	1,5
Fistula A-V	2	5	0	0
Otros	5	15	0	0
Desaparecen	0	0	6	9
Ganglio	0	0	1	1,5

Respecto al método diagnóstico utilizado:

En los nódulos malignos, el diagnóstico se alcanzó por broncoscopia en 63 (76%) casos, por punción transtorácica en 11 (13%) y por cirugía en 8 (10%).

En los nódulos benignos; 13 no presentaron cambios en 2 años de seguimiento, 11 fueron diagnosticados por cirugía (32%) y 2 por punción transtorácica (6%).

Se encontraron diferencias estadísticas en los grupos tumoral/no tumoral respecto a edad y diámetro del nódulo.

En nuestra serie, los nódulos con diagnóstico final tumoral fueron diagnosticados por punción transtorácica en 13/23 (56,5%), por cirugía en 8/23 (35%), 1 por biopsia transbronquial y otro por punción ganglionar. Estos datos contrastan con los de la serie de 1994, en la que la mayoría de los nódulos tumorales se diagnosticaron por broncoscopia en 63/83 (76%), por punción en 11/83 (13,3%), por toracotomía en 8/83 (9,6%) y por biopsia ganglionar en 1/83. En los nódulos benignos, sólo 3 nódulos fueron confirmados a nivel anatomopatológico: 2 por cirugía y 1 por punción, el resto por seguimiento radiológico. En la serie previa, 11 nódulos benignos fueron remitidos a cirugía para obtener el diagnóstico.

Método diagnóstico	1984-1989	2009-20014
Broncoscopia	63/117 (54%)	1/90 (1%)
Punción transtorácica	13/117 (11%)	14/90 (16%)
Cirugía	19/117 (16%)	10/90 (11%)
Seguimiento	13/117 (11%)	64/90 (71%)

El tumor maligno más frecuente diagnosticado en la serie publicada en 1994 fue el carcinoma epidermoide, a diferencia de la nuestra en la que predomina el adenocarcinoma.

El número de nódulos tumorales en la serie de 1994 fue superior a la nuestra (71% frente al 25,6%, $p < 0,001$).

En nuestra serie, de los 15 nódulos con diagnóstico final tumoral por métodos no quirúrgicos, 8 nódulos fueron posteriormente a tratamiento quirúrgico, 2 eran inoperables por mala función pulmonar: 1 recibió radioterapia y el otro nódulo ablación por radiofrecuencia, 3 pacientes no aceptaron recibir quimioterapia, 1 recibió tratamiento con quimio-radioterapia y el otro falleció sin posibilidad de tratamiento.



5. DISCUSIÓN



5. DISCUSIÓN

Como se puede observar en todos estos estudios que vamos a comentar, los resultados respecto a la etiología de los nódulos pulmonares va a estar influenciada en gran medida por la selección de los pacientes: servicios de Neumología o Cirugía Torácica, diseño prospectivo o retrospectivo, definición de nódulo pulmonar (sobre todo tamaño < 3 ó 6 cm), que cuenten con PET o diagnóstico histológico definitivo y sobre todo de las guías y protocolos de manejo diagnóstico que estén vigentes en ese momento.

Dado que uno de los objetivos principales de nuestro trabajo ha sido describir nuestra experiencia clínica (sin pretender realizar ningún análisis de rentabilidad de los procedimientos diagnósticos) no se ha realizado cálculo de tamaño muestral. Aunque una de nuestras limitaciones podría ser el pequeño número de pacientes incluidos, nuestra “n” es similar a las incluidas en las series revisadas.

También se podría señalar el bajo número (29%) de diagnósticos histológicos confirmados con los que contamos. Sin embargo, las recientes guías Fleischner apoyarían esta tendencia: una mayoría de los nódulos subcentimétricos son de naturaleza benigna y no requieren pruebas invasivas para un diagnóstico histológico de confirmación.

Un punto destacable de nuestro trabajo es que se trata de una serie prospectiva, realizada desde una consulta monográfica del Servicio de Neumología de un Hospital Universitario de 3º nivel, con una actuación protocolizada frente a los nódulos pulmonares.

El período de nuestro estudio abarca desde 2009 a 2014, 6 años de inclusión de nódulos pulmonares que cumplieron la definición estricta de nódulo pulmonar solitario, tiempo suficiente para poder clasificar a los nódulos como benignos, si se decidió seguimiento radiológico, y para confirmar el diagnóstico obtenido mediante las diferentes pruebas disponibles.

La introducción de nuevos equipos de TC multidetector permite el diagnóstico de mayor número de nódulos pulmonares. Sin embargo, en nuestra experiencia, con el paso de los años, el número de nódulos para seguimiento que eran remitidos a nuestra consulta ha ido descendiendo. Este hallazgo podría explicarse porque los radiólogos, cada vez más especializados en imágenes de tórax, puede que consideren determinados nódulos no subsidiarios de seguimiento por parte de los equipos de neumología, lo que implicaría una menor derivación a nuestra consulta.

Los datos de series españolas (que no son equiparables a la nuestra ni en cuanto a metodología ni en cuanto a objetivos) podrían resumirse de la siguiente forma:

Salvatierra et al¹²⁹ publicaron en 1986 un estudio prospectivo para analizar las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, analíticas, endoscópicas, citohistológicas y radioisotópicas de los nódulos pulmonares solitarios intervenidos en un Servicio de Cirugía Torácica. De un total de 100 nódulos, 44 (44%) fueron nódulos malignos (36 primarios de pulmón y 8 metástasis) y 56 (56%) benignos: 20 quistes hidatídicos, 15 granulomas, 13 hamartomas, 3 bronquiectasias, 2 abscesos, 1 fistula arteriovenosa, 1 quemodectoma, 1 fibrohistiocitoma y 1 fibrolipoma. En esta serie, el incremento de edad, el antecedente de TBC y el hábito tabáquico se asociaron significativamente a la neoplasia primaria pulmonar maligna. En el grupo de pacientes diagnosticados previamente de cáncer, el 90% de los nódulos fueron malignos. Respecto a los datos radiológicos; la localización en lóbulos superiores, los bordes mal definidos, lobulados y espiculados caracterizaban a los tumores malignos primarios. Sólo en el 7,1% de los nódulos benignos se obtuvo un diagnóstico preoperatorio. En la muestra descrita sólo se registraron 2 complicaciones: 1 neumotórax y un hematoma pulmonar tras la angiografía.

Freixenet et al¹³⁰ realizaron un estudio retrospectivo sobre un total de 110 pacientes con nódulo pulmonar solitario intervenidos durante un periodo de tiempo de 10 años (1978-1988). Fueron 80 hombres y 30 mujeres con una edad media de 50 años. Encontraron 59 nódulos benignos (54,5%) y 51 (46,4%) nódulos malignos (43 carcinomas broncogénicos y 8 metástasis). Una mayor edad, el sexo varón, el hábito tabáquico y el antecedente de neoplasia se asociaron estadísticamente con la presencia de nódulo maligno. El nódulo pulmonar fue un hallazgo casual en 39/59 de las lesiones benignas

(66%); sin embargo, 34/51 (66%) de los nódulos malignos fueron diagnosticados por la sintomatología. Respecto a las características radiológicas, los nódulos mayores de 3 cm fueron en su mayor parte malignos (30 frente a 21 benignos). La calcificación del nódulo se encontró en 16 nódulos benignos y sólo 2 malignos. Se observó cavitación en 13 nódulos malignos y sólo en 3 benignos.

En esta revisión, la edad, el sexo masculino, el hábito tabáquico, la presencia de sintomatología, el tamaño del nódulo, la cavitación y la ausencia de calcificaciones se asociaron significativamente al diagnóstico tumoral del nódulo. Cuarenta y un pacientes diagnosticados de carcinoma broncogénico presentaron un mínimo de cuatro de los factores que presentaron significación estadística en el estudio a diferencia de los nódulos benignos.

Estas dos series quirúrgicas presentaron datos muy similares. El porcentaje de nódulos benignos fue algo superior a los malignos y mostraron diferencias estadísticas en características clínicas y radiológicas en los grupos de nódulos con diagnóstico de malignidad o benignidad. A pesar de que no han presentado datos significativos de morbilidad/mortalidad postoperatoria, muchos de los nódulos benignos a día de hoy no hubieran sido resecaados.

La tesis doctoral realizada por el Dr. Álvarez Martínez¹²³, en el Servicio de Neumología del Hospital Doce de Octubre de Madrid, tenía como objetivo determinar un modelo predictivo de probabilidad de malignidad en el nódulo pulmonar solitario (comentado anteriormente en los modelos de probabilidad de malignidad).

La población final de estudio comprendía 347 nódulos. Su edad media de 56 años y predominio de varones (77,5%) son similares a nuestra serie. Noventa y un pacientes nunca habían fumado (26,2%), 190 eran fumadores activos (54,8%) y 66 (19%) eran ex fumadores. La prevalencia de EPOC en la serie fue de 159 casos (46%). El 71,5% de los pacientes se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico del nódulo pulmonar, siendo la hemoptisis el síntoma más frecuente (14%) y el 30% de los pacientes tenían algún síntoma atribuible al mismo. El diámetro medio fue de 30 milímetros. El 71,5% de los nódulos fueron de localización superior o media.

En nuestra serie, había una proporción global de fumadores superior (84% frente a 74%), sin embargo, la incidencia de EPOC fue inferior (40% frente a 46%). Esto podría explicarse porque había un mayor porcentaje de ex fumadores (52%) con respecto a fumadores activos (32%) y en la serie de Alvarez el porcentaje de ex fumadores era sólo de un 19% frente a un 55% de fumadores activos. También el consumo medio de años/paquete era ligeramente inferior en nuestra revisión.

Así mismo, en el momento del diagnóstico del nódulo pulmonar, nuestros pacientes se encontraban en su mayoría asintomáticos y la hemoptisis representó el síntoma más frecuente. Esto puede deberse a que el tamaño de nuestros nódulos fue muy inferior a la muestra del estudio de Alvarez, debido a que ellos incluyeron nódulos de hasta 6 centímetros de diámetro. El porcentaje de nódulos localizados en lóbulos superior y medio fue prácticamente idéntico (72%).

Respecto al diagnóstico final: 153 nódulos (44%) tenían etiología maligna y 194 nódulos (56%) etiología benigna. El porcentaje de nódulos malignos en nuestra serie fue muy inferior (25,5%), justificado probablemente por el menor tamaño de nuestros nódulos.

En los nódulos malignos y benignos, la prueba diagnóstica más utilizada fue la broncoscopia. Se realizaron 51 toracotomías diagnósticas (14 para el diagnóstico de nódulos malignos y 37 para los nódulos benignos)

En 108 nódulos (55,7%) el principal criterio de clasificación como benigno fue la estabilidad radiológica.

En la muestra de nódulos recogidos por el Dr. Álvarez se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a edad, sexo masculino, tabaco, bronquitis crónica y diámetro en los dos grupos diagnósticos: benignos y malignos.

Estos otros datos son similares a los observados en nuestra serie, ya que también provienen de un Servicio de Neumología de un Hospital Terciario, aunque conviene resaltar algunas diferencias. Los nódulos recogidos provenían de radiografía de tórax simple (en nuestro estudio todos los nódulos fueron diagnosticados por TC). La mayoría de ellos fueron diagnosticados por broncoscopia debido a que se trataban de nódulos de

mayor tamaño, visualizados a nivel endobronquial para toma de biopsias bronquiales o radioscopia para toma de biopsias transbronquiales. El método diagnóstico más utilizado para los nódulos pulmonares tumorales en nuestra serie fue la punción transtorácica seguida por la cirugía (8/23 nódulos tumorales). Sólo 2 nódulos pulmonares de 67 con diagnóstico final de benignos fueron resecados. Como los propios autores reconocen, sus datos no pueden extrapolarse a las características radiológicas obtenidas en imágenes de TC, ya que menos de la mitad de sus pacientes disponían de esta técnica, y al haberse recogido los pacientes durante un largo periodo de tiempo, se encontraron con el inconveniente de las importantes variaciones técnicas por la evolución de los equipos de TC a lo largo del tiempo. Por ello, no aplicamos la fórmula propuesta por estos investigadores en nuestra serie de pacientes.

En el 47º Congreso Nacional SEPAR de 2014 se publicó un estudio retrospectivo de nódulos pulmonares solitarios caracterizados por TC y con diagnóstico anatómico-patológico postquirúrgico durante los años 1998-2013 por los Servicio de Neumología y Medicina Preventiva del Hospital Universitario Fundación Alcorcón y el servicio de Cirugía Torácica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid¹³¹.

Estudiaron 74 nódulos pulmonares, de los cuales 61 (82,4%) fueron tumorales (61% adenocarcinomas, 25% epidermoides). Trece nódulos (17,6%) fueron benignos (9,5% hamartomas, 4,2% neumonía abcesificada, 4,2% nódulos fibrosos).

Los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características de los bordes y en el hábito tabáquico entre los dos grupos. Por lo tanto, éstas fueron utilizadas como factores independientes de riesgo para malignidad en la elaboración de un modelo de regresión logística multivariante y se comparó con el modelo Mayo. La sensibilidad del modelo estudiado fue del 96,7 y la especificidad del 69,2%. Aplicando el modelo Mayo la sensibilidad y especificidad eran inferiores ($p=0,21$). Los resultados de este estudio probablemente están influenciados por un sesgo de selección, ya que al ser pacientes remitidos a Cirugía Torácica para diagnóstico quirúrgico con un diagnóstico previo de nódulo pulmonar con alta sospecha de malignidad, justifica el alto porcentaje de nódulos tumorales, que el predominio fuera de adenocarcinomas y un

10% de hamartomas (tumores benignos de lento crecimiento, y en los cuales puede ser discutible un tratamiento quirúrgico).

En el 48º Congreso Nacional de SEPAR de 2015 se comunicó otra serie de nódulos pulmonares por el servicio de Neumología del Hospital Ramón y Cajal¹³². Realizaron un estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes remitidos a la consulta de neumología desde diferentes especialidades durante un periodo de seguimiento de 12 meses. Comprendía un total de 105 nódulos pulmonares (90 con nódulo pulmonar único y 15 múltiples). La edad media de esta serie fue de 68 ± 7 años. El 59% fueron hombres y el 41% mujeres. En aproximadamente un 10% de los pacientes remitidos no se confirmó la sospecha de nódulo pulmonar solitario. Del resto:

Cincuenta y un pacientes (49%) se encontraban en seguimiento radiológico.

Trece pacientes (12%) fueron diagnosticados de patología no oncológica: 3 neumonía organizada, 2 lesiones costales, 4 se resolvieron espontáneamente, 1 hamartoma y en 3 nódulos no hubo cambios tras 3 años de seguimiento.

Treinta y un pacientes (29%) fueron diagnosticados de patología oncológica: 46% de adenocarcinomas, 27% carcinoma epidermoide, 7% metástasis, 7% carcinoma neuroendocrino y en un 13% hubo datos de malignidad en la histología.

En esta serie, el diagnóstico definitivo del nódulo pulmonar fue quirúrgico en más del 50% de los casos tras confirmación de la sospecha de malignidad mediante técnicas radiológicas.

Se trata de una serie muy parecida a la nuestra, con el mismo tamaño muestral (90 nódulos pulmonares solitarios), con mayoría de varones y una edad similar. En esta serie, el porcentaje de malignidad ha sido algo superior a la nuestra (29% frente a 25,5%), pero siendo también la mayoría de los tumores adenocarcinomas y carcinomas epidermoides.

En ese mismo año fue publicada otra serie de pacientes con nódulo pulmonar por parte del Servicio de Neumología del Hospital Clínico de Santiago de Compostela¹³³. Se trataba de un estudio retrospectivo de pacientes derivados a una consulta específica de

cáncer de pulmón. Se realizaba TC de tórax y se determinaba la probabilidad de malignidad (PM) del nódulo según el modelo Swensen⁸².

La muestra comprendía un total de 1086 pacientes, de los cuales 173(16%) tenían un nódulo pulmonar solitario. Eran 105 hombres con edad media de 63 años y 68 mujeres con edad media de 65 años.

Respecto al tamaño, 120 nódulos eran mayores al centímetro, 50 nódulos subcentimétricos y en 3 nódulos no se pudo completar estudio.

Se clasificaron los nódulos en función de la probabilidad de malignidad:

65 nódulos con probabilidad baja; ninguno de ellos fue tumoral.

61 nódulos con probabilidad intermedia: 55 no tumorales y 6 tumorales.

44 nódulos con probabilidad alta: 8 no tumorales y 36 tumorales.

Por histología: 24 adenocarcinomas, 8 epidermoides, 4 metástasis, 2 carcinomas de células grandes, 2 carcinomas microcíticos, 1 adenoescamoso y 1 carcinoide.

Este estudio también analizó la rentabilidad de la PET según la probabilidad de malignidad clínica:

Nódulos con probabilidad baja: 41 verdaderos negativos

Nódulos con probabilidad intermedia: 3 falsos positivos, 6 verdaderos positivos y 9 verdaderos negativos.

Nódulos con probabilidad alta: 8 falsos positivos y 36 verdaderos positivos.

Como conclusiones, en ese estudio, la PET no aportaba más datos en pacientes con probabilidad de malignidad baja y sí que estaría justificada en pacientes con probabilidad de malignidad intermedia (para el manejo de los nódulos en función de su comportamiento metabólico) y para pacientes con probabilidad de malignidad alta (de cara al estudio de extensión).

En nuestra serie, el modelo Brock no clasificó ningún nódulo como de alta probabilidad de malignidad, de los nódulos con probabilidad de malignidad intermedia: 55% fueron

tumorales y 45% no tumorales y respecto a los nódulos con probabilidad de malignidad baja, sólo 3% fueron tumorales.

En el modelo Mayo, todos los nódulos clasificados como de baja probabilidad de malignidad fueron benignos, los de probabilidad de malignidad intermedia: 24% fueron tumorales y 76% benignos y en los nódulos clasificados como de alta probabilidad de malignidad, el 78% fueron tumorales y 12% benignos.

Otro estudio publicado en el 49º Congreso SEPAR de 2016 por el servicio de Neumología del Hospital Clínico de Álava¹³⁴ recogió todos los nódulos pulmonares solitarios a los que se solicitó PET, vistos en consulta entre los años 2013 y 2015. El objetivo fue identificar el modelo predictivo de malignidad que mejor orientaba la práctica clínica diaria a la hora de solicitar la PET.

La muestra comprendía un total de 40 nódulos (excluyéndose aquellos que no tenían confirmación histológica o presentaban un periodo de seguimiento inferior a 2 años). Se calculó la probabilidad de malignidad según los modelos que disponen de calculadora (Clínica Mayo y Brock); y tras incluir el resultado de la PET, se calculó el riesgo con el modelo de Herder. Se analizaron dos grupos: la cohorte total y sólo aquellos que cumplían criterios de selección mediante las calculadoras (ausencia de cáncer extrapulmonar en los últimos 5 años o cáncer de pulmón).

La muestra comprendía un 35% de nódulos benignos y 65% malignos (56% adenocarcinomas, 13% epidermoides, 13% metástasis y 17% otros).

No se apreciaron diferencias respecto al cálculo de la probabilidad de malignidad en la cohorte total o subgrupo de pacientes que cumplían criterios de selección. Las calculadoras de Brock y Mayo detectaron mejor a los pacientes con PM alta (100% malignos) y Herder discriminó mejor a los de PM baja (benignos 100%). La realización de la PET, teniendo en cuenta la PM intermedia y excluidos los pacientes con cáncer en los últimos 5 años, estaría bien indicada según Mayo en un 73% de los pacientes y según Brock en un 90%. Sin embargo, estos datos cambian si se aplica a la cohorte total de pacientes: 67% y 82,5% respectivamente.

Una regla de clasificación eficaz es útil a la hora de tomar decisiones clínicas. Conocer la probabilidad de malignidad permite su comparación con los riesgos potenciales de cualquier actuación que se vaya a considerar e incorporarla a los análisis de decisión. En todos estos análisis, la mejor opción, desde observación hasta cirugía directa, depende de la probabilidad de malignidad y del deseo del paciente. A probabilidades bajas es más útil la observación y a probabilidades mayores, la biopsia y la cirugía. También, la probabilidad basal es fundamental a la hora de interpretar los resultados de las pruebas diagnósticas. Si la probabilidad basal es baja, la negatividad de una biopsia del nódulo nos reforzara su probable benignidad.

Esta probabilidad influye también en la valoración de solicitud de otras pruebas diagnósticas, como la PET. Dichas pruebas, habitualmente más caras, han de demostrar que clasifican mejor a los pacientes o que lo hacen en pacientes donde la regla de predicción es más inestable (probabilidades intermedias). Si clasifica bien los que *a priori* tenían alta probabilidad de malignidad, o la descarta en los ya estimados como benignos, su utilidad es menor. Así, ninguno de nuestros pacientes tuvo una probabilidad alta de malignidad en la escala de Brock, y de los 6 según la escala Clínica Mayo, un 67% tuvo un PET positivo. Aunque en estos 4 pacientes se puede discutir si aportaron algo a aumentar la probabilidad de malignidad *a priori*, no se debe olvidar que pueden darnos otro tipo de información: si existe depósito patológico a otro nivel (adenopatías, metástasis, el origen de un tumor primario, etc...), el grado de actividad metabólica del nódulo (con implicaciones pronósticas). En nuestros pacientes con probabilidad intermedia, donde puede tener una mayor aplicación clínica, tuvo entre un 70-80% de sensibilidad para los nódulos malignos (con sólo 2 pacientes falsos negativos en la escala de probabilidad intermedia de Brock y 4 en la Mayo) y entre un 65-88% de especificidad (con sólo 3 falsos positivos).

El 86% de los nódulos pulmonares ha sido diagnosticado en edades comprendidas entre los 50 y 80 años, encontrándose la mayor frecuencia de nódulos tumorales en el mismo rango de edad, hallazgo muy similar al de otras series publicadas. Los nódulos con diagnóstico final de malignidad se presentaban en pacientes con mayor edad en

comparación con los nódulos no tumorales. Por lo tanto, la edad representa un factor importante que hay que considerar en el estudio del nódulo pulmonar.

En nuestra serie, el diagnóstico de EPOC, el antecedente de neoplasia personal y el tamaño del nódulo (mayor a 1 cm) se asociaron al diagnóstico tumoral del nódulo. A pesar de que la mayoría de los pacientes con diagnóstico final de malignidad eran o habían sido fumadores, no encontramos asociación estadística entre el hábito tabáquico y la posibilidad de que el nódulo fuera tumoral, algo que podría deberse a la alta proporción de fumadores/ex fumadores en nuestra serie (84%) y a que la mayoría se tratan de adenocarcinomas, el tipo histológico que se asocia menos con el tabaquismo.

Aunque no se consideró la intensidad del tabaquismo, sí encontramos asociación entre el grado de obstrucción funcional y el diagnóstico de malignidad.

El hecho de contar con antecedentes de neoplasia previa (el 32% en nuestra serie) se asoció también al diagnóstico tumoral del nódulo. Sin embargo, los nódulos tumorales eran tumores primarios pulmonares, diagnosticando sólo 2 metástasis (7%) en este grupo de pacientes.

Tampoco encontramos relación con el sexo, antecedente de neoplasia familiar de cáncer de pulmón, localización del nódulo y la presencia de enfisema en TC, probablemente por el tamaño limitado de la muestra.

Muchos de los nódulos remitidos a nuestra consulta provenían de estudios de TC realizados por otro motivo y no por sintomatología secundaria al mismo. Nuestros pacientes, con mediana de edad de 61,5 años, presentaban comorbilidad variada en un 51% de los casos y EPOC un 40% del total, por lo que los estudios no iban encaminados a la búsqueda de nódulos pulmonares ni de neoplasias, sino más bien eran estudios por otras patologías. La importancia en el manejo y seguimiento de los nódulos pulmonares radica, como hemos dicho a lo largo del presente trabajo en realizar el menor número de exploraciones invasivas para llegar al diagnóstico y es en este grupo de pacientes donde mayor cuidado se debe tener, puesto que el número de complicaciones podría aumentar.

El 84% de los pacientes con nódulo pulmonar al diagnóstico se encontraban asintomáticos, hallazgos así mismo descritos en las series anteriores, que se debe probablemente al pequeño tamaño de los nódulos diagnosticados. La hemoptisis representó el síntoma más frecuente, pero era causada principalmente por otra patología y no por el propio nódulo.

Respecto a las características radiológicas del nódulo, aquéllos que tenían bordes lisos y presentaban calcificación fueron casi todos benignos y aquellos que tenían bordes espiculados, lobulados e irregulares no siempre representaban a nódulos tumorales.

En nuestra serie, cabe recalcar que cincuenta y tres nódulos (59%) tenían un tamaño inferior al centímetro. En la bibliografía, el 90% de los nódulos benignos son granulomas, en los que el principal problema clínico que se plantea es la distinción, de forma fiable, con el carcinoma broncogénico. Suelen ser nódulos menores de 20 mm y la calcificación es frecuente, generalmente central o difusa. Los nódulos malignos rara vez presentan calcificación y menos en cuantía suficiente para que sea visible en la radiografía. En carcinomas broncogénicos, la TC muestra algún área de calcificación en un 6 a un 14% de los casos, generalmente en forma excéntrica e irregular y afectando a menos del 10% de la superficie del nódulo, muy diferente a la calcificación benigna.

La atenuación de los nódulos ha cobrado especial importancia desde la nueva clasificación de 2011 del Adenocarcinoma pulmonar, sobre todo en lo que respecta a los nódulos subsólidos. Sin embargo, con los datos de nuestra serie no podemos llegar a muchas conclusiones. Sólo 6 nódulos tenían atenuación subsólida (4 con vidrio deslustrado y 2 con patrón mixto). Ninguno de ellos presentó cambios durante 3 años de seguimiento y fueron considerados benignos.

Al final del estudio se habían realizado 48 exploraciones PET a los 90 nódulos atendiendo a la probabilidad de malignidad clínica-radiológica: se realizaron 20 exploraciones PET a 23 de los nódulos malignos (87%) y se realizaron 28 exploraciones PET a 67 de los nódulos benignos (42%).

En muchos casos, llegar a un diagnóstico específico requiere una muestra anatomopatológica del nódulo pulmonar, para lo que se precisa realizar una broncofibroscopia, una punción transtorácica o una biopsia quirúrgica.

La biopsia transbronquial (BTB) dirigida al nódulo mediante control radioscópico tiene una buena rentabilidad en el diagnóstico del carcinoma bronquial, variable en función del tamaño del nódulo: 10% en nódulos de 10-15 mm; 25% en nódulos menores de 20 mm y 25-70% para nódulos entre 21 y 40 mm. En nuestra serie sólo se obtuvo el diagnóstico de un nódulo (que finalmente resultó maligno) por broncoscopia, algo que puede ser esperable por el pequeño tamaño de los nódulos, y totalmente diferente a lo mostrado en series antiguas, donde la broncoscopia era la técnica diagnóstica más utilizada para el diagnóstico del nódulo pulmonar (entre 3 a 6 cm de diámetro).

La punción transtorácica permite la obtención de una muestra de tejido pulmonar que, según el tamaño de la aguja usada, será histológica o citológica. Dado el riesgo de neumotórax, suelen preferirse 2 agujas de pequeño calibre (20-24 G) para examen citológico. Las agujas de mayor calibre, que obtienen tejido, tienen mayor rentabilidad en el diagnóstico de enfermedades benignas y para delimitar el tipo histológico de los tumores. El material obtenido con la punción puede procesarse, también, para cultivos o para detección de micobacterias con técnicas de amplificación de DNA (PCR). Los resultados demuestran una alta sensibilidad para enfermedad maligna con un 3 a 29% de falsos negativos y alta especificidad, con una tasa de falsos positivos menor del 1%. La proporción de NPS diagnosticados por punción es del 50-75% en NPS menores de 20 mm y 80-95% en nódulos mayores, aunque en cualquier caso, es difícil la punción de nódulos pulmonares menores de 10 mm.

No son infrecuentes las complicaciones de la punción transtorácica, aunque generalmente son leves y bien toleradas. La más frecuente es el neumotórax, en un 20-30% de los pacientes, con necesidad de drenaje en una cuarta parte de ellos (5-10% de los procedimientos). Es infrecuente la hemoptisis o hematomas (5%), la infección en la zona de la punción o la diseminación del tumor por el trayecto de entrada de la aguja¹³⁵⁻¹³⁷.

En nuestra serie se llevó a cabo una punción transtorácica en 26 de 90 nódulos (29%). Esta exploración fue diagnóstica en 14 nódulos (54%): 13 malignos y 1 tuberculoma. De las 12 punciones restantes no diagnosticadas, 6 nódulos fueron confirmados como malignos tras realizarse cirugía.

Aunque la punción transtorácica conllevó un 31% de complicaciones, éstas fueron en su inmensa mayoría leves y autolimitadas, precisando drenaje torácico sólo 2 pacientes (7,7%).

A lo largo de años se han producido cambios en la prevalencia de las enfermedades (TBC, hidatidosis, etc...) y en los factores de riesgo de malignidad, que han llevado a cambios sustanciales en la etiología del nódulo pulmonar solitario. En las series más antiguas, se describía una mayor incidencia de quistes hidatídicos, lesiones tuberculosas y hamartomas. Si bien es cierto, que los nódulos eran resecaados en su mayoría, y por lo tanto se disponía del diagnóstico anatomopatológico. La hidatidosis es mucho menos frecuente en la actualidad y los hamartomas y granulomas prácticamente ya no requieren seguimiento, puesto que con una buena descripción radiológica y en correlación con la historia clínica se puede obtener un diagnóstico casi con exactitud. También encontramos que tener la prueba de intradermorreacción positiva para la tuberculina se asoció al diagnóstico no tumoral del nódulo.

La prevalencia de malignidad es variable según las diferentes series, desde un 5 a un 70%, según procedan de exámenes de salud o de estudios sobre técnicas diagnósticas y menor en nódulos detectados en programas de cribado de cáncer de pulmón (1-10%, dependiendo del tamaño del nódulo)^{5,8,10}. La prevalencia de malignidad también puede verse modificada por el período de tiempo y según el nivel de asistencia (atención primaria, atención neumológica especializada, consultas hospitalarias, pacientes ingresados, pacientes remitidos para punción, biopsia o resección). La probabilidad de malignidad aumenta notablemente en pacientes con una neoplasia previa^{5,36}.

Respecto a los nódulos malignos, los tumores más frecuentes diagnosticados en la actualidad son el adenocarcinoma y el carcinoma de célula grande^{4,5}. En nuestra serie, el adenocarcinoma, seguido del carcinoma epidermoide y luego del carcinoma de célula grande, han representado los tumores más frecuentes.

Tras haber finalizado la recogida de datos, el radiólogo especializado en tórax sin conocer la historia clínica del paciente ni el diagnóstico final trató de homogeneizar toda la muestra para discriminar a los nódulos según la sospecha radiológica, en benignos, sospechosos o indeterminados. Clasificó bien a casi todos los nódulos

benignos y la mayoría de los nódulos sospechosos de malignidad. Una correcta descripción radiológica atendiendo a las características morfológicas del nódulo (tamaño, bordes, calcificación, cavitación) unida a los datos clínicos del paciente son la base para establecer los modelos matemáticos de probabilidad de malignidad, si bien y como hemos recalado, la disponibilidad de las pruebas diagnósticas y las preferencias del paciente van a ser las que marcan el manejo principal del nódulo.

El análisis intuitivo por un experto de las características del NPS permite hacer una estimación para clasificarlo como benigno o maligno, incluso con independencia de la experiencia. En un trabajo publicado¹³⁸, tres grupos de radiólogos de distinta experiencia evaluaron 33 NPS (20 malignos) y clasificaron correctamente el 70-80% de los casos; los resultados fueron independientes del nivel de experiencia aunque el grupo más experto tenía más seguridad en sus diagnósticos. En otro trabajo, la estimación del carácter benigno o maligno del NPS hecha por radiólogos con experiencia no superó a la estimada por un modelo matemático de cálculo de la probabilidad de malignidad del NPS¹²⁵.

En nuestra muestra de pacientes, la cirugía fue utilizada como método diagnóstico en 10 de 90 nódulos (11%): 8 con diagnóstico final de malignidad y 2 nódulos benignos (indicando por lo tanto una cirugía innecesaria a un 2% de los casos). Dato muy diferente al encontrado en series previas, y que guarda relación a los cambios en el manejo del nódulo pulmonar y sobre todo a que los nódulos estudiados eran de menor tamaño. De hecho, en comparación con nuestra propia experiencia de 20 años atrás, nuestra serie actual recoge nódulos en su mayoría benignos, que han sido diagnosticados principalmente por métodos no quirúrgicos (seguimiento radiológico en el caso de los benignos y punción para los malignos). Todo ello explicado por el diferente tamaño de los nódulos recogidos y por los cambios en las guías y protocolos del nódulo pulmonar solitario que apoyan el manejo conservador y a la importancia del paciente a la hora de tomar las decisiones en el diagnóstico y terapéutica.

La nueva guía Fleischner 2017 incorpora las opiniones de grupos internacionales multidisciplinares de neumólogos, radiólogos torácicos, cirujanos, patólogos y otros especialistas. Ha introducido cambios significativos en lo que respecta al punto de corte del tamaño del nódulo y a los intervalos de seguimiento que aportan mayor flexibilidad

a los médicos, radiólogos y pacientes para tomar las decisiones de manejo en función de los factores de riesgo y las preferencias. Estas recomendaciones son válidas para nódulos detectados en pacientes mayores de 35 años de edad y no están diseñadas para pacientes con neoplasia primitivas conocidas que tienen riesgo de metástasis ni para pacientes inmunodeprimidos. Respecto a los nódulos sólidos, el punto de corte mínimo para seguimiento se ha incrementado a 6 mm y se ha limitado el número de exploraciones de control para nódulos estables. En los nódulos subsólidos, los cambios más importantes están dirigidos a un primer control más largo (6-12 meses) para comprobar la persistencia del nódulo cuando son mayores de 6 mm de diámetro y a un seguimiento más largo (hasta 5 años de control para algunos nódulos en lugar de 3 años como mencionaban las guías previas).



6. CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES

1. Tres cuartas partes de los nódulos pulmonares solitarios en nuestra serie presentan una naturaleza benigna. El método diagnóstico de elección en estos nódulos ha sido el seguimiento radiológico.
2. Una cuarta parte de los nódulos pulmonares son malignos, en su mayoría adenocarcinomas y carcinomas epidermoides pulmonares. Los métodos diagnósticos de elección fueron la punción transtorácica y la cirugía.
3. Algo más de la mitad de los nódulos pulmonares remitidos a nuestra consulta son subcentimétricos.
4. En la práctica clínica, la aplicación de las guías de manejo clínico del nódulo pulmonar, especialmente en el caso de nódulos subcentimétricos, contribuyen a optimizar los resultados finales.
5. Una mayor edad, el diagnóstico de EPOC, tener antecedentes de neoplasia y el diámetro superior a un centímetro se asocian al diagnóstico de malignidad.
6. Estimar la probabilidad de malignidad del nódulo pulmonar, mediante los datos clínicos y radiológicos utilizados en los modelos matemáticos disponibles, ayuda a su manejo diagnóstico y terapéutico, evitando pruebas invasivas innecesarias en el caso de nódulos benignos y realizando resecciones quirúrgicas de nódulos con sospecha tumoral de manera temprana.
7. La capacidad diagnóstica del radiólogo especializado es muy alta, clasificando bien casi todos los nódulos benignos y la gran mayoría de los nódulos malignos.

8. Sobre todo en nódulos subcentimétricos, la punción transtorácica ha mejorado la rentabilidad diagnóstica de la broncofibroscopia con una morbilidad aceptable. Es conveniente en muchos pacientes realizar un seguimiento clínico y radiológico (TAC y PET-TAC).

9. En la actualidad, la probabilidad de enfrentarse con nódulos de pequeño tamaño y de naturaleza benigna en su mayoría, es mucho mayor que en las series más antiguas. Así mismo, el diagnóstico radiológico por TAC y seguimiento de las guías internacionales constituye el pilar fundamental del manejo en la actualidad de los nódulos pulmonares.



7. BIBLIOGRAFIA



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Holin SM, Dwork RE, Glaser S, Rikli AE, Stocklen JB. Solitary pulmonary nodules found in a community-wide chest roentgenographic survey. *Am Rev Tuberc* 1959;79: 427-439
2. Ost DE, Gould MK. Decision making in patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185:363-72.
3. Beigelman-Aubry C, Hill C, Grenier PA. Management of an incidentally discovered pulmonary nodule. *Eur Radiol* 2007; 17: 449-66
4. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When Is It Lung Cancer?: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3^a ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013; 143:e93S-e120S.
5. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: Part1: Radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest* 2013; 143:825-39.
6. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATSGuidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*.2006; 174:60514.

7. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: A statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237:395-400.
8. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on first cribaje CT. *N Engl J Med*. 2013;369:910-9
9. Las cifras de Cáncer en España en 2016.
http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/las_cifras_del_cancer_en_esp_2016.pdf
10. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med*. 2003; 348:2535-42.
11. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC; American College of Chest Physicians. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):94S-107S.
12. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. National Lung Cribaje Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic cribaje. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):395-409.
13. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, Clingan KL, Duan F, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis CA, Gierada DS, Jain A, Jones GC, Mahon I, Marcus PM, Rathmell JM, Sicks J; National Lung Cribaje Trial Research Team. Results of the two incidence cribajes in the National Lung Cribaje Trial. *N Engl J Med*. 2013 Sep 5; 369(10):920-31.

14. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: A statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2013;266:304-17.
15. Austin JH, Garg K, Aberle D, Yankelevitz D, Kuriyama K, Lee HJ, et al. Radiologic implications of the 2011 classification of adenocarcinoma of the lung. *Radiology*.2013; 266:62–71.
16. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, 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.
17. Gadgeel SM, Ramalingam S, Cummings G, et al. Lung cancer in patients , 50 years of age: the experience of an academic multidisciplinary program. *Chest* 1999;115(5):1232–1236.
18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5–29.
19. Chiles C, Duan F, Amorosa JK, et al. Sex and gender-linked differences in baseline characteristics of the National Lung Cribaje Trial [abstr]. In: Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting Program. Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America, 2015;111
20. Boiselle PM. Lung nodule consistency and relative risk of future lung cancer diagnosis: does sex matter? [abstr]. In: Radiological Society of North

- America Scientific Assembly and Annual Meeting Program. Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America, 2015; 111.
21. Kobayashi Y, Sakao Y, Deshpande GA, et al. The association between baseline clinical radiological characteristics and growth of pulmonary nodules with ground-glass opacity. *Lung Cancer* 2014;83(1):61–66.
 22. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011;377(9760):139–146.
 23. Tamura M, Shimizu Y, Yamamoto T, Yoshikawa J, Hashizume Y. Predictive value of one-dimensional mean computed tomography value of ground-glass opacity on high resolution images for the possibility of future change. *J Thorac Oncol* 2014;9(4):469–472.
 24. Gadgeel SM, Ramalingam. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014;511(7511): 543–550.
 25. Lee PN. Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer. *Occup Environ Med* 2001;58(3):145–153.
 26. Field RW, Steck DJ, Smith BJ, et al. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. *Am J Epidemiol* 2000;151(11):1091–1102.

27. Gottlieb LS, Husen LA. Lung cancer among Navajo uranium miners. *Chest* 1982; 81(4):449–452.
28. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol.* 1999;149:13-20.
29. Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I, Boschetto P, Ravenna F, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop nonsmall cell lung carcinoma. *Thorax.* 2004;59:679-81.
30. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28:1245-57.
31. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med.* 1986;105:503-7.
32. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet* 2004;75(3):460-474.
33. Gros Ch. Citado por Villavieja Atance en. “valoración del cáncer de mama por medios físicos, naturales y artificiales”. Tesis doctoral. Universidad de Zaragoza. 1976.
34. Ribera Casado JM, Ruiz de Aguilar A. Neoplasias primitivas dobles. *Med Clin Barcelona* 1981;76:421-426.

35. De Gregorio MA, Lopez P, Roca M, Marco R, Garcia E, Duce F. Analisis del nódulo pulmonar solitario en pacientes con neoplasia conocida de localización extrapulmonar. Arch Bronconeumol 1985;67-70
36. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Mentzer SJ, Lukanich JM, Sugarbaker DJ, et al. Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. Chest. 2004;125:2175–81.
37. Kim HY, Shim YM, Lee KS, Han J, Yi CA, Kim YK. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons. Radiology 2007; 245(1):267-275
38. McLoud TC, Swenson SJ. Lung carcinoma. Clin Chest Med.1999;20 (4):697-713
39. Erasmus JJ, Connolly JE, Mc Adams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. Radiographics 2000; 20: 43-50.
40. Berger WG, Erly WK, Krupinski EA, Standen JR, Stern RG. The solitary pulmonary nodule on chest radiography: can we really tell if the nodule is calcified. Am J Roentgenol 2001; 176: 201-4.
41. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, Fishman EK, Braverman RM, Zerhouni EA. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. Radiology. 1986 Aug;160(2):307-12.
42. Tang AW, Moss HA, Robertson RJ. The solitary pulmonary nodule. Eur J Radiol. 2003;45:69-77.

43. Bartholmai BJ, Koo CW, Johnson GB, White DB, Raghunath SM, Rajagopalan S, Moynagh MR, Lindell RM, Hartman TE. Pulmonary nodule characterization, including computer analysis and quantitative features. *J Thorac Imaging*. 2015 Mar;30(2):139-56.
44. Bastarrika G, Cano D, Hernandez C, Burogs-Alonso A, Gonzalez I, Villanueva A et al. Detección y caracterización del nódulo pulmonar por tomografía computerizada multicorte. *Radiología*. 2007;49 (4):237-46
45. Khan AN, Al-Jahdali HH, Allen CM et al. The calcified lung nodule. What does it mean? *Ann Thorac Med* 2010;5:67-79
46. Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW Jr, Leo FP, Hamper UM, Fishman EK, Zerhouni EA. Pulmonary hamartoma: CT findings. *Radiology*. 1986 Aug;160(2):313-7.
47. Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics*. 2001 Mar-Apr;21 (2):403-17.
48. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology* 2006.;239:34-49
49. Mahoney MC, Shipley RT, Corcoran HL, et al. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:255-8
50. Grewal RG, Austin JH. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr*. 1994;18:867-871

51. Woodring JH, Fried AM, Chuang VP. Solitary cavities of the lung: diagnostic implications of cavity wall thickness. *AJR Am J Roentgenol*. 1980 Dec;135(6):1269-71.
52. Woodring JH, Fried AM. Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung. *AJR. Am J Roentgenol*. 1983;140:473-4
53. Mirtcheva RM, Vazquez M, Yankelevitz DF, Henschke CI. Bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma with bronchioloalveolar features presenting as ground-glass opacities on CT. *Clin Imaging*. 2002 Mar-Apr; 26(2):95-100.
54. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):697-722.
55. Kui M, Templeton PA, White CS, Cai ZL, Bai YX, Cai YQ. Evaluation of the air bronchogram sign in solitary pulmonary lesions. *J Comput Assist Tomogr*. 1996 Nov-Dec;20(6):983-6.
56. Muram TM, Aisen A. Fatty metastatic lesions in 2 patients with renal clear-cell carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 2003 Nov-Dec;27(6):869-70.
57. Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. *Radiology*. 1993 Feb;186(2):405-13.
58. De Hoop B, van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology* 2012;265(2):611–616.

59. Ahn MI, Gleeson TG, Chan IH, et al. Perifissural nodules seen at CT cribrage for lung cancer. *Radiology* 2010;254:949–956.
60. Bankoff MS, McEniff NJ, Bhadelia RA, Garcia-Moliner M, Daly BD. Prevalence of pathologically proven intrapulmonary lymph nodes and their appearance on CT. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:629–630.
61. Hyodo T, Kanazawa S, Dendo S, Kobayashi K, Hayashi H, Kouno Y, Fujishima M, Hiraki Y. Intrapulmonary lymph nodes: thin-section CT findings, pathological findings, and CT differential diagnosis from pulmonary metastatic nodules. *Acta Med Okayama*. 2004 Oct;58(5):235-40.
62. Taniguchi Y, Haruki T, Fujioka S, Adachi Y, Miwa K, Nakamura H. Subpleural intrapulmonary lymph node metastasis from colorectal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Aug;15(4):250-2.
63. Zwirewich CV, Vedal S, Miller RR, Muller NL. Solitary pulmonary nodule: high resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 1991; 179: 469-76
64. Heitzman ER, Markarian B, Raasch BN, Carsky EW, Lane EJ, Berlow ME. Pathways of tumor spread through the lung: radiologic correlations with anatomy and pathology. *Radiology*. 1982;144:3–9.
65. Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of indeterminate nodule. *Radiographics* 2000; 20: 59-66
66. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part solid and nonsolid nodules. *Am J Roentgenol* 2002; 178: 1053-7

67. Huston J, Muhm JR. Solitary pulmonary opacities: plain tomography. *Radiology* 1987; 163(2): 481-5.
68. Seeman MD, Seeman O, Luboldt W, Bonél H, Sittek H, Dienemann H et al. Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer* 2000; 29: 103-24.
69. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Muller NL, Sherrick A, Yamashita K, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology*. 2000; 214:73-80.
70. Khan A, Herman PG, Vorwerk P, Stevens P, Rojas KA, Graver M. Solitary pulmonary nodules: comparison of classification with standard, thin sections, and reference phantom CT. *Radiology*. 1991;179(2):477-481
71. Truong MT, Ko JP, Rossi SE, Rossi I, Viswanathan C, Bruzzi JF, Marom EM, Erasmus JJ. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics*. 2014 Oct;34(6):1658-79.
72. Pinto PS. The CT Halo Sign. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):109-10.
73. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, Sung KJ.. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. . *AJR Am J Roentgenol*. 2003 May;180(5):1251-4.
74. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology*. 1985; 157(3):611-614
75. Hill CA. Tail signs associated with pulmonary lesions: critical reappraisal. *AJR Am J Roentgenol*. 1982; 139:311-6.

76. Nathan MH, Collins VP, Adams RA. Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. *Radiology*. 1962 Aug;79: 221-32.
77. Steele JD, Buell P. Asymptomatic solitary pulmonary nodules: hos survival, tumor size, and growth rate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 65: 140-51.
78. Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2 – year stability imply that pulmonary nodules are benign? *Am J Roentgenol* 1997; 168:325-8
79. Kostis WJ, Yankelevitz DF, Reeves AP, Fluture SC, Henske CI. Small pulmonary nodules: reproducibility of three - dimensional volumetric measurement and estimation of time to follow up CT. *Radiology* 2004; 231: 446-52
80. Peters R, Heuvelmans MA, Vliegenthart R, Van Ooijen PM, De Bock GH, Oudkerk M. Prevalence of pulmonary multi-nodularity in CT lung cancer screening and lung cancer probability [abstr]. In: *Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting Program*. Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America, 2015; 111.
81. Garland LH. Bronchial carcinomas: lobar distribution of lesions in 250 case. *Calif Med* 1961; 94: 7-8.
82. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignance in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997; 157: 849-55.

83. Winer-Muran HT, Jennings SG, Tarver RD, Aisen AM, Tann M, Conces DJ et al. Volumetric growth rate of stage I lung cancer prior to treatment: serial CT scanning. *Radiology* 2002; 223: 798-805.
84. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, et al. Five-year lung cancer cribrage experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology* 2007;242(2):555–562.
85. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(8):848–854.
86. Koo CW, Miller WT, Kucharczuk JC. Focal ground-glass opacities in non-small cell lung carcinoma resection patients. *Eur J Radiol.* 2012 Jan;81(1):139-45.
87. Li F, Sone S, Abe H, Macmahon H, Doi K. Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin-section CT findings. *Radiology.* 2004 Dec;233(3):793-8.
88. Takashima S, Sone S, Li F, Maruyama Y, Hasegawa M, Matsushita T, Takayama F, Kadoya M. Small solitary pulmonary nodules (< or =1 cm) detected at population-based CT screening for lung cancer: Reliable high-resolution CT features of benign lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Apr;180(4):955-64.
89. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(7):738–744.

90. De Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007;132(6):1932–1938.
91. Kwak N, Park CM, Lee J, et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Med* 2014;108(3):524–530.
92. Doo KW, Kang EY, Yong HS, Ham SY, Lee KY, Choo JY. Comparison of chest radiography, chest digital tomosynthesis and low dose MDCT to detect small ground-glass opacity nodules: an anthropomorphic chest phantom study. *Eur Radiol.* 2014 Dec; 24(12):3269-76.
93. Ketai L, Malby M, Jordan K, Meholic A, Locken J. Small nodules detected on chest radiography: does size predict calcification? *Chest.* 2000 Sep;118(3):610-4.
94. Jeffrey B. Alpert, MD, Conor M. Lowry, MD, Jane P. Ko, MD. Imaging the Solitary Pulmonary Nodule. *Clin Chest Med* 36 (2015)161-178
95. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC, Chiles C, Black WC, Aberle DR; Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med.* 2014 Feb 1; 174 (2):269-74.
96. Arauzo E, Castaño M. Evaluación radiológica del nódulo pulmonar solitario. *Medicina Respiratoria.* 2011, 4 (2):27-37
97. Romera N, Gómez M, García J, López G, Santiago A, Sánchez E. Estudio y seguimiento del nódulo pulmonar solitario detectado de manera incidental en un estudio radiológico. *SERAM* 2014.

98. Pozo Rodríguez F, Álvarez-Martínez C, Melero-Moreno C, Pozo-García MA, Martín-Roncero W., Martín-García I. Revisión sistemática de la eficacia diagnóstica de la tomografía por emisión de positrones en el nódulo pulmonar solitario. MBE. Neumología. 2004. Disponible:
<http://mbeneumologia.org/mbe/actividadCientifica/shtml/pdf/rs.pdf>
99. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: A meta-analysis. JAMA. 2001;285:914–24.
100. Deppen S, Putnam Jr JB, Andrade G, Speroff T, Nesbitt JC, Lambright ES, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in a region of endemic granulomatous disease. Ann Thorac Surg. 2011; 92:428–32.
101. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143, e211S-50S.
102. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. Thorax. 2010; 65 Suppl 3:iii1–27.
103. Sanchez de Cos J, Hernandez JH, Jimenez MF, Sanchez SP, Gratacos AR, Porta RR. SEPAR guidelines for lung cancer staging. Arch Bronconeumol. 2011;47: 454–65.
104. Alvarez Martinez CJ, Bastarrika Alemañ G, Disdier Vicente C, Fernandez Villar A, Hernandez Hernandez JR, Maldonado Suarez et al.

- Normativa SEPAR sobre el manejo del nódulo pulmonar solitario. Arch Bronconeumol. 2014, 50 (7):285-293.
105. Baldwin DR, Eaton T, Kolbe J, Christmas T, Milne D, Mercer J. Management of solitary pulmonary nodule: how do thoracic computed tomography and guided fine needle biopsy influence clinical decisions? Thorax. 2002;57:817-22.
106. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, Cook DJ. Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: A meta-analysis. Thorax. 1999;54:884-93.
107. Ng YL, Patsios D, Roberts H, Walsham A, Paul NS, Chung T, et al. CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of pulmonary nodules measuring 10 mm or less. Clin Radiol. 2008;63:272-7.
108. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: Analysis of discharge records. Ann Intern Med. 2011;155:137-44.
109. Botana-Rial M, Nuñez-Delgado M, Pallarés-Sanmartín A, Leiro-Fernández V, Torres-Durán M, Represas-Represas C, et al. Multivariate study of predictive factors for clearly defined lung lesions without visible endobronchial lesions intransbronchial biopsy. Surg Endosc. 2010;24:3031-6.
110. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. Chest. 2012;142:385-93.

111. Falcoz PE, Brunelli A, Dahan M, Decaluwe HM, Raemdonck D, Rocco G, et al. Database report silver book 2013. European Society of Thoracic Surgeon. 2013.
112. European Group on Tumor Markers. Lung cancer. Tumour markers. Serum tumour markers.
- Disponible en: http://www.egtm.eu/professionals/lung_cancer
113. Raad RA, Suh J, Harari S, Naidich DP, Shiau M, Ko JP.. Nodule characterization: subsolid nodules. Radiol Clin North Am. 2014 Jan; 52(1):47-67.
114. Chong S, Lee KS, Chung MJ, et al. Lung cancer screening with low-dose helical CT in Korea: experiences at the Samsung Medical Center. J Korean Med Sci 2005;20:402–8.
115. Mac Redmond R, McVey G, Lee M, et al. Screening for lung cancer using low dose CT scanning: results of 2 year follow up. Thorax 2006;61:54–6.
116. MacRedmond R, Logan PM, Lee M, et al. Screening for lung cancer using low dose CT scanning. Thorax 2004;59:237–41.
117. Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. N Engl J Med 2009; 361:2221–9.
118. Felix L, Serra-Tosio G, Lantuejoul S, et al. CT characteristics of resolving ground-glass opacities in a lung cancer screening programme. Eur J Radiol 2011;77:410–6.

119. Oh JY, Kwon SY, Yoon HI, et al. Clinical significance of a solitary ground-glass opacity (GGO) lesion of the lung detected by chest CT. *Lung Cancer* 2007; 55:67–73.
120. Lee SM, Park CM, Goo JM, et al. Transient part solid nodules detected at screening thin-section CT for lung cancer: comparison with persistent part-solid nodules. *Radiology* 2010;255:242–51.
121. Godoy MC, Truong MT, Sabloff B, Naidich DP. Subsolid Pulmonary Nodule Management and Lung Adenocarcinoma Classification: state of the Art and future trends. *Semin Roentgenol.* 2013 Oct;48(4):295-307
122. Gould MK, Ananth L, Barnett PG. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest.* 2007;131:383–8.
123. Álvarez-Martínez CJ. Determinación de un modelo predictivo de la probabilidad de malignidad en el nódulo pulmonar solitario y verificación de la bondad predictiva del modelo. Madrid: Universidad Complutense; 2000.
124. Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. A Bayesian approach. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:449–52.
125. Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part II. Application. *Radiology.* 1993 Feb;186(2):415-22.

126. Heber MacMahon, MB, , David P. Naidich, , Jin Mo Goo, Kyung Soo Lee, Ann N. C. Leung, John R. Mayo, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017; 000:1–16.
127. Francisco García-Río, Myriam Calle, Felip Burgos, Pere Casan, Félix del Campo, Juan B. Gáldiz, Jordi Giner, Nicolas González-Mangado, Francisco Ortega, Luis Puente *Maestu*. Normativa SEPAR. Espirometría. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(9):388–401
128. Romero Candeira S, Alemany Frances L, Martin Serrano C, Candela Blanes A, Hernández Blasco L, Martínez Sanchis A. Nódulo pulmonar solitario. Análisis de la experiencia durante 6 años en un servicio médico. *Anales de Medicina Interna*. 1994. Vol. II, número 9, pp 427-430.
129. Salvatierra Velazquez A, Lopez Pujol J, Velasco García M, Sebastian Quetglas F, Cueto Ladro de Guevara A, Candelas Barrios J, Garrido García F. Nódulo pulmonar solitario I. Análisis de un diagnóstico prospectivo. *Arch Bronconeumol* 1986; 22:57-64.
130. Freixenet J, Catalán M, González J, Sanjuán MA, Mateu M, Gimferrer J.M et al. Análisis de 110 casos de nódulo pulmonar solitario tratados quirúrgicamente. *Arch Bronconeumol* 1990, 26:8-11.
131. Gálvez Medina MJ, Solano González J, Andrés Prado MJ, Izquierdo Patrón M, Gómez Martínez AM, Sevanne Vega J. Nódulo pulmonar indeterminado: diagnóstico quirúrgico. Modelos de predicción de malignidad. Servicio de Neumología y Medicina Preventiva. Hospital Universitario. Fundación Alcorcón. Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Póster. 47º Congreso Nacional SEPAR.

132. Barrios Barreto D.D, Navío Martín P, Mayoralas Alises S, Lazo Meneses P, Díaz Lobato S et al. Diagnóstico y seguimiento de nódulo pulmonar solitario. Análisis de 105 casos. Hospital Ramón y Cajal. Póster. 48ª Congreso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR.2015
133. Pereiro T, Golpe A, Alvarez-Dobaño JM, Lama A, Fernandez L, Suarez J et al. Manejo del nódulo pulmonar solitario en función de la probabilidad de neoplasia. ¿Qué aporta la PET en nuestro medio? Hospital Clínico de Santiago de Compostela. Póster. 48º Congreso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR. 2015
134. Gómez Larrauri A, Lopez Picado A, Lobo Beristain JL, Garcia Fuika S. ¿Son útiles los modelos de predicción de malignidad del nódulo pulmonar solitario en la práctica clínica? Hospital Clínico de Álava. Póster. 49º Congreso SEPAR. 2016
135. Westcott SL. Direct percutaneous needle aspiration of localized pulmonary lesions: Results in 422 patients. Radiology 1980; 137: 31-35
136. Zelch JV, Lallí AF, McCormack U, Belovich DM. Aspiration biopsy in diagnosis of pulmonary nodule. Chest 1973; 63: 149-152
137. Li H, Boiselle PM, Shepard JAO, Trotman-Dickenson B, McLoud TC. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: Comparison of *small* and large pulmonary nodules. MR Am J Roentgenol 1996; 167: 105-110

138. Gregorio de Ariza MA, Villavieja Atance SL, Andreu P, Alfonso Aguirán ER, López P. Fiabilidad y seguridad del método radiológico. Modelo experimental de evaluación. Arch Facultad Medicina Zaragoza; 1989; 29: 128-132168



