

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS Y PATOLÓGICOS EN EL MANEJO QUIRÚRGICO  
DE LOS NÓDULOS PULMONARES EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA DE TÓRAX DEL  
HOSPITAL RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA DEL 2005 AL 2017”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de  
Posgrado de Cirugía Torácica General, para optar al grado y título de especialista en  
Cirugía Torácica General.

ALBERT BOLAÑOS CUBILLO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

## Dedicatoria y Agradecimientos.

A mis padres, Jesús Bolaños Blanco y Yalilly Cubillo Rodríguez, a quienes con su apoyo diario les debo todos mis logros alcanzados hasta el día de hoy.

A mi compañera de vida, Melissa Hernández, que con su apoyo incondicional he logrado alcanzar mis metas y superarme, y llegar a tener nuevos proyectos de la mano de la persona más bella y maravillosa del mundo.

Al Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia que ha sido mi segunda casa por muchos años de formación académica y a todos los maestros del post grado de Cirugía de Tórax, por permitir mi formación, compartir sus conocimientos, dejarme crecer aún más como profesional y como persona, e incentivar me a mejorar y a pensar que en un país pequeño se puede realizar procedimientos quirúrgicos de primer mundo.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Cirugía Torácica General de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Cirugía Torácica General”



---

Dra. Andrea Mata Blanco

Especialista en Cirugía General y Cirugía Torácica

**Directora de Tesis**

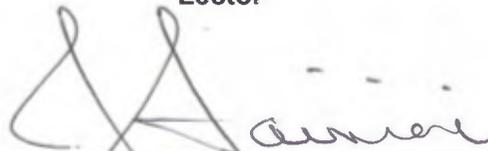


---

Dr. Rodrigo Chamorro

Especialista en Cirugía Cardiotorácica

**Lector**



---

Dr. Alberto Mainieri Hidalgo

Especialista en Cirugía General y Cirugía Torácica

**Director del Programa de Posgrado en Cirugía Torácica General**



---

Albert Bolaños Cubillo

**Candidato**

# Tabla de contenido

Dedicatoria y Agradecimientos.....	I
Resumen .....	IV
Abstract.....	V
Lista de Tablas.....	VI
Lista de Figuras.....	VII
Lista de Abreviaturas .....	X
1. Introducción.....	1
2. Objetivos .....	5
3. Marco Teórico.....	6
3.1 Generalidades y Conceptos Básicos.....	6
3.2 Etiología y Patología.....	8
3.2.1 Nódulos pulmonares benignos .....	10
3.2.2 Nódulos pulmonares malignos .....	21
3.3 Evaluación diagnóstica.....	41
3.4 Evaluación tomográfica del nódulo pulmonar dominante y solitario .....	46
3.5 Estratificación de riesgo de malignidad .....	56
3.6 Manejo del nódulo pulmonar dominante y solitario.....	66
3.7 Abordaje quirúrgico del nódulo pulmonar .....	75
4. Metodología.....	81
5. Resultados.....	86
5.1 Análisis de la población total con reportes de biopsia .....	86
5.2 Análisis de muestra del total de casos con reporte de biopsia y reporte formal de tomografía de tórax .....	105
6. Discusión .....	118
7. Conclusiones .....	129
8. Bibliografía .....	131

## Resumen

**Objetivo:** Analizar los nódulos pulmonares resecados en el servicio de cirugía de tórax del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia (HCG) del 2005 al 2017, identificando etiología, abordaje quirúrgico, factores de riesgo, y predecir malignidad basado en los reportes radiológicos de tomografía computarizada de tórax (TC) preoperatoria.

**Metodología:** Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de 208 pacientes, mayores de 15 años, con nódulo pulmonar resecado en HCG del 2005 al 2017. Se realizó análisis de las variables número de nódulos, antecedente de neoplasia extrapulmonar, grupo de edad y localización del nódulo relacionándolos con malignidad con Chi-cuadrado. Se valoraron las causas etiológicas más frecuentes de nódulos benignos, malignos y metastásicos, y según nódulo pulmonar solitario (NPS), dominante (NPD) o nódulos múltiples (NPM), la técnica y el procedimiento realizado. Identificando los pacientes que tenían reporte preoperatorio formal de TC tórax por radiólogo, se obtuvo una subpoblación de 127 casos, donde los factores de riesgo y los hallazgos tomográficos fueron evaluados mediante un análisis de regresión logístico para determinar la probabilidad de neoplasia maligna.

**Resultados:** Población total (n=208), la edad ( $p<0.0013$ ), antecedente de neoplasia extrapulmonar maligna ( $p<0.0001$ ) y el número de nódulos ( $p<0.0248$ ) presentaron asociación estadística con el resultado de benigno o maligno. 52% de los reportes patológicos fueron benigno (histoplasmosas 21%, granulomas por tuberculosis y hamartomas). El 48% restante eran malignas, con 14% neoplasia maligna primaria de pulmón (adenocarcinoma invasor 42%, tumor carcinoide típico 25% y carcinoma epidermoide 14%) y 34% metástasis (adenocarcinomas colorrectales 21%, carcinoma de células renales y carcinoma adenoide quístico de cabeza y cuello). Al evaluar según número de lesiones, 41% fueron NPS (histoplasmosa, adenocarcinoma invasor y granulomas por tuberculosis), 36% NPD (metástasis de adenocarcinoma colorrectal, hamartomas, granulomas) y 23% NPM (histoplasmosas, carcinoma epidermoide invasor y metástasis de carcinoma renal). 46% se resecaron por toracoscopía, 53% por toracotomía, 84% con resección en cuña, 5% segmentectomías abiertas y 9,6% lobectomías. La subpoblación con reporte de TC de tórax (n=127), el análisis de regresión logística multivariable, identificó las variables significativas antecedente previo de neoplasia extrapulmonar ( $p=0.000136$ ), localización lóbulo medio ( $p=0.01045$ ) y lóbulo inferior izquierdo ( $p=0.09548$ ), lobulación ( $p=0.002589$ ) y reporte de sospecha de malignidad ( $p=0.00345$ ) con mayor probabilidad de cáncer con  $\alpha<0.1$ , mientras que nódulo sólido ( $p=0.02428$ ) y calcificaciones ( $p=0.06363$ ) con menor probabilidad.

**Conclusiones:** En la población, la mayoría nódulos pulmonares fueron benignos asociados principalmente a granulomas infecciosos. De las lesiones malignas, la edad, antecedente de tumor extrapulmonar y el número de nódulos, fueron las variables con significancia estadística. De los nódulos malignos el adenocarcinoma invasor fue la lesión más frecuente, mientras que de las metástasis, el origen de adenocarcinoma colorrectal fue el más común. Factores de riesgo identificados fueron la historia de malignidad previa, localización en lóbulo medio o en lóbulo inferior izquierdo, lobulación y reporte de radiólogo de sospechoso de malignidad, mientras que nódulo sólido y las calcificaciones más posibilidad de benignidad.

## Abstract

**Purpose:** To analyze the resected lung nodules in the thoracic surgery service of Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia Hospital (HCG) from 2005 to 2017, identifying etiology, surgical approach, risk factors; and to predict malignancy using radiological preoperative reports of chest computed tomography (CT).

**Materials and methods:** Observational, retrospective and descriptive study of 208 patients, older than 15 years, with pulmonary nodules resected in HCG from 2005 to 2017. Analysis of the number of nodule variables, history of extrapulmonary tumor, age group and location of the nodule was performed, using Chi-square for relating them with malignancy. The most frequent etiological causes of benign, malignant and metastatic nodules were assessed, and also for solitary pulmonary nodule (NPS), dominant (NPD) or multiple nodules (NPM), the technique and the procedure performed. By identifying patients who had a formal preoperative chest CT scan by radiologist, a subpopulation of 127 cases was obtained, where risk factors and tomographic findings were evaluated by means of a logistic regression analysis to determine the probability of malignancy.

**Results:** Total population (n = 208), age (p <0.0013), history of malignant extrapulmonary neoplasm (p <0.0001) and number of nodules (p <0.0248) presented a statistical association with benign or malignant nodule. 52% lung nodules were benign (histoplasmosis 21%, tuberculosis nodules and hamartomas). 48% were malignant, with 14% primary malignant neoplasm of the lung (invasive adenocarcinoma 42%, typical carcinoid tumor 25% and squamous cell carcinoma 14%) and 34% metastases (21% colorectal adenocarcinoma, renal cell carcinoma and cystic adenoid carcinoma of head and neck). According to number of lesions, 41% were NPS (histoplasmosis, invasive adenocarcinoma and tuberculosis nodules), 36% NPD (metastasis of colorectal adenocarcinoma, hamartomas, granulomas) and 23% NPM (histoplasmosis, invasive squamous cell carcinoma and metastasis of renal carcinoma). 46% were resected by thoracoscopy, 53% by open thoracotomy, 84% by wedge resection, 5% by open segmentectomy, and 9.6% by lobectomy. The subpopulation with a chest CT scan report (n = 127) the multivariate logistic regression analysis identified the significant antecedent variables of extrapulmonary tumor (p = 0.000136), location in the middle lobe (p = 0.01045) and left lower lobe (p = 0.09548), lobulation (p = 0.002589) and report of suspicion of malignancy (p = 0.00345) with greater probability of cancer with  $\alpha < 0.1$ , while solid nodule (p = 0.02428) and calcifications (p = 0.06363) had less probability.

**Conclusions:** Most pulmonary nodules were benign associated mainly with infectious granulomas. Of the malignant lesions, the age, history of extrapulmonary tumor and the number of nodules, were the variables with statistical significance. Of the malignant nodules, the invasive adenocarcinoma was the most frequent lesion, while of the metastases, colorectal adenocarcinoma was the most common origin. Risk factors identified were the history of previous malignancy, location in the middle lobe or in the left lower lobe, lobulation and radiologist report of suspicion of malignancy, while solid nodule and calcifications were related to benignity.

## Lista de Tablas

<b>Tabla 1</b>	9
<b>Tabla 2</b>	23
<b>Tabla 3</b>	24
<b>Tabla 4</b>	31
<b>Tabla 5</b>	60
<b>Tabla 6</b>	61
<b>Tabla 7</b>	64
<b>Tabla 8</b>	65
<b>Tabla 9</b>	68
<b>Tabla 10</b>	69
<b>Tabla 11</b>	71
<b>Tabla 12</b>	73
<b>Tabla 13</b>	74
<b>Tabla 14</b>	74
<b>Tabla 15</b>	88
<b>Tabla 16</b>	90
<b>Tabla 17</b>	91
<b>Tabla 18</b>	92
<b>Tabla 19</b>	94
<b>Tabla 20</b>	95
<b>Tabla 21</b>	97
<b>Tabla 22</b>	98
<b>Tabla 23</b>	98
<b>Tabla 24</b>	99
<b>Tabla 25</b>	100
<b>Tabla 26</b>	102
<b>Tabla 27</b>	104
<b>Tabla 28</b>	105
<b>Tabla 29</b>	106
<b>Tabla 30</b>	106
<b>Tabla 31</b>	107
<b>Tabla 32</b>	114
<b>Tabla 33</b>	115
<b>Tabla 34</b>	116
<b>Tabla 35</b>	117

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Clasificación de los nódulos pulmonares basado en la densidad del mismo por tomografía computarizada. (Referencia 10,13) .....	8
<b>Figura 2</b> Nódulo pulmonar con calcificaciones en pop-corn, sugestivo de hamartoma (20) .....	10
<b>Figura 3.</b> Nódulo cavitados en lóbulo medio, sospechoso de ser secundario a tuberculosis pulmonar (20) .....	13
<b>Figura 4</b> Nódulo pulmonar de bordes lobulados, irregular, sólida, derecha. Reporte de patología indica histoplasmosis (20).....	14
<b>Figura 5</b> Paciente con Granulomatosis con poliangeitis, con al menos 3 nódulos pulmonares derechos, el más grande periférico, anterior de borde regular, redondeado.....	17
<b>Figura 6</b> Paciente con artritis reumatoidea, con nódulo pulmonar irregular, con retracción pleural y pequeña cavitación periférica, con reporte de patología de nódulo reumatoides (20) .....	18
<b>Figura 7</b> Sarcoidosis. Múltiples nódulos pulmonares bilaterales, subcentimétricos, con densidad de tejido blando, redondeados (20) .....	21
<b>Figura 8</b> Patrón evolutivo del adenocarcinoma de pulmón desde lesiones pre invasivas hasta lesiones invasivas. Modificado de referencia 38.....	26
<b>Figura 9</b> Opacidad en vidrio deslustrado izquierda, con reporte de patología positivo por una hiperplasia adenomatosa con atipia. Lesión encerrada en negro. (20) .....	27
<b>Figura 10.</b> Nódulo semisólido en lóbulo superior derecho. Lesión con signo del halo, con un componente sólido central de 3mm y un halo en vidrio deslustrado. (20).....	28
<b>Figura 11</b> Adenocarcinoma invasor de lóbulo superior derecho. Lesión irregular, mal definida, con cola pleural, con signo del halo por componente en vidrio deslustrado y pseudocavitaciones (20).....	29
<b>Figura 12</b> Clasificación de neoplasias neuroendocrinas de pulmón basado en grado de diferenciación. Referencias 40, 41, 42. ....	30
<b>Figura 13</b> Tumor carcinoide típico. Nódulo pulmonar izquierdo, redondeado, levemente espiculado, periférico (20) .....	32
<b>Figura 14</b> Signo del vaso nutricio. Nódulo pulmonar metastásica de adenocarcinoma colorrectal izquierdo (20).....	34
<b>Figura 15.</b> Metástasis de adenocarcinoma de colon. Paciente femenina de 35 años con elevación significativa del antígeno carcinoembrionario. (20).....	36
<b>Figura 16</b> Metástasis múltiples bilaterales de carcinoma de células claras de riñón (20) .....	37
<b>Figura 17</b> Metástasis de melanoma. Paciente masculino 56años, antecedente de melanoma en pared abdominal (20) .....	37
<b>Figura 18</b> Metástasis bilaterales de sarcoma sinovial (20) .....	38
<b>Figura 19</b> Nódulos pulmonares bilaterales secundarios a metástasis de carcinoma adenoide quístico (20) .....	39
<b>Figura 20</b> Metástasis de adenocarcinoma de mama, Nódulo en lóbulo superior izquierdo, lobulado, redondeado, bien definido, sólido (20).....	39
<b>Figura 21</b> Metástasis múltiples de carcinoma papilar de tiroides (20) .....	40
<b>Figura 22</b> Nódulo pulmonar solitario derecho. Masculino 55años, tabaquista importante con hallazgo de nódulo de 15mm irregular paracardíaco derecho sospechoso de malignidad (20).....	41

<b>Figura 23</b> Signo del bronquio. Paciente 76años, no tabaquista, hipertensa, cardiópata con lesión de 25mm en lóbulo superior derecho positivo por adenocarcinoma (20).....	44
<b>Figura 24</b> Masa pulmonar derecha de 43mm de diámetro mayor. Biopsia positiva por adenocarcinoma invasor de pulmón (20).....	48
<b>Figura 25</b> Adenocarcinoma invasor de pulmón. Nódulo espiculado irregular, lobulación anterior, con cola pleural en segmento VI izquierdo (20).....	49
<b>Figura 26</b> Nódulo calcificado con patrón difuso en lóbulo inferior derecho de aspecto benigno (20).....	52
<b>Figura 27</b> Nódulo cavitado en lóbulo inferior derecho. Biopsia negativa por malignidad reporta tinción positiva por tuberculosis (20).....	53
<b>Figura 28.</b> Adenocarcinoma invasor de lóbulo superior izquierdo de 23mm de diámetro mayor en contacto con mediastino sin evidencia de infiltración local (20).....	55
<b>Figura 29</b> Porcentaje de lesiones malignas y benignas resecaadas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017. ....	86
<b>Figura 30</b> Porcentaje de lesiones con hallazgos histopatológicos de benignidad, metástasis y neoplasias malignas primarias de pulmón en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017 .....	87
<b>Figura 31</b> Porcentaje de nódulos pulmonares resecaados basado en el número de nódulos en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017.....	87
<b>Figura 32</b> Comparación de hallazgos histopatológicos de metástasis, tumor primario de pulmón y neoplasia benigna según el número de nódulos en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017 .....	89
<b>Figura 33</b> Porcentaje de pacientes con diagnóstico de nódulo pulmonar con y sin antecedente previo de neoplasia maligna extrapulmonar en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia .....	90
<b>Figura 34</b> Hallazgos Histopatológicos según número de nódulos pulmonares en pacientes sin antecedente de Neoplasia maligna extrapulmonar previa en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017.....	92
<b>Figura 35</b> Hallazgos Histopatológicos según número de nódulos pulmonares en pacientes sin antecedente de Neoplasia maligna extrapulmonar previa en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017.....	93
<b>Figura 36</b> Hallazgos histopatológicos de nódulos pulmonares resecaados según grupo etáreo en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017 .....	94
<b>Figura 37</b> Hallazgos histopatológicos de nódulos pulmonares resecaados según ubicación por lóbulo pulmonar en Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017.....	96
<b>Figura 38</b> Casos operados con diagnóstico de nódulo pulmonar por año en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017 .....	104
<b>Figura 39</b> Resultado histopatológico de Nódulos pulmonares según Tamaño del Nódulo Pulmonar en tomografía de tórax en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017.....	108
<b>Figura 40</b> Resultado Histopatológico de Nódulos Pulmonares según Densidad del Nódulo Pulmonar en Tomografía de Tórax en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017.....	109
<b>Figura 41</b> Resultado Histopatológico de Nódulos Pulmonares basado en Números de Nódulos en tomografía computarizada en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017 .	110
<b>Figura 42</b> Resultado Histopatológico de Nódulos Pulmonares basado en Ubicación de Nódulo por Tomografía computarizada en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017	111

**Figura 43** Resultado Histopatológico de Nódulos Pulmonares basado en Hallazgos en el Contorno y Contenido del Nódulo según Reporte de Tomografía Computarizada en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017 .....112

**Figura 44** Resultado Histopatológico de Nódulos Pulmonares basado en Sospecha de Malignidad del Nódulo según reporte de Tomografía computarizada en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017 .....113

## Lista de Abreviaturas

NSCLC: Cáncer de pulmón de células no pequeñas (del inglés 'Non small cells lung cancer')

SCLC: Cáncer de pulmón de células pequeñas (del inglés "Small cells lung cancer")

TC: Tomografía Computarizada.

NPS: Nódulo pulmonar solitario

NPD: Nódulo pulmonar dominante

NPM: Nódulos pulmonares múltiples

NS: Nódulo Sólido

NSS: Nódulo semisólido, parcialmente sólido o mixto

GGO: Opacidad en vidrio deslustrado (del inglés 'ground-glass opacity')

HCG: Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

LID: Lóbulo inferior derecho

LSD: Lóbulo superior derecho

LM: Lóbulo medio

LSI: Lóbulo superior izquierdo

LII: Lóbulo inferior izquierdo

UH: Unidades Hounsfield

VATS: Cirugía toracoscópica video-asistida (del inglés "video-assisted thoracoscopic surgery")

GIST: Tumor del estroma gastrointestinal (del inglés "gastrointestinal stromal tumor")

ANCAp: Anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos contra Proteinasa-3

IASLC: Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón

OMS: Organización Mundial de la Salud

HAA: Hiperplasia adenomatosa con atipia

AMI: Adenocarcinoma mínimamente invasivo

18F-FDG: 18-Fluoro-Deoxiglucosa

r-EBUS: Ultrasonido endobronquial radial (del inglés “radial-endobronchial ultrasound”)

SUV: Valor de captación estandarizado (del inglés “standardized uptake value”)

BTS: Sociedad Torácica Británica (del inglés “British Thoracic Society”)

ACCP: Sociedad Americana de Médicos del Tórax (del inglés “American College of Chest Physicians”)

NCCN: Red Nacional para la Comprensión del Cáncer (del inglés “National Comprehensive Cancer Network”)

# 1. Introducción

En la actualidad, el cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial, y sigue siendo de los tumores con mayor número de casos nuevos diagnosticados al año, llegando a dar hasta un 18% del total de muertes por cáncer en el mundo. Países como China, Japón, Korea, Polinesia, países de Europa del Este y Estados Unidos tienen una alta cantidad de casos nuevos diagnosticados por año, llegando a tener valores de tasa de incidencia de más de 39.1 por cada cien mil habitantes en hombres y más de 30.7 por cada cien mil habitantes en mujeres (1).

Para Latinoamérica, la tasa de incidencia es menor que su contraparte asiática y europea, aunque siempre con una dominancia masculina. El Caribe es la zona de mayor incidencia con tasa de 23.5 y de 14.2 por cada cien mil habitantes en hombres y mujeres respectivamente, seguido de Suramérica (16.8 y 10.2). Centroamérica no es la excepción, se presentan tasas de incidencia mucho menores (7.2 y 4.5 por cada cien mil en hombres y mujeres respectivamente) pero siempre manteniendo valores elevados de mortalidad (1).

Costa Rica presenta una variabilidad bastante particular con respecto al resto de países centroamericanos. Aunque existe un predominio de casos en pacientes del sexo masculino con una relación de 2 a 1, la incidencia y mortalidad han venido con tendencias al descenso, manteniéndose estable desde el 2010 hasta el 2014 (2).

En el país, la tasa de incidencia de neoplasia de pulmón en mujeres fue 4.12 por cada 100mil habitantes para el 2010, y para el 2014, ni siquiera formaba parte de las diez primeras causas de incidencia por cáncer a nivel nacional (3). Para los hombres, la incidencia en 2013 fue de 6.29 por cada 100mil habitantes, siendo el sexto más frecuente, superado por el cáncer de piel, próstata, gástrico y colónico. Las provincias de San José, Limón y Cartago presentaron los valores más altos con respecto al resto (3).

Al referirse a la mortalidad, la tasa ha tenido un patrón de disminución con el tiempo; pese a esto, en hombres el cáncer de pulmón durante el 2014 se encontraba en cuarto lugar de las neoplasias de más mortalidad (tasa 7.15 por cada 100mil habitantes) y de sétimo lugar para las mujeres (tasa 3.58 por cada 100mil habitantes), sosteniéndose como una de las patologías oncológicas más de mayor afectación de la sobrevida en Costa Rica (4).

El cáncer de pulmón es de los tumores con más alta mortalidad, donde la sobrevida en general de los pacientes que son diagnosticados con dicho padecimiento a cinco años es de aproximadamente un 18% (5).

El problema principal radica en que la gran mayoría de los tumores se diagnostican en una etapa avanzada, ya cuando no se puede ofrecer un tratamiento adecuado (5). Al menos un 24% presenta diseminación a ganglios linfáticos regionales al momento del diagnóstico y hasta un 55% de los casos se identifican cuando el paciente ya tiene metástasis a distancia (5). La infiltración a adenopatías regionales conlleva una sobrevida a 5 años de un 33%, y al presentarse enfermedad a distancia, esa sobrevida cae hasta un 5.5% (5).

Este panorama cambia radicalmente cuando se logra captar a los pacientes en una etapa temprana de la enfermedad. Para neoplasias de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), la sobrevida de pacientes a 5 años posterior a lobectomía en estadio I varía entre un 45 y un 65%, con más de un 80% de posibilidad de resección de la lesión principal (6).

Con todo lo anterior, la forma más adecuada de mejorar la sobrevida de los pacientes con cáncer de pulmón es el diagnóstico en la etapa más incipiente, con inicio de tratamiento lo más temprano posible. Esto se dificulta con el hecho que la mayoría de pacientes en estadio I se presentan asintomáticos, y al surgir síntomas como tos, pérdida de peso o hemoptisis, el paciente ya se encuentra en una fase avanzada (7).

Muchas de las lesiones de fase inicial son identificadas de manera incidental en una radiografía de tórax o en una tomografía helicoidal computarizada (TC), o mediante programas de tamizaje de cáncer de pulmón. Idealmente, un tamizaje efectivo debería llevar a una detección temprana de neoplasias pulmonares malignas en individuos

asintomáticos y por consiguiente, a una disminución en la mortalidad al brindar tratamiento rápido y oportuno (7).

Para Costa Rica, un pequeño país en desarrollo con una población relativamente baja en comparación con los grandes países de alto volumen de cáncer de pulmón como Estados Unidos o China (7,8), no se ha logrado implementar un adecuado programa de tamizaje que sea costo efectivo. Por lo que muchas veces, la primera aproximación termina siendo una radiografía de tórax en pacientes con factores de riesgo y sintomáticos, y de encontrar alguna patología, una TC de tórax más tardíamente (8).

De ahí la importancia de identificar adecuadamente lesiones sospechosas de malignidad tanto en una radiografía de tórax como en una TC; de esta manera, así se puede tratar de forma rápida y efectiva las lesiones malignas, y evitar procedimientos invasivos quirúrgicos en patologías benignas. Si no se identifican esas lesiones sospechosas en los estudios de imágenes, la enfermedad va a progresar de una etapa temprana a un estadio avanzado, aumentando la morbimortalidad para el paciente y con consecuencias médico-legales para el personal de salud tratante. Cerca del 90% de los errores en el diagnóstico de tumores pulmonares se dan al valorar la radiografía de tórax y al menos un 5% al examinar las imágenes de TC (9).

En este momento en Costa Rica no existe una guía institucionalizada basada en evidencia, publicada, y de conocimiento nacional para el manejo de los nódulos pulmonares en la población general, y tampoco en pacientes con antecedentes oncológicos previos; y muchos de los estudios en la población costarricense son bastante antiguos, sin poder mostrar los resultados de las cirugía de resección en nuestro país, los hallazgos histopatológicos y particularmente la morbimortalidad del procedimiento.

A nivel institucional, específicamente en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, los pacientes con nódulos pulmonares son referidos desde la atención primaria o desde especialidades médicas, y son captados por los servicios de Neumología y Cirugía de Tórax, se les da seguimiento y se terminan manejando de forma multidisciplinaria junto con los servicios de oncología y radiología, esto con el fin de que mejore la calidad de atención y se optimice la seguridad y el tratamiento oportuno de los pacientes.

Al determinar la etiología de los nódulos pulmonares operados en el servicio de cirugía de tórax del Hospital Calderón Guardia, se podrá identificar el total de pacientes operados con sospecha de cáncer en el contexto de uno o más nódulos pulmonares en una TC que fueron llevados a sala de operaciones y posteriormente, con reporte histopatológico reportado con diagnóstico de cáncer, ya sea en pacientes de la población general, como en pacientes con antecedente oncológico. Además, al caracterizar detalladamente los nódulos pulmonares en los reportes de TC de tórax, dicha información puede ayudar a determinar, mediante modelos predictivos, el riesgo de malignidad al presentarse dichas variables.

Con base en esto, se puede realizar un control de calidad en los reportes radiológicos de TC de tórax en los que se anotan lesiones pulmonares sugestivas de malignidad; y además, se podrá retroalimentar y optimizar el manejo quirúrgico de los pacientes catalogados como quirúrgicos con nódulos pulmonares sospechosos de malignidad, identificando el total de pacientes que fueron llevados a sala de operaciones terminando con un diagnóstico de patología benigna o maligna.

Además, obteniendo información y estadísticas recientes, estas pueden servir como guía para el manejo de dichos pacientes y se cuente con una herramienta futura para obtener más datos estadísticos, mejorar los estudios clínicos nacionales y así se mejore la atención a los usuarios.

## 2. Objetivos.

### **Objetivo general.**

- Describir la casuística del servicio de Cirugía de Tórax del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el manejo quirúrgico de los nódulos pulmonares, destacando los hallazgos radiológicos preoperatorios y los resultados patológicos postquirúrgicos durante el periodo 2005 a 2017.

### **Objetivos específicos.**

1. Identificar la asociación de las variables edad, antecedente de neoplasia maligna extrapulmonar, localización de la lesión por lóbulo pulmonar y número de nódulos pulmonares, con el diagnóstico histopatológico de benignidad, neoplasia primaria de pulmón y metástasis en los pacientes operados de resección de nódulo pulmonar del 2005 al 2017 en el HCG.
2. Determinar la etiología más frecuente de nódulos pulmonares mediante diagnóstico histopatológico en pacientes operados de resección de nódulo pulmonar del 2005 al 2017 en el HCG.
3. Determinar las causas más frecuentes de nódulo pulmonar solitario, nódulo pulmonar dominante y nódulos pulmonares múltiples en los pacientes operados de resección de nódulo pulmonar del 2005 al 2017 en el HCG.
4. Catalogar el abordaje quirúrgico y el procedimiento realizado para la resección de nódulos pulmonares del 2005 al 2017 en el HCG.
5. Correlacionar los hallazgos radiológicos de tomografía computarizada de tórax, de los pacientes con uno o más nódulos pulmonares operados, reportados por radiólogos, con la probabilidad de presentar malignidad en el reporte de biopsia en pacientes operados de resección de nódulo pulmonar del 2005 al 2017 en el HCG.

## 3. Marco Teórico

### 3.1 Generalidades y Conceptos Básicos

La definición de nódulo pulmonar ha venido cambiando con el paso del tiempo y se basa principalmente en estudios de imágenes, ya sea radiografía de tórax o TC. En un inicio, se describió como una estructura circunscrita bien o mal definida, redondeada de 3 cm o menos rodeado de pulmón aireado y sin otras anomalías en el tórax (10). Esa definición se ha venido expandiendo a opacidades focales, redondeadas, menor o igual a 30mm de diámetro mayor, rodeado de pulmón aireado principalmente pero incluyendo también los que se encuentran en contacto con la pleura, sin estar en relación con otras anomalías del tórax (10,11).

El nódulo pulmonar solitario (NPS) es una entidad que toma relevancia particular. Éste se define como una opacidad radiológica esférica, circunscrita, única, con diámetro máximo menor o igual a 30 mm, rodeado en mayor parte por pulmón aireado pero no asociada a atelectasia u otras alteraciones del tórax (11). El concepto de solitario se basó en que la mayoría de estos nódulos eran detectados al valorar una radiografía de tórax y la lesión identificada era única. (12).

En la actualidad, con el aumento de la disponibilidad de TC para valorar estos pacientes, muchos de esos NPS vienen acompañados de otros nódulos más pequeños que no eran visibles en la radiografía de tórax. En estos casos, el nódulo pulmonar dominante (NPD) sería el nódulo de mayor tamaño, con las mismas características de un NPS y con todas las implicaciones que conlleva, siendo en general el que determinará la conducta de manejo a seguir. Muchas veces esos nódulos acompañantes suelen ser benignos, pero hasta un 20% la opacidad de menor tamaño puede ser la que contenga malignidad (11). En el caso que se presenten varios nódulos pulmonares con características y tamaño similar, sin que exista uno con dominancia, se pueden valorar como nódulos pulmonares múltiples (NPM), donde de necesitarse una toma de biopsia, cualquiera de los nódulos puede ser utilizado como referencia para el manejo del resto (11).

Los nódulos considerados pequeños son menores a 10mm y en general no se logran apreciar en radiografías de tórax. Los micronódulos se refieren a los que miden menos de 3mm de diámetro mayor. Estos nódulos subcentimétricos sólo se logran visualizar mediante TAC y el riesgo de malignidad dependerá del resto de las características tomográficas y los factores de riesgo del paciente (13).

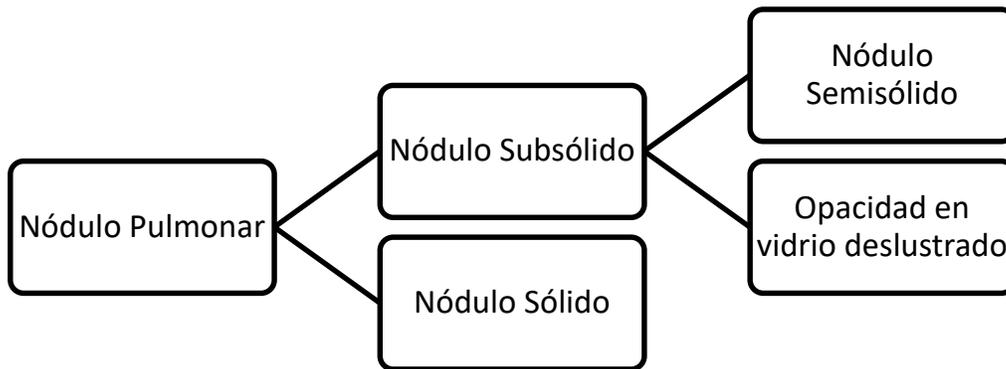
Si la opacidad que documentamos en el estudio de imagen presenta un diámetro mayor a 30mm, la probabilidad de que el hallazgo sea maligno es mucho mayor. Esta lesión de mayor tamaño ya no se consideraría un nódulo y se definiría como una masa pulmonar (MP) (12).

Desde el punto de vista de densidad del nódulo en la TC, podemos clasificarlos en nódulos sólidos y nódulos subsólidos (Figura 1). El nódulo sólido (NS) se refiere a aquel cuya densidad oscurece las estructuras broncovasculares en el TAC. Generalmente tienen densidad de tejidos blandos y son los más frecuentes (10,13).

Los nódulos subsólidos se pueden clasificar en dos tipos: nódulos semisólidos o parcialmente sólidos (NSS), y nódulos no sólidos, también nombrados como opacidades puras en vidrio deslustrado (GGO, del inglés ground-glass opacity) (13).

Las GGO se definen como una opacidad difusa del parénquima pulmonar donde en la imagen tomográfica se preserva la trama vascular y bronquial con un diámetro menor o igual a 30mm, la cual es producido por un llenado parcial del espacio aéreo, engrosamiento intersticial, aumento del volumen sanguíneo capilar o colapso parcial alveolar (10,14).

Los NSS mantienen una combinación entre opacidad en vidrio deslustrado y atenuación sólida de 30mm o menos de diámetro mayor, donde la parte sólida oscurece las estructuras del parénquima pulmonar (10,13,14).



*Figura 1. Clasificación de los nódulos pulmonares basado en la densidad del mismo por tomografía computarizada. (Referencia 10,13)*

### 3.2 Etiología y Patología

Los nódulos pulmonares tienen una etiología muy heterogénea. Podemos separar los nódulos pulmonares en aquellos de etiología benigna y de origen maligno. La variabilidad en los grupos de edad, el origen étnico y geográfico de la población y la epidemiología local de enfermedades son parte de las diferencias en incidencia de las diferentes patologías presentadas al abordar un nódulo pulmonar (15).

Las lesiones benignas en nódulo pulmonar solitario pueden llegar desde un 40% hasta un 70% de incidencia (15), llegando hasta 86% en algunas series (16). Al menos un 40 a un 50% de los casos terminan siendo malignos, siendo más frecuente la presencia de una neoplasia primaria de pulmón o una metástasis de un tumor extra-pulmonar (15).

Ante la presencia de NPM, la etiología va muy de la mano de los antecedentes clínicos del paciente, los antecedentes personales patológicos juegan un papel importante. Más de 60% de los pacientes con NPM, con antecedente previo de cáncer tiene al menos un nódulo pulmonar positivo por malignidad; y al menos 35% tuvo todos los nódulos resecaos con diagnóstico patológico de enfermedad benigna. Al no tener antecedente oncológico previo, la relación entre patología benigna y maligna se equiparan casi en 50% (17).

**Tabla 1**

**Etiología de los nódulos pulmonares**

Causas Benignas	I. Infecciosas: <ul style="list-style-type: none"><li>○ Granuloma infeccioso<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tuberculosis</li><li>▪ Fúngico: histoplasmosis, coccidioidomicosis, criptococosis, aspergilloma.</li><li>▪ Micobacterias atípicas</li></ul></li><li>○ Absceso pulmonar: bacteriano, amebiano</li><li>○ Parasitosis: Hidatidosis pulmonar, Ascariasis</li><li>○ Émbolos sépticos</li><li>○ Otros</li></ul>
	II. Neoplasias benignas <ul style="list-style-type: none"><li>○ Lipomas, hamartomas, fibromas, condromas, leiomiomas, tumores de vaina nerviosa, coristomas.</li></ul>
	III. Inflamatorios <ul style="list-style-type: none"><li>○ Granulomatosis de Wegener</li><li>○ Nódulos reumatoideos</li></ul>
	IV. Quistes broncogénicos
	V. Malformaciones arteriovenosas
	VI. Otras: <ul style="list-style-type: none"><li>○ Sarcoidosis</li><li>○ Amiloidosis</li><li>○ Neumonitis</li><li>○ Linfadenopatías intrapulmonares</li><li>○ Atelectasias</li></ul>
Causas Malignas	I. Neoplasias primarias de pulmón <ul style="list-style-type: none"><li>○ NSCLC</li><li>○ Neoplasias Neuroendocrinos<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tumor carcinoide típico</li><li>▪ Tumor carcinoide atípico</li><li>▪ SCLC</li></ul></li><li>○ Linfomas</li><li>○ Sarcomas</li></ul>
	II. Metástasis pulmonar <ul style="list-style-type: none"><li>○ Colon, mama, tumores de cabeza y cuello, tiroides, renal, melanoma, sarcomas, tumores germinales, ovario, estómago, otros</li></ul>

---

Modificado de referencias 15,18 y 19. NSCLC: Cáncer pulmonar de células no pequeñas, SCLC: Cáncer pulmonar de células pequeñas

En la tabla 1 se muestra de manera esquematizada las diferentes etiologías de los nódulos benignos y malignos (15,18-19). Para el nódulo pulmonar solitario, las causas benignas más frecuentes están relacionadas a granulomas inflamatorios en más

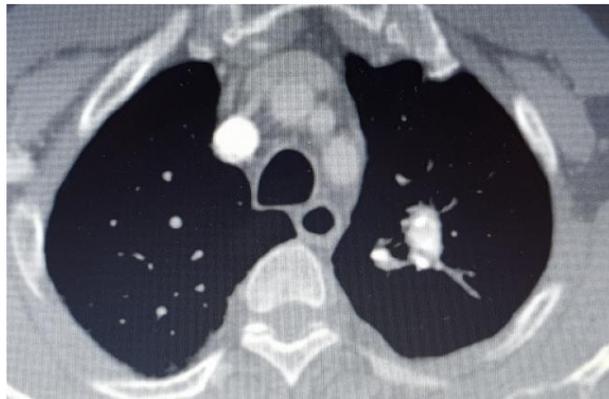
de un 80%, de los cuales los más frecuentes son los granulomas secundarios a tuberculosis y a procesos infecciosos por hongos; y en segundo lugar se encuentran los Hamartomas, siendo la tercera causa en general de NPS (18).

De las causas malignas de NPS, la más frecuente en más de un 75% son la neoplasia primaria de pulmón, y el resto de casos asociado a metástasis de neoplasias extra-pulmonares (18).

### 3.2.1 Nódulos pulmonares benignos

#### Neoplasias benignas de pulmón

Los Hamartomas son agrupaciones de tejido benigno desorganizado no maligno presente en el tejido pulmonar formando un nódulo, en el cual, la histología muestra una mezcla entre tejido cartilaginoso, grasa, tejido conectivo mixoide, músculo liso y epitelio. Generalmente se presentan en el parénquima pulmonar como un NPS con un tamaño de aproximadamente 15mm, pero pueden llegar a crecer hasta los 4cm y valorarse como masa pulmonar. Típicamente presentan en la tomografía una imagen de nódulo con densidad sólida, contenido graso o de tejido blando y calcificaciones en “pop-corn” o palomita de maíz hasta en un 30% (Figura 2). Estas lesiones suelen ubicarse en la periferia del pulmón, y en menos de un 10% pueden desarrollarse endobronquiales (19).



*Figura 2 Nódulo pulmonar con calcificaciones en pop-corn, sugestivo de hamartoma (20)*

Los leiomiomas son neoformaciones de músculo liso benignas que se presentan rara vez en el pulmón, pero que al desarrollarse, pueden ubicarse dentro del parénquima o endobronquial (19). Si existe historia de leiomiomas uterinos en una paciente con múltiples lesiones pulmonares es probable que la patología esté asociada a una leiomiomatosis metastizante benigna (19,23). Esta rara enfermedad se caracteriza por lesiones leiomiomatosas extrauterinas sin signos histológicos ni citológicos de malignidad; dichas lesiones pulmonares se presentan como nódulos pequeños, periféricos, bilaterales, algunos con un crecimiento mayor convirtiéndose en masas pulmonares, de bordes bien definidos, sin calcificaciones, y sin realce con el medio de contraste yodado (23).

Los lipomas pulmonares están compuestos en su totalidad de tejido graso. Son poco frecuentes, y su característica más prominente es el contenido graso (-40 a -120UH) en la TC (19).

Los condromas son neoplasias benignas compuestas meramente de cartílago hialino o mixohialino sin otros elementos mesenquimales ni epiteliales. Son poco frecuentes, presentándose como nódulo único, esporádico, de bordes bien definidos y densidad sólida. Si se presenta en mujeres jóvenes, se debe descartar la triada de Carney, la cual incluye condromas, tumores gástricos de músculo liso y paragangliomas (19).

Los tumores de la vaina nerviosa intrapulmonares son muy raros, presentándose en menos de un 0.2%, teniendo un patrón histológico similar a los schwannomas de otras localidades (19).

El coristoma pulmonar es una entidad poco frecuente, que consiste en una agrupación de células heterotópica, en una ubicación anatómica que no le corresponde. Presenta tejido de aspecto normal, sin alteraciones de malignidad, en un sitio diferente de donde es encontrado con normalidad (19).

## Granulomas infecciosos

Los granulomas son agregados de histiocitos epitelioides hallados muy frecuentemente en muestras patológicas de tejido pulmonar (21), y son la causa más frecuente de nódulo pulmonar solitario de etiología benigna (18). Según la presencia o ausencia de tejido necrótico dentro del granuloma, podemos clasificar los granulomas en necrotizantes y no necrotizantes (21).

Los granulomas de origen infeccioso suelen ser necrotizantes, en particular relacionados con infecciones por hongos o micobacterias. Algunas enfermedades no infecciosas pueden producir granulomas necrotizantes pero con menor frecuencia, se pueden mencionar la granulomatosis con poliangitis y el Síndrome de Churg-Strauss (21).

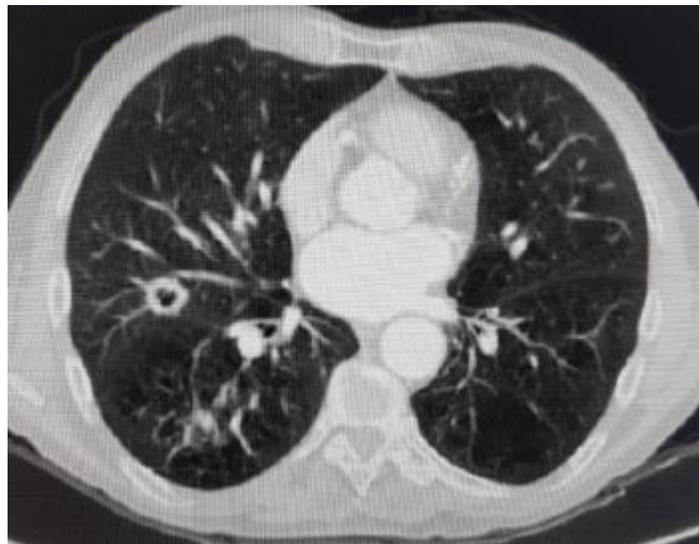
A diferencia de los granulomas necrotizantes, los granulomas no necrotizantes tienen como principal origen la sarcoidosis, y en menor grado infecciones fúngicas, neumonitis, beriliosis, reacciones por drogas, enfermedad de Crohn y enfermedad granulomatosa crónica (21).

La etiología de los nódulos pulmonares por granulomas es muy variable y heterogénea según el espacio geográfico y la epidemiología de patologías local. En general, las infecciones son el principal origen de los granulomas pulmonares en más de un 66%, con la tuberculosis como la principal etiología (21).

En una serie de más de 500 granulomas resecados mediante biopsia de pulmón, se demostró la variabilidad epidemiológica en el origen de dichos nódulos pulmonares según la ubicación geográfica. En este caso se comparó Estados Unidos con Austria, Brasil, India, Japón, Escocia y Turquía; donde se identificó como principal causa la Sarcoidosis, y en segundo plano los granulomas infecciosos. Al analizar los especímenes asociados a infección, en Estados Unidos el principal origen en más de un 19% era por hongos, seguido por tuberculosis; caso contrario al resto de los países, donde la principal causa infecciosa era *Mycobacterium tuberculosis* (22).

Es importante recalcar que en más de un tercio de los casos, la etiología del granuloma no puede ser determinada en la examinación histológica, aún con muestras para cultivo por hongos y micobacterias (21,22).

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa granulomatosa crónica causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, y en casos raros por *Mycobacterium bovis*. A nivel pulmonar, la tuberculosis se puede presentar como opacidades focales o consolidaciones heterogéneas de predominio en segmentos apicales de lóbulos superiores o en segmentos superiores de lóbulos inferiores con tamaño de hasta 3cm y pueden asociar cavitaciones en su interior. La presentación de imagen en la TC es sumamente variable, pudiendo confundirse con otras patologías tanto benignas como malignas (Figura 3). Puede observarse un nódulo sólido bien definido, como nódulos cavitados con o sin contenido interior, nódulos espiculados con retracción del parénquima pulmonar, patrones en árbol en brote (opacidad en vidrio deslustrado), nódulos solitario, nódulos múltiples y patrón miliar con micronódulos distribuidos de forma difusa (23).



**Figura 3.** Nódulo cavitados en lóbulo medio, sospechoso de ser secundario a tuberculosis pulmonar (20)

Los granulomas infecciosos por hongos están principalmente asociados a histoplasmosis, seguido en menor incidencia por coccidioidomicosis, criptococosis y aspergillosis (22).

La histoplasmosis es una micosis producida por el hongo *Histoplasma capsulatum*, que se manifiesta como enfermedad oportunista principalmente en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, y asintomática en individuos inmunocompetentes. El paciente se infecta mediante la inhalación del hongo,

principalmente en cuevas habitadas por murciélagos o en tierra con alta densidad de aves. La presentación en los estudios de imágenes en tórax es muy variable, pudiendo documentarse nódulos sólidos bien definidos o irregulares con distribución lobar o segmentaria (Figura 4), patrón miliar con micronódulos siendo más frecuente en el paciente inmunosupreso, consolidación lobar hasta en un 15%, masa pulmonar o derrame pleural (menos del 10%), En más de un 40% se puede observar una TC sin hallazgos patológicos, y años después desarrollar imágenes nodulares granulomatosas (23)



**Figura 4** Nódulo pulmonar de bordes lobulados, irregular, sólida, derecha. Reporte de patología indica histoplasmosis (20)

Es interesante mencionar que tanto la tuberculosis como las infecciones fúngicas pueden simular una neoplasia maligna dada su gran variabilidad de presentación en los estudios de imágenes. Clínicamente pueden presentarse con astenia, adinamia, disnea, tos o hemoptisis y radiológicamente como nódulos o masas pulmonares, bordes espiculados o lobulados, nódulos subsólidos, lesiones cavitadas con pared engrosada e incluso invasión de pared torácica o mediastino (24). En una serie de casos, lesiones nodulares secundarias a hongos con hallazgos tomográficos sugestivos de malignidad fueron valorados con histología demostrando una incidencia mayor de histoplasmosis en más de un 25%, seguido de cerca por coccidioidomicosis y criptococosis en 22%,

aspergillosis en un 14%, y en menor porcentaje blastomycosis, mucormycosis y paracoccidioidomycosis, requiriendo de biopsia definitiva para poder descartar malignidad (24).

El granuloma pulmonar hialinizante es una entidad diferente no infecciosa, que se puede presentar como un NPS o nódulos múltiples (NM) en pacientes adultos de mediana edad de origen idiopático. Suele presentarse como un nódulo sólido, firme, de consistencia dura, y coloración blanquecina o grisácea, con inflamación crónica alrededor de la lesión principal (19).

#### Infecciones parasitarias pulmonares

Algunas enfermedades infecciosas parasitarias pueden presentarse con manifestaciones pulmonares y simular patología maligna, visualizándose en estudios de imágenes como nódulos pulmonares con diferentes características sospechosas para el clínico (25).

La hidatidosis pulmonar es una enfermedad producida por el parásito *Echinococcus granulosus*, frecuente en Suramérica, el Mediterráneo, China, Rusia y países africanos. Cursan silentes por largos periodos, pudiendo presentar manifestaciones pulmonares hasta un 30% con tos, dolor precordial, hemoptisis no neumotórax. Las lesiones pulmonares se identifican como quistes simples o múltiples, bien definidos, homogéneos, rodeados de parénquima pulmonar con una predilección particular por lóbulos inferiores y el lado derecho (25).

Otra parasitosis que se puede presentar como un nódulo pulmonar único, redondeado, bien definido con imagen de “moneda” es la dirofilariasis. Ésta es producida por microfilarias transmitidas por zancudos en zonas de Estados Unidos, Australia, Japón e Italia. La lesión pulmonar se comporta como un NPS con centro necrótico y tejido de granulación perilesional (25).

La *Entamoeba histolytica* es un protozooario causante de la amebiasis invasiva. La amebiasis pleuro pulmonar ocurre secundario a un absceso hepático amebiano complicado hasta un 15%, producto de extensión directa al lóbulo inferior derecho del

pulmón a través del diafragma o por diseminación hematológica y linfática desde el hígado. En la TC se puede observar una consolidación con progresión a un absceso pulmonar, derrame pleural o consolidaciones pulmonares (25), pero en ocasiones se pueden presentar como imágenes nodulares con centros necróticos comportándose como NPS (19).

La ascariasis, producida por el gusano redondo *Ascaris lumbricoides*, transmitido por ingesta de alimentos contaminados con materia fecal. En parte de su ciclo de vida en el ser humano, 2 semanas después de la ingesta de los huevecillos, las larvas alcanzan el pulmón. En esta etapa de migración al pulmón, se pueden apreciar nódulos pulmonares temporalmente o infiltrados pulmonares difusos relacionados con el síndrome de Loeffler (25).

Otra parasitosis que amerita mencionarse es la esquistosomiasis, producida por el gusano trematodo *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* o *Schistosoma japonicum*, al tener parte de su ciclo de vida en el pulmón. En la TC se pueden observar lesiones nodulares mal definidas, opacidades en vidrio deslustrado (GGO) o cambios reticulonodulares temporales, con características similares a enfermedades granulomatosas pulmonares o tuberculosis (25).

#### Embolismos sépticos

Pacientes con antecedente de uso de drogas intravenosas, catéteres intravasculares, cardiopatas con valvulopatía, infecciones generalizadas con bacteremia, tromboflebitis séptica, inmunosuprimidos y pacientes con infecciones supurativas de cabeza y cuello, pueden presentar fragmentos de trombos infectados con microorganismos que migran a la vasculatura pulmonar produciendo un embolismo pulmonar séptico. Las bacterias más frecuentemente aisladas son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, asociado generalmente a endocarditis infecciosa de la válvula tricúspide (23).

Basados en imágenes tomográficas, se pueden observar múltiples nódulos pulmonares de 5mm hasta 30mm, algunos cavitados, con bordes bien o mal definidos, con tendencia a ubicarse en lóbulos inferiores y en la periferia del pulmón (23).

## Enfermedades inflamatorias pulmonares

La granulomatosis con poliangeitis, previamente conocida como Granulomatosis de Wegener, es una enfermedad autoinmune caracterizada por granulomatosis del tracto respiratorio superior, angitis pulmonar y glomerulonefritis (23), con la presencia de anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos contra la proteinasa 3 (ANCAp). Se puede observar hasta 90% de afectación pulmonar, con nódulos y masas pulmonares como la presentación más frecuente (23,26).

Las lesiones pulmonares se presentan como NPS o nódulos bilaterales múltiples, en general menos de 10 lesiones en total, variando el tamaño desde nódulos subcentimétricos hasta masas de 10cm. Cavitación dentro del nódulo puede ocurrir en un 50% de los casos (Figura 5), aumentando la posibilidad al tener tamaño mayor a 2cm, y puede tener pared delgada y lisa o irregular y gruesa (26).



**Figura 5** Paciente con Granulomatosis con poliangeitis, con al menos 3 nódulos pulmonares derechos, el más grande periférico, anterior de borde regular, redondeado

Cuando se presentan nódulos sólidos, puede observarse en la TC un halo de vidrio deslustrado (signo del halo) en un 15%, secundario a hemorragia perilesional (26). Además se puede ver espiculaciones en el nódulo, cicatrices de retracción radiadas sobre el nódulo y retracciones pleurales (26). Los hallazgos más frecuentes son lesiones

de menos de 30mm en más de 70%, placas pleurales hasta un 40%, opacidades difusas en vidrio deslustrado hasta un 50%, donde la presentación de masa pulmonar llega a verse al menos un 17% (27).

Los pacientes con granulomatosis y poliangeitis tienen 2 veces más riesgo de presentar cáncer de pulmón, razón por la cual aquellos nódulos que no tengan correlación con la respuesta clínica e inmunológica y que sean de aspecto sospechoso deben ser biopsiados para descartar malignidad (26).

La artritis reumatoidea es una enfermedad sistémica autoinmune que se manifiesta con inflamación de múltiples articulaciones y con manifestaciones extra-articulares en estructuras vasculares, ojos, pulmones, piel y corazón (23). De las manifestaciones pulmonares, los nódulos reumatoideos pulmonares se pueden observar hasta un 30% de las veces, más frecuentemente en hombres fumadores con nódulos subcutáneos y anticuerpos positivos (28).



**Figura 6** Paciente con artritis reumatoidea, con nódulo pulmonar irregular, con retracción pleural y pequeña cavitación periférica, con reporte de patología de nódulo reumatoides (20)

Dichos nódulos reumatoideos pulmonares suelen ser lesiones redondeadas múltiples bilaterales, subcentimétricas y periféricos subpleurales, con cavitación en más del 50% (Figura 6), y más frecuentemente visualizados en lóbulos superiores o lóbulo

medio, con la particularidad que aparecen y desaparecen junto con los nódulos subcutáneos (23,28).

#### Quiste broncogénico intraparenquimatoso

Los quistes broncogénicos son lesiones congénitas quísticas formadas por epitelio columnar ciliado o cuboidal originado del esbozo del intestino anterior entre las 26 y 40 semanas de gestación. Es más frecuente encontrarlos en el árbol traqueo bronquial a nivel del mediastino, pero también se pueden encontrar dentro del parénquima pulmonar (29).

En la TC de tórax, el quiste intraparenquimatoso broncogénico va a aparecer como una lesión única, homogénea, bien definida, ovoide o redondeada, sin calcificaciones, con un borde liso o levemente lobulado y atenuación variable según el contenido. Dichas lesiones pueden estar asociadas a áreas en mosaico de baja atenuación. El contenido de la lesión puede variar desde aire, un nivel hidro-aéreo, hasta contenido completo líquido, llegando a tener atenuación alta secundaria a material mucoso proteináceo, hemorragia o calcio (29).

#### Malformaciones arterio-venosas

Las malformaciones arterio-venosas pulmonares son estructuras vasculares de baja resistencia anormales que conectan una arteria pulmonar con una vena pulmonar, evitando el lecho normal de capilares pulmonares provocando un shunt pulmonar. Se puede presentar como lesiones microscópicas expresadas en la TC como GGO, hasta lesiones grandes clásicas de conexiones aneurismáticas vasculares arterio-venosas (30).

La típica malformación arterio-venosa aparece en la tomografía como un nódulo periférico, redondeado o multilobulado, asociado a la conexión aneurismática, en contacto con un vaso arterial que alimenta la nodulación y una o más ramas venosas de drenaje de 1 a 2mm más largas que las arterias (30).

## Otros nódulos pulmonares benignos

La amiloidosis es una acumulación anormal de proteínas en los tejidos, en este caso, en el parénquima pulmonar, árbol traqueo bronquial o en la vasculatura pulmonar. En los estudios de imágenes del tórax, se puede detectar la amiloidosis nodular como un NPS bien definido, que macroscópicamente luce de aspecto similar a la cera, blanquecino grisáceo, que particularmente son positivos en los estudios de escaneo con tomografía de emisión de positrones (PET) (19).

Las atelectasias redondeadas pueden ser detectadas como un área subpleural periférica de pulmón plegada sobre una zona de fibrosis de la pleura visceral. Son más frecuentes en hombres que en mujeres, encontradas de forma incidental en algún estudio de imagen del tórax y de predominio en lóbulos inferiores del pulmón. Se han asociado a la formación de placas en la pleura parietal secundarias a la exposición con asbesto y las adherencias que ocurren posterior a la formación de dicha placa, plegando el pulmón sobre sí mismo atrapando el pulmón (19).

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica que afecta de forma principal las adenopatías linfáticas del tórax y los pulmones, con manifestaciones extratorácicas en piel, ojos, glándulas salivales, hígado, bazo, corazón, huesos y sistema nervioso central. La característica histológica más frecuente es la presencia de granulomas no necrotizantes bien definidos con células histiocíticas y células gigantes multinucleadas (31). Es de las causas más frecuentes de granulomas pulmonares no infecciosos, y de las principales causas de granulomas no necróticos (21).

Usualmente, la sarcoidosis afecta las principales cadenas ganglionares del tórax, con compromiso de los ganglios paratraqueales derechos e hilares bilaterales con mayor frecuencia. Los granulomas pulmonares de distribución perilinfática son el hallazgo más frecuente, los cuales en la TC se visualizan como nódulos pulmonares bien definidos, de menos de 10mm de diámetro, de bordes lisos o irregulares, y de predominancia periférica, simétrica y en lóbulos superiores (Figura 7). Pueden presentarse patrones tomográficos atípicos con masas pulmonares, distribución

centrolobulillar, patrones miliars, en vidrio deslustrado, consolidaciones y calcificaciones (31).



*Figura 7 Sarcoidosis. Múltiples nódulos pulmonares bilaterales, subcentimétricos, con densidad de .tejido blando, redondeados (20)*

### **3.2.2 Nódulos pulmonares malignos**

Las neoplasias malignas de pulmón siguen siendo de las patologías oncológicas de mayor incidencia a nivel mundial con una muy alta mortalidad (1). El diagnóstico temprano y el tratamiento quirúrgico oportuno son en definitiva los determinantes para mejorar la sobrevida de los pacientes con este tipo de tumores (6).

A grosso modo, estas neoplasias las podemos dividir en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y en cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) (32).

Para ambos tipos de tumores, se utiliza la clasificación de estadiaje TNM, basado en los hallazgos de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), la cual se encuentra en este momento en su octava edición (Tabla 2) (33,34).

La clasificación T se refiere a características particulares de la neoplasia primaria, tomando en cuenta el tamaño de la lesión, la invasión local del tumor, y la presencia y localización de otros nódulos en el parénquima pulmonar (33).

Siguiendo con la definición de nódulo pulmonar (10,11) y basado en esta última edición del TNM, es de interés mencionar el descriptor T1. Estos tumores presentan un diámetro menor o igual a 3cm, rodeados de parénquima pulmonar o pleura visceral, subdividiendo el mismo en tres grupos. Los T1a con lesiones con diámetro mayor menor o igual a 1cm, T1b con medida mayor a 1cm pero menor o igual a 2cm, y T1c con diámetro cuantificado mayor a 2cm pero menor o igual a 3cm (33).

La importancia de estas lesiones nodulares radica en la sobrevida a 5 años que presenta el paciente. Para estadio patológico T1a, T1b y T1c, la sobrevida a 5 años es de 92%, 86% y 81% respectivamente. Esta sobrevida cae a menos del 75% con lesiones de hasta 4cm, y menos del 65% al alcanzar los 5cm de diámetro mayor (T2) (33,34).

Las adenopatías para un N1 se refieren a las hilares y peribronquiales ipsilaterales a la lesión que corresponden a las estaciones 10 (hilares), interlobares (11) y lobares (12). Las adenopatías mediastinales son conformadas por las estaciones del mediastino superior (paratraqueales altas 2R y 2L y paratraqueales bajas 4R y 4L, prevasculares 3a y retrotraqueales 3p), los ganglios aórticos (subaórticos de estación 5 y para-aórticos de la estación 6) y las adenopatías de mediastino inferior conformadas por la estación subcarinal (estación 7) y los ganglios paraesofágicos (estación 8) y del ligamento pulmonar (estación 9). El N2 se conformaría por metástasis ganglionar a adenopatías subcarinales o mediastinales ipsilateral a la lesión principal (34).

El tener ganglios linfáticos con infiltración tumoral ipsilateral a la lesión principal, en ubicación peribronquial o hilar (N1), provoca que la sobrevida a 5 años caiga hasta un 50%, y una afectación N2 disminuye la sobrevida a menos de un 43% a cinco años (33).

**Tabla 2****Sistema de Estadaje TNM basado en la octava edición TNM para cáncer de pulmón**

<b>TNM</b>	<b>Características descriptivas</b>
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ a 3cm, rodeado de pulmón o pleura visceral, sin invasión proximal al bronquio lobar
• T1a	• Tumor ≤ 1cm en diámetro mayor
• T1b	• Tumor > 1cm pero ≤ 2cm en diámetro mayor
• T1c	• Tumor > 2cm pero ≤ 2cm en diámetro mayor
T2	Tumor > 3cm pero ≤ 5cm en diámetro mayor y/o: afectación de un bronquio principal; invasión de pleura visceral; asociado a neumonitis o atelectasia parcial o completa
• T2a	• Tumor > 3cm pero ≤ 4cm en diámetro mayor
• T2b	• Tumor > 4cm pero ≤ 5cm en diámetro mayor
T3	Tumor > 5cm pero ≤ 7cm en diámetro mayor y/o invasión directa a: pleura parietal, pared torácica (incluyendo tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal; y/o uno o más nódulos tumorales pulmonares separados del principal en el mismo lóbulo.
T4	Tumor > 7cm en diámetro mayor y/o invasión directa a: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, carina, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral; y/o uno o más nódulos tumorales pulmonares separados en otro lóbulo del mismo pulmón de la lesión principal
N0	Ausencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales y/o hilares ipsilaterales; incluyendo invasión directa
• N1a	• Afectación de una sola estación N1
• N1b	• Múltiples estaciones N1 afectadas
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales
• N2a1	• Afectación de una sola estación N2 sin afectar N1
• N2a2	• Afectación de una sola estación N2 con afectación N1
• N2b	• Múltiples estaciones N2 afectadas
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales contralaterales y/o hilares contralaterales, y/o escalenos ipsilaterales o contralaterales, y/o supraclaviculares
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
• M1a	• Nódulos pulmonares separados en pulmón contralateral; derrame pleural maligno; engrosamiento pleural, nódulos o masas pleurales; derrame pericárdico maligno o engrosamiento pericardio, nódulos o masas pericárdicas.
• M1b	• Metástasis extratorácica única en un solo órgano
• M1c	• Metástasis múltiples extratorácicas en uno o más órganos

Modificada de referencias 33 y 34

Así, las lesiones con mejor pronóstico son las de estadio I, las cuales presentan tamaño menor o igual a 3cm de diámetro mayor (T1), sin infiltración local y con ausencia de metástasis ganglionar (N0) y a distancia (M0) (33) (Tabla 3).

**Tabla 3**

**Grupos pronósticos de estadiaje basados en octava edición TNM para cáncer de pulmón**

<b>T/M</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a-b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Modificado de referencia 33 y 34.

Se debe recalcar que existen ciertas variantes de la clasificación TNM que se deben tomar en cuenta. Para nódulos no sólidos, como GGO puras, si la lesión mide en su diámetro mayor más de 5mm pero menor o igual a 30mm, esta se clasificaría como cTis para adenocarcinoma in situ. Si la lesión mide más de 30mm, la masa GGO podría corresponder a un adenocarcinoma con patrón lepidico y se clasificaría como cT1a (33).

Los nódulos parte-sólidos se deben medir con base en el diámetro mayor de la lesión y el diámetro mayor de la parte sólida. cT1mi se refiere a adenocarcinoma mínimamente invasivo, donde la lesión tiene un diámetro menor o igual a 30mm, pero con la porción sólida menor o igual a 5mm. Si la lesión mide más de 3cm, pero con la porción sólida menor o igual a 5mm se clasificaría como cT1a. Si la parte sólida mide más de 5mm con diámetro mayor de la lesión de cualquier tamaño, se clasificaría como cT1a si mide más de 5mm pero menor o igual a 10mm; cT1b si mide más de 10mm pero menor o igual a 20mm; y cT1c si la parte sólida mide más de 20mm pero menor o igual a 3cm (33).

## Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

Las neoplasias de pulmón de células no pequeñas son una forma inespecífica de caracterizar las neoplasias de pulmón. Este tipo de tumores engloba al carcinoma epidermoide de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células grandes, carcinoma adenoescamoso y el carcinoma sarcomatoide (32).

El carcinoma epidermoide es una neoplasia maligna pulmonar de origen epitelial con tendencias a ubicarse de forma central y multifocal (32). Basado en la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), podemos clasificar estas lesiones como carcinoma de células escamosas queratinizantes, carcinoma de células escamosas no queratinizantes y carcinoma de células escamosas basaloideas (35). La lesión pre invasiva es el carcinoma epidermoide in situ (35). El carcinoma epidermoide de pulmón es más frecuente en hombres, con una alta relación con el fumado, puede presentarse de manera central o periférica y tomográficamente se observa como una lesión irregular, con o sin cavitación de tamaño variable, espiculada y es el segundo más frecuente en incidencia de las neoplasias malignas de pulmón (36).

El carcinoma adenoescamoso es una neoplasia de pulmón que presenta componente tanto epidermoide como adenocarcinoma, con cada uno al menos de un 10% del tumor. El diagnóstico definitivo requiere obligatoriamente la resección de la pieza patológica para envío de biopsia y estudios moleculares (32). Este tipo de tumor se presenta en menos de 5-10% de todos los tumores de pulmón, tiende a ser más periférico y con mal pronóstico (36).

El carcinoma de células grandes es un tipo indiferenciado de NSCLC, con una arquitectura que no es de células pequeñas ni con componente epitelial ni glandular (32).

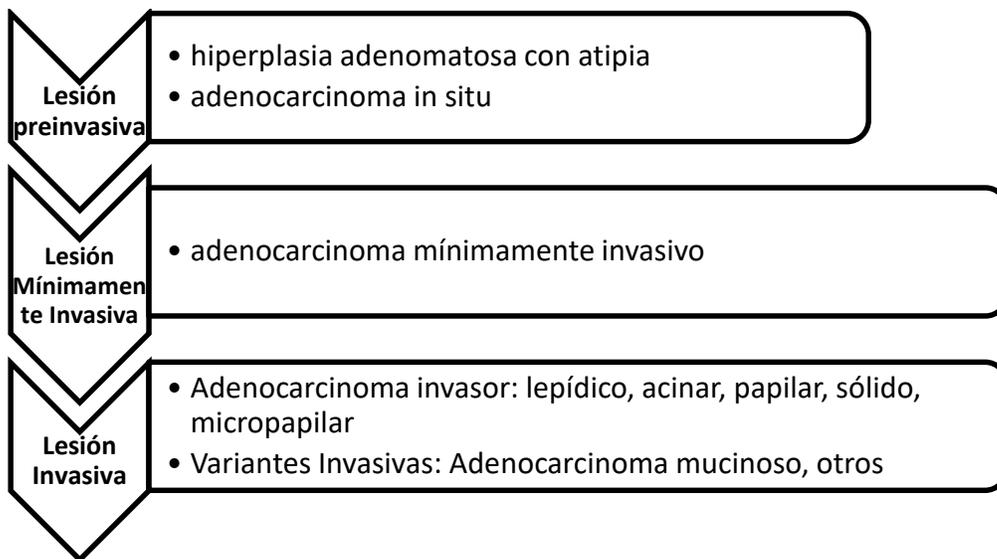
El carcinoma pulmonar sarcomatoide incluye al carcinoma pleomórfico, el carcinosarcoma y el blastoma pulmonar (35). El carcinoma pleomórfico es una neoplasia mal diferenciada con al menos un 10% de células fusiformes y/o gigantes. La variante pura de carcinoma de células fusiformes está compuesto de células epiteliales fusiformes; mientras que la variante con células gigantes presenta una población pura de células tumorales gigantes. El carcinosarcoma se basa en una mezcla entre NSCLC

y sarcoma (rabdiosarcoma, osteosarcoma, condrosarcoma). Por último, el blastoma pulmonar es un tumor bifásico que contiene adenocarcinoma fetal de bajo grado y estroma mesenquimal primitivo (32).

El adenocarcinoma de pulmón es el subtipo histológico de NSCLC más frecuente en Estados Unidos, y es el más frecuentemente documentado en pacientes sin antecedente de tabaquismo (32). Desde el 2011 se realizó una modificación a la clasificación histológica del adenocarcinoma de pulmón, determinando diferentes subtipos basados en la clasificación de la OMS (35).

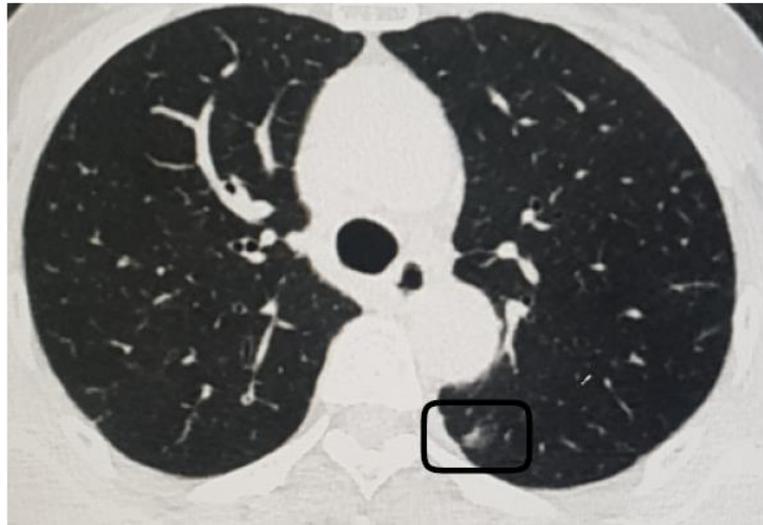
La presentación radiológica del adenocarcinoma de pulmón es muy variable pudiendo comportarse como una masa, como un nódulo pulmonar sólido o un nódulo subsólido (37). Esa variabilidad tan grande en los estudios de imágenes tiene la particularidad que se puede correlacionar de manera adecuada con los diferentes subtipos de adenocarcinoma, los patrones histológicos y el pronóstico (37).

Podemos dividir las lesiones asociadas al adenocarcinoma basado en su grado de invasión en pre invasivas, mínimamente invasivas e invasivas (Figura 8) (37,38).



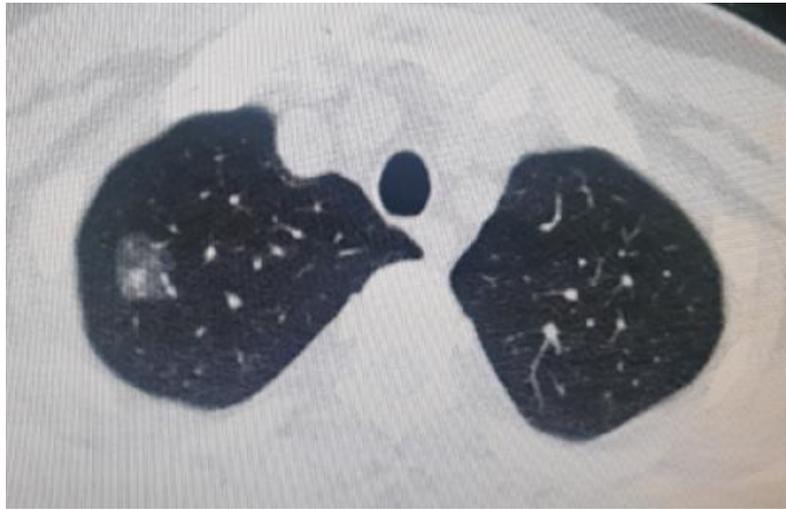
**Figura 8** Patrón evolutivo del adenocarcinoma de pulmón desde lesiones pre invasivas hasta lesiones invasivas. Modificado de referencia 38.

La hiperplasia adenomatosa con atipia (HAA) es una lesión precursora para el desarrollo de adenocarcinoma. Se define como una proliferación focal periférica menor o igual a 5mm de neumocitos atípicos tipo 2 o de células claras sobre las paredes del alveolo o bronquiolos sin producir ningún tipo de invasión (37). Al valorar la lesión en la TC, la HAA típicamente se presenta como una GGO pura, sin presencia de componente sólido, con forma oval o redondeada, solitaria o multifocal, pero con diámetro menor o igual a 5mm (Figura 9). En raras ocasiones se puede presentar como una lesión más grande de más de 10mm (37,39).



**Figura 9** Opacidad en vidrio deslustrado izquierda, con reporte de patología positivo por una hiperplasia adenomatosa con atipia. Lesión encerrada en negro. (20)

La otra lesión preinvasiva es el Adenocarcinoma in situ, previamente llamado carcinoma bronquioloalveolar (39). Consiste en una proliferación lepidica de neumocitos tipo 2 o células clara sobre la pared intacta de los alveolos, sin invasión estromal, vascular ni pleural. Dicha lesión es rara, siendo un 3% de las NSCLC y se suele documentar como hallazgo incidental en la TC (37). En los estudios de imágenes la lesión se observa como una GGO pura de más de 5mm pero menor de 3cm, con un patrón similar a burbujas y atenuación mayor a HAA (Figura 10) (37,39). La presencia de componente sólido en las lesiones es secundaria a fibrosis local y no a invasión local. El componente más frecuente es el no mucinoso (39). Al reseca dicho adenocarcinoma in situ, la sobrevida a 5 años logra alcanzar el 100% posterior a cirugía (37-39).



**Figura 10.** Nódulo semisólido en lóbulo superior derecho. Lesión con signo del halo, con un componente sólido central de 3mm y un halo en vidrio deslustrado. (20).

El adenocarcinoma de pulmón mínimamente invasivo (AMI) es otra de las categorías introducidas en el 2011, en la cual se describen lesiones de menos de 30mm de diámetro, con un patrón lepidico predominante, pero con una zona de invasión de menos de 5mm compuesta por alguno de los subtipos de adenocarcinoma invasor, sin invasión linfática ni vascular. Lo más frecuente es que se comporte como una neoplasia no mucinosa, única, con una imagen radiológica subsólida, con una matriz en GGO y una porción sólida con medida menor a 5mm sin necrosis (37,38). La sobrevida posterior a la resección de estas lesiones llega a alcanzar el 98 al 100% sin recurrencia a 5años (38,39).

El adenocarcinoma invasor representa más del 70% de los adenocarcinomas y es el más frecuente del NSCLC (Figura 11) (32). La histopatología se comporta de manera heterogénea, presentando diferentes patrones mixtos entre acinar, papilar, micropapilar, lepidico y sólido, los cuales tienen relevancia debido a que su presencia afecta el pronóstico: el patrón lepidico es el que presenta a la mejor sobrevida a 5 años con un 90%, mientras que la variante micropapilar tiene el peor pronóstico (37). Se ha descrito un patrón histológico más, llamado STAS (del inglés spread through air spaces, o diseminación a través del espacio aéreo), que se caracteriza por la diseminación de

células tumorales en los espacios aéreos del parénquima pulmonar adyacente al tumor principal, el cual presenta una mayor tasa de recurrencia (38).

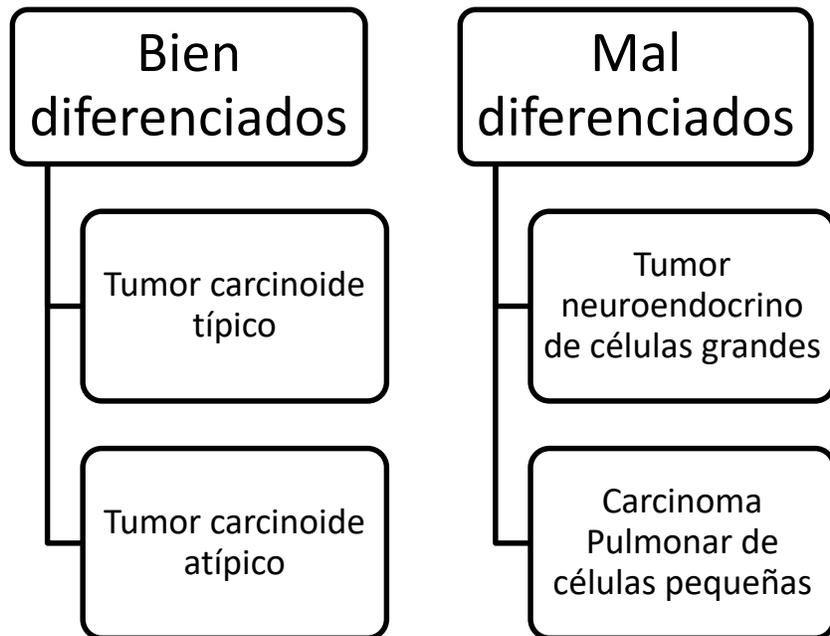


**Figura 11** Adenocarcinoma invasor de lóbulo superior derecho. Lesión irregular, mal definida, con cola pleural, con signo del halo por componente en vidrio deslustrado y pseudocavitaciones (20)

La variante invasiva del adenocarcinoma mucinoso está compuesta por células mucinosas que crecen junto con las células alveolares, las cuales secretan una abundante cantidad de secreción mucosa hacia el interior del alveolo. Suelen ser de más de 3cm de diámetro mayor, con un área de invasión mayor a 5mm. Puede presentarse como nódulos semisólidos típicos, consolidaciones crónicas con broncograma aéreo, consolidaciones multifocales uni o bilaterales, nódulos sólidos o masas con distribución broncogénica (37). Otras variantes invasivas son el adenocarcinoma tipo fetal, la variante coloide y el tipo entérico (35,37).

#### Neoplasias neuroendocrinas de pulmón

Las neoplasias neuroendocrinas son tumores derivados de células enterocromafines. Podemos separar dichos neoformaciones según el grado de diferenciación celular que presentan en neoplasias bien diferenciadas y mal diferenciadas (Figura 12) (40).



**Figura 12** Clasificación de neoplasias neuroendocrinas de pulmón basado en grado de diferenciación. Referencias 40, 41, 42.

Las lesiones bien diferenciadas son los tumores carcinoideos típicos y atípicos, los cuales correlacionan con lesiones de bajo grado y grado intermedio respectivamente. Todos los tumores neuroendocrinos mal diferenciados se consideran de alto grado, e incluyen al tumor neuroendocrino de células grandes y el carcinoma de pulmón células pequeñas (SCLC) (40,41). El diagnóstico de dichos tumores es con histología, basado en el número de mitosis por campo, la presencia de necrosis y el tamaño celular, al igual que la presencia de marcadores de inmunohistoquímica (Tabla 4) (42).

**Tabla 4**

**Clasificación de neoplasias neuroendocrinas pulmonares según hallazgos patológicos**

<b>Tumor neuroendocrino</b>	<b>Conteo de mitosis por 2 mm<sup>2</sup></b>	<b>Necrosis</b>	<b>Tamaño de la célula</b>
Carcinoide Típico	<2	Ausente	Grandes
Carcinoide Atípico	2-10	Ausente o puntiforme	Grandes
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	> 10	Larga	Muy Grandes
Carcinoma pulmonar de células pequeñas	> 10	Larga	Pequeñas

Modificado de referencia 42,43.

Los tumores bien diferenciados representan menos de 2% del total de las neoplasias de pulmón, presentándose más frecuentemente en mujeres entre los 40 y 60 años de edad, con predominio en caucásicos, y hasta un 40% sin historia previa de tabaquismo (41).

Los carcinoides típicos y atípicos tienden a presentarse como lesiones centrales en más del 75% de los casos, con preferencia por los bronquios lobares; pero se pueden identificar como nódulos pulmonares solitarios en ubicación periférica, sólido, de bordes bien definidos, a veces espiculados o lobulados (Figura 13). Pueden producir sustancias vasoactivas hasta en un 10% de los casos, y pueden dar positivo los estudios con PET y escaneo con octreótido (40,41).



*Figura 13 Tumor carcinoide típico. Nódulo pulmonar izquierdo, redondeado, levemente espiculado, periférico (20)*

Los carcinoides típicos y atípicos, al realizar un tratamiento quirúrgico temprano y efectivo, pueden tener una sobrevida de más del 90% y 70% a 5 años respectivamente. Pese a esto, al momento del diagnóstico, los carcinoides típicos pueden presentar hasta un 15% de metástasis linfática, y los atípicos hasta un 50%, aumentando el riesgo de recurrencia temprana (41).

El carcinoma neuroendocrino de células grandes se considera una patología oncológica de alto grado, mal diferenciada, que se presenta como lesión periférica que puede variar el tamaño desde un nódulo de 10mm hasta una masa de más de 10cm. Puede manifestarse con obstrucción bronquial hasta en un 20%, y no es infrecuente documentar aumento de tamaño de ganglios linfáticos hilares y mediastinales, junto con derrame pleural (43).

EL SCLC se presenta como una entidad muy diferente a los demás tumores malignos del pulmón, con un muy mal pronóstico a corto plazo (43). Es el más frecuente de los tumores neuroendocrinos de pulmón y con alta relación con el tabaquismo (44). Típicamente se manifiesta como una lesión central grande o una masa afectando el hilio pulmonar en más de un 85% de los casos, con más de un 65% de invasión a estructuras mediastinales. En menos de un 10% se puede presentar como una lesión periférica, y muy raramente sin infiltración de ganglios linfáticos, lo cual le da una pésima sobrevida al detectarse en etapas avanzadas. También es muy frecuente encontrar derrame

pleural, engrosamiento pericárdico, nódulos pleurales, metástasis en hígado, suprarrenales y hueso (43).

#### Metástasis pulmonares de tumores extrapulmonares

La presencia de nódulos pulmonares en un paciente oncológico es todo un reto para el médico tratante. Ante la presencia de nódulos pulmonares múltiples en un paciente con cáncer extrapulmonar, un 60% de los pacientes tendrá al menos uno de los nódulos positivo por malignidad (17). En este momento no existe una guía basada en evidencia para el manejo de nódulos pulmonares en el contexto de un paciente oncológico, donde la opinión de expertos es manejar cada caso de forma individualizada y apoyarse en un equipo multidisciplinario para tomar la mejor decisión posible (45).

Usualmente, la aparición de uno o más nódulos pulmonares durante el tratamiento, seguimiento o diagnóstico de un paciente con cáncer hace pensar al médico tratante de inmediato que la enfermedad ha progresado con metástasis al pulmón. Esto puede llevar al clínico a catalogar al paciente como un caso de manejo paliativo, llevando a una decisión que puede afectar el tratamiento y el pronóstico del paciente basado en una suposición (46).

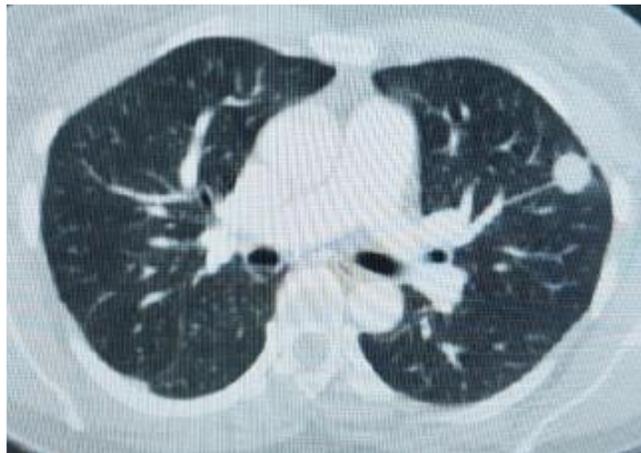
Un estudio intentó determinar en una población de pacientes con cáncer extrapulmonar, cuáles eran las variables que podían determinar si los nódulos pulmonares eran metastásicos. En dicho estudio se encontró que el 64% de la muestra presentaba metástasis del tumor primario, con un 26% documentando un segundo primario de pulmón, y menos del 10% sin lograr identificar neoplasia maligna en la biopsia, encontrando que nódulos de más de 5mm de diámetro mayor y cavitaciones en los nódulos tenían el mayor riesgo de ser secundarios a enfermedad metastásica. (47). Esto recalca la importancia de realizar una biopsia para confirmar el diagnóstica y evitar asumir diagnósticos erróneos que podría modificar el manejo y pronóstico del paciente (46).

Tumores que presentan un drenaje venoso directo a pulmón suelen diseminarse de manera inicial a los pulmones; por ejemplo, tumores de cabeza y cuello, neoplasias malignas de riñón, testículos, hueso, sarcomas, melanoma, tiroides y suprarrenales.

Algunos tumores provocan afectación del pulmón únicamente después de afectar otros órganos antes; por ejemplo, los tumores de estómago, páncreas y colon generalmente producen metástasis a hígado vía drenaje venoso portal antes de provocar metástasis a pulmón. En otras circunstancias, la afectación pulmonar ocurre simultáneamente con la afectación de otros órganos, como en las neoplasias malignas de vejiga, cervix y útero, que pueden afectar el hígado y el pulmón al mismo tiempo, o los carcinomas renales, de mama y melanomas que pueden afectar múltiples órganos a la vez (46).

Para la vía de diseminación hematógena de las metástasis pulmonares, la ruta más rápida y común es a través de sistema pulmonar arterial. Este tipo de lesiones se manifiesta generalmente como múltiples nódulos pulmonares, que cuando son limitadas, suelen localizarse en la periferia del pulmón, pero cuando son muy numerosas, se dispersan de una forma aleatoria por todo el parénquima pulmonar. Algunos tumores como los sarcomas, melanomas, carcinomas de colon y renales se pueden manifestar con un NPS (46)

Este tipo de metástasis tiende a ser bilateral con predominancia basal debido a la mayor perfusión de los lóbulos pulmonares inferiores, de forma redondeada, bordes bien definidos y de tamaño variable. Además, es frecuente que una rama de la arteria pulmonar se encuentre en directa relación con la lesión metastásica (signo del vaso nutricional, Figura 14) (46).



**Figura 14** Signo del vaso nutricional. Nódulo pulmonar metastásica de adenocarcinoma colorrectal izquierdo (20)

Las metástasis miliares son de origen hematógeno y se caracterizan por tener múltiples nódulos redondeados de menos de 3mm diseminados de forma profusa. Este patrón miliar puede ser observado en tumores de tiroides, de células renales y melanoma, pero también se puede presentar en patologías benignas como tuberculosis o infecciones por hongos (46).

Cuando los nódulos se presentan con bordes mal definidos, esto puede ser secundario a hemorragia perinodular, invasión tumoral o secuelas de tratamiento. De igual forma, se pueden presentar como nódulos semisólidos con el signo del halo, donde la corona de vidrio deslustrado alrededor del nódulo sólido representa la zona de hemorragia; estos casos se pueden presentar con metástasis de melanoma, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células renales y coriocarcinoma. El signo del halo puede estar presente también en nódulos por granulomatosis con poliangeitis o aspergilosis invasiva (46).

Si hay presencia de metástasis de gran tamaño, pasando de nódulos a masas pulmonares; éstas pueden ser secundarias a sarcomas, neoplasias primarias de colon o carcinoma de células renales (46).

Las metástasis con cavitaciones son relativamente poco frecuentes, pero se pueden presentar en carcinomas escamosos o en tumores de células transicionales, algunos adenocarcinomas y sarcomas. En pacientes que recibieron quimioterapia, dichas lesiones se pueden cavitar como secuela del tratamiento recibido. De igual manera, algunas patologías benignas pueden producir dicho hallazgo como la granulomatosis con poliangeitis, infecciones por hongos y micobacterias, émbolos sépticos, nódulos reumatoideos e histiocitosis de células de Langerhans (46).

Aunque los nódulos calcificados en general se asocian a patologías benignas como granulomas y hamartomas, algunas metástasis se presentan con calcificaciones como en el osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma sinovial, carcinomas de tiroides, tumor carcinoide y adenocarcinoma mucinoso (46).

El patrón de diseminación linfangítico o carcinomatosis linfangítica se refiere a la diseminación del tumor en el sistema linfático pulmonar. Este patrón se caracteriza por un engrosamiento liso o nodular de los septos interlobulillares, del intersticio

peribroncovascular y la pleura. Este patrón se observa frecuentemente en el adenocarcinoma de pulmón, mama, gastrointestinal y sistema genitourinario, linfomas. Este patrón se produce cuando ya ocurrió diseminación hematógena del tumor primario al pulmón con afectación de los linfáticos; o por efecto retrógrado, cuando existe obstrucción del flujo linfático normal por adenopatías infiltradas en el mediastino o el hilio pulmonar (46).

Las metástasis endobronquiales se producen por deposición directa de células tumorales vía linfática, hematógena o por aspiración, o por invasión directa del tumor en un órgano adyacente o desde ganglios linfáticos afectados. Este tipo de metástasis es infrecuente, donde los tumores extratorácicas más asociados son los carcinomas renales y colorrectales, melanoma, tiroides, mama y sarcomas (46).

Los carcinomas colorrectales pueden presentar metástasis pulmonares en etapas iniciales hasta en un 5%, con una incidencia un poco mayor para tumores primarios de recto en comparación con los de colon (45). Un aumento del valor basal de antígeno carcinoembrionario puede ser sugestivo de enfermedad metastásica en este tipo de pacientes (48). Se puede presentar como un NPS hasta un 7% y como nódulos múltiples hasta un 15% (Figura15) (49).



**Figura 15.** Metástasis de adenocarcinoma de colon. Paciente femenina de 35 años con elevación significativa del antígeno carcinoembrionario. (20)

Cerca de un 30% de los pacientes con carcinoma de células renales se pueden presentar con metástasis de pulmón sincrónica (45), y hasta un 20-40% de los pacientes

desarrollaran una metástasis posterior a la nefrectomía con resección del tumor primario (50). Pueden presentarse como múltiples nódulos milimétricos con patrón miliar, nódulos sólidos bien definidos o presentar imágenes semisólidas con opacidades en vidrio deslustrado con componente sólido (Figura16) (46)



**Figura 16** Metástasis múltiples bilaterales de carcinoma de células claras de riñón (20)

Los melanomas presentan metástasis a pulmón de manera muy frecuente en más de un 40% (45). Pueden presentarse como NPS, nódulos múltiples, patrón miliar, nódulos semisólidos con GGO asociada (Figura17) (46).



**Figura 17** Metástasis de melanoma. Paciente masculino 56 años, antecedente de melanoma en pared abdominal (20)

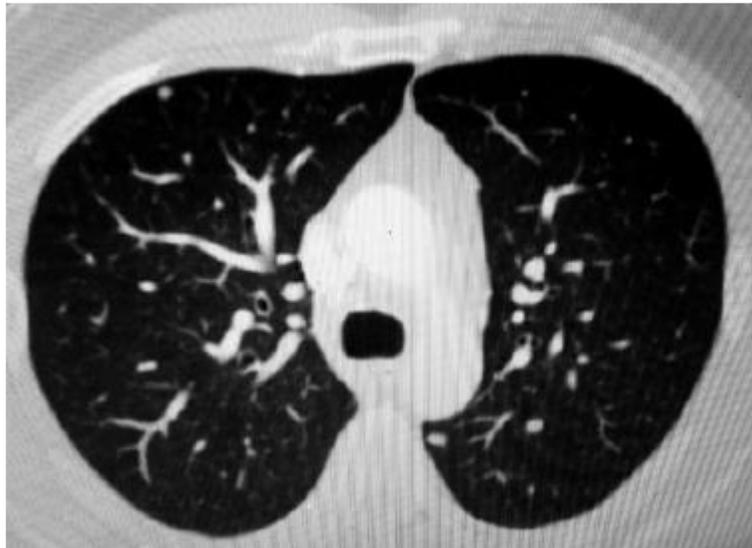
Con respecto a los sarcomas, aproximadamente un 20-40% puede desarrollar metástasis pulmonares con progresión de la enfermedad (45). Los sarcomas de tejidos

blandos presentan hasta un 20% de incidencia mientras que los sarcomas derivados de tejidos óseos pueden dar metástasis pulmón en mayor porcentaje (51). Los tumores que más producen metástasis a pulmón son el osteosarcoma, el sarcoma sinovial, el sarcoma pleomórfico y el liposarcoma (51). Algunos de estas tumoraciones pueden presentar calcificaciones, presentarse como masas pulmonares o como nódulos cavitados (Figura18) (46).



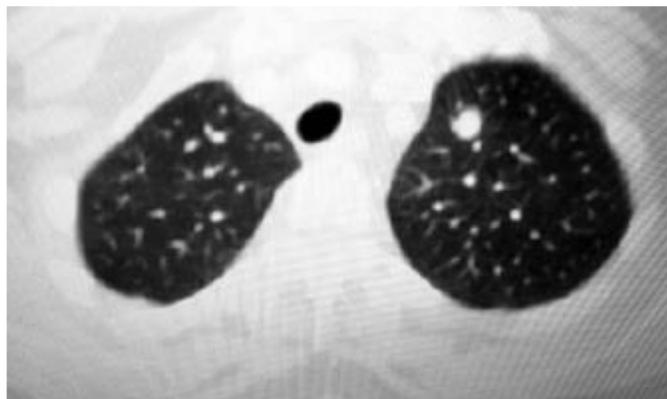
**Figura 18** Metástasis bilaterales de sarcoma sinovial (20)

Los tumores de cabeza y cuello pueden presentar metástasis pulmonares identificadas en estudios de imágenes como nódulos pulmonares múltiples, principalmente en tumores de tipo carcinoma escamoso y carcinoma adenoide quístico (Figura19), y con mayor riesgo de tener un control locorregional de la enfermedad incompleto o con presencia de infiltración a nódulos linfáticos (52). Es importante mencionar que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de presentar una segunda neoplasia primaria de pulmón y muchas veces es muy difícil distinguir mediante histología si la lesión encontrada es un segundo primario o una metástasis pulmonar (45).



**Figura 19** Nódulos pulmonares bilaterales secundarios a metástasis de carcinoma adenoide quístico (20)

La incidencia de metástasis pulmonares en el cáncer de mama oscila entre 7 y 24% (45), con variaciones en la presentación desde nódulos múltiples hasta nódulos dominantes con nódulos más pequeños (46). El problema radica en que los pacientes con cáncer de mama riesgo aumentado de presentar otras neoplasias malignas incluyendo un segundo primario de pulmón, y más del 50% de los nódulos identificados presentaba patología benigna (Figura20) (53).

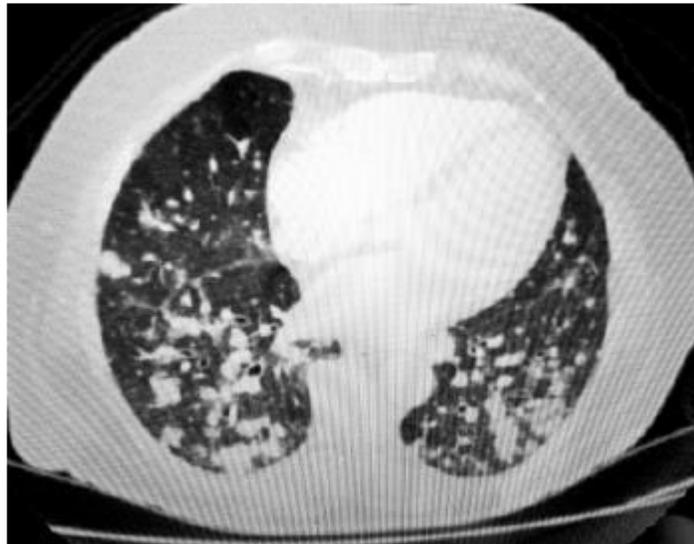


**Figura 20** Metástasis de adenocarcinoma de mama, Nódulo en lóbulo superior izquierdo, lobulado, redondeado, bien definido, sólido (20)

Hasta un 14% de los pacientes con una neoplasia maligna gástrica puede presentar diseminación de la enfermedad a pulmón, y con un 6% de lesiones únicas; y que al presentarse, paciente tiene un descenso importante en la sobrevida a corto plazo

(54). Es más frecuente que antes de ocurrir la extensión a pulmón se produzca primero evidencia de metástasis en hígado, por lo que una lesión nodular pulmonar debe abrir la sospecha de un segundo primario de pulmón u otro tipo de patología no maligna (46). Además, es más frecuente que se presenten cuando el tumor gástrico es un adenocarcinoma de tipo mucinoso, del subtipo intestinal y de ubicación proximal (55).

Pese al buen pronóstico de los carcinomas bien diferenciados de tiroides, también se pueden presentar metástasis diferentes órganos como pulmón, hueso y pleura. De las lesiones pulmonares, el carcinoma papilar de tiroides, seguido del folicular, se pueden presentar con metástasis micronodulares en un 58%, nódulos múltiples de más de 10mm en un 16% y hasta un 26% con patrón miliar (Figura 21) (56). Muchas de estas lesiones pueden ser manejadas mediante tratamiento con yodo radiactivo ( $I^{131}$ ), con mejor pronóstico en aquellos pacientes jóvenes de menos de 45 años, nódulos pulmonares de menos de 2cm de diámetro mayor, ausencia de enfermedad extrapulmonar (57).



**Figura 21** Metástasis múltiples de carcinoma papilar de tiroides (20)

### 3.3 Evaluación diagnóstica

Muchas veces, el diagnóstico de un nódulo pulmonar se realiza de manera incidental al realizar una radiografía de tórax por alguna otra razón (15). Logrando documentar de forma usual un NPS (58).

La radiografía de tórax suele ser el primer estudio con el que se tiene contacto y donde se suele identificar un nódulo pulmonar, obteniendo información útil para caracterizar la lesión como el tamaño, el crecimiento de la misma en placas de seguimiento, si está o no calcificada, los bordes de la misma y la ubicación (Figura22). Tiene las desventajas que no puede catalogar de manera precisa otras características más detalladas como cavitaciones o lesiones satélites, y hasta un 50% de las veces en que se aprecia un NPS en la radiografía de tórax, al realizar una TC se documentan más nódulos pulmonares. Además, en las radiografías de seguimiento, únicamente se pueden detectar cambios de tamaño de aproximadamente 3 a 5mm (15).



*Figura 22 Nódulo pulmonar solitario derecho. Masculino 55años, tabaquista importante con hallazgo de nódulo de 15mm irregular paracardíaco derecho sospechoso de malignidad (20).*

La tomografía computarizada (TC) es mucho más sensible y específica para la evaluación de un nódulo pulmonar en comparación con la radiografía de tórax, y se considera el método de elección de primera línea ante el hallazgo de dicha patología,

permitiendo identificar otros nódulos pulmonares, adenopatías mediastínicas, lesiones extraparenquimatosas, malformaciones arterio venosas, atelectasias, y caracterizar la lesión de un manera más adecuada como identificar cavitaciones, patrones de calcificación, bordes, densidad, entre otros (11).

Para tener una imagen óptima, se recomienda que la TC se reconstruya y archive con cortes continuos finos entre 1,0 a 1,5mm, al igual que tener los cortes axial, coronal y sagital. Los cortes finos se utilizan para caracterizar y medir de forma más certera las lesiones pulmonares, y las imágenes en el eje sagital y coronal ayudan a discernir si la lesión es un nódulo o una zona de cicatrización (59).

Para las tomografías realizadas posteriormente para seguimiento del paciente la evidencia recomienda utilizar la técnica de baja radiación. Se debe modificar la dosis de radiación según el hábito del paciente, para esto se recurre a técnicas como la técnica de modulación de dosis y reconstrucción iterativa (59). Se ha mencionado también la utilización de escaneos con TC con dosis ultra bajas demostrando una buena calidad de imagen y valores diagnósticos óptimos comparados con las dosis estándar de TC (60).

Las guías de la Sociedad Fleischner para manejo de nódulos pulmonares recomiendan la medición manual del nódulo en el eje corto y en el eje largo y llevarse al milímetro más cercano como medida. Como medida alternativa, se puede utilizar medidas volumétricas automáticas o semiautomáticas, teniendo la ventaja de ser más fácilmente reproducibles que su contraparte manual. Umbrales de volumen de 100 y 250 mm<sup>3</sup> se utilizan para la cuantificación volumétrica en lugar de los umbrales de 6 y 8 mm utilizado para mediciones lineales (59).

La utilización de medio de contraste yodado, puede ayudar a definir la etiología de algunas lesiones (300mg/mL a 3mL/segundo). El realce de la lesión a menos de 15UH es altamente predictivo de benignidad, mientras que un realce de más de 20UH, puede reflejar neo-vascularización tumoral, con una sensibilidad entre el 93 y 98%, especificidad entre 58 y 76%, valor predictivo positivo del 80% y valor predictivo negativo del 96% (61).

La tomografía de emisión de positrones (PET), utilizando el análogo de la glucosa marcado con radio isótopo 18-fluoro-deoxiglucosa (18F-FDG), se considera una herramienta útil para el manejo y abordaje de los nódulos pulmonares (61,62). El problema principal para su mayor aplicación radica en el alto costo y la disponibilidad limitada del mismo (63).

La exposición a radiación de un estudio PET se considera moderada (entre 6 a 7mSv), comparado con la TC, en la cual la radiación puede variar entre 7 a 26mSv (64).

El PET se basa en la cuantificación de la tasa de metabolismo de la glucosa en las células, logrando detectar tejidos con metabolismo activo. Los nódulos pulmonares malignos tienen células metabólicamente activas que se marcan en el escaneo del PET, con una sensibilidad de 96% y una especificidad del 85% (61). El valor de captación estandarizado (SUV) mide la alta captación de 18F-FDG en las lesiones tumorales malignas, donde valores altos están asociados con tumoraciones más agresivas y menor sobrevida, y captaciones más bajas corresponden a tumores de comportamiento histológico y clínico menos agresivos (61).

Esa alta sensibilidad pero especificidad intermedia para lesiones malignas de pulmón puede ser el resultado de un porcentaje elevado de falsos positivos, que en el caso de patología benigna, puede dar resultados positivos en algunas enfermedades granulomatosas como tuberculosis, histoplasmosis o en procesos inflamatorios agudos (65). De igual manera, se pueden obtener resultados falsos negativos en el contexto de nódulos pulmonares pequeños de menos de 10mm de diámetro mayor, tumores con baja actividad metabólica (adenocarcinoma in situ puede dar hasta un 50% resultado falso negativo) y en estados de hiperglicemia (61). Algunas metástasis pulmonares de tumores malignos primarios de células renales, próstata y testiculares pueden ser indetectables en el escaneo con PET por la poca captación del trazador en las células (61).

Una ventaja del PET combinado con TC es la detección de otras lesiones metabólicamente activas en el pulmón o en estaciones de ganglios linfáticos, donde hasta un 14% de los pacientes con un nódulo pulmonar maligno elegible para cirugía tiene enfermedad extratorácica oculta localizada con el PET del resto del cuerpo (61).

Con el contexto anterior, la utilización de la PET se puede recomendar para pacientes con nódulos pulmonares de más de 8mm de diámetro mayor, con un grado intermedio de riesgo de malignidad y para estadiaje previo a tratamiento definitivo en pacientes de alto riesgo, requiriendo biopsia de tejido ante un resultado positivo (62).

La aplicación de resonancia magnética en el estudio de nódulos pulmonares es muy limitada, tanto por los costos como por la disponibilidad del equipo. Mediante técnicas de mitigación de artefacto, se pueden detectar nódulos tan pequeños como 6 mm con sensibilidad del 95%; y al aplicar realce con medio de contraste en resonancia magnética dinámica, se puede lograr distinguir entre patología benigna y maligna con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 75% (61).

Para nódulos que se encuentran en provocando estrechamiento de bronquio u obstrucción de bronquios, o el nódulo o masa se encuentra endobronquial ya, se puede realizar una broncoscopia e intentar una punción transbronquial guiada mediante la visualización previa de imágenes tomográficas. La sensibilidad para detectar nódulos solitarios varía de un 20 a un 80%, teniendo el valor más bajo ante lesiones de menos de 15mm, y teniendo valor más elevado al tener “signo del bronquio” (Figura23) en la TC (11,61).



**Figura 23** Signo del bronquio. Paciente 76años, no tabaquista, hipertensa, cardíopata con lesión de 25mm en lóbulo superior derecho positivo por adenocarcinoma (20).

El ultrasonido endobronquial (EBUS), como ayuda a la broncoscopia con transductor radial es una técnica muy útil para identificar lesiones periféricas al dar una imagen radial de 360 grados, permitiendo una sensibilidad para biopsias transbronquiales hasta un 80% en lesiones malignas (66) y un 45% para nódulos benignos, con una certeza diagnóstica de un 65% (67). Con esta técnica se facilita la ubicación de adenopatías sospechosas, nódulos periféricos peribronquiales y se pueden apreciar de manera sencilla las capas de la pared bronquial y de las estructuras adyacentes (58).

La biopsia percutánea dirigida por TC, la sensibilidad para identificar lesiones malignas fue de 87%, para lesiones benignas de un 81% con una certeza diagnóstica de un 85% (67), siendo más útil cuando las lesiones están hacia la periferia del pulmón y más cercanas a la pleura parietal (58). El problema de dicha técnica es el porcentaje considerable de complicaciones posterior al procedimiento, incluyendo neumotórax desde un 15% hasta un 30%(61), requiriendo en un 6% colocación de un tubo de tórax (68), y hemorragia parenquimatosa perilesional post punción en un 1% (67). Dicho procedimiento es de alta utilidad cuando el nódulo pulmonar se considera, en la evaluación previa, de riesgo intermedio de malignidad (68); en los casos que se consideran de alto riesgo de malignidad no es útil ya que un resultado positivo no va a cambiar el manejo a seguir, donde en estos casos es mejor realizar resección de la lesión con cirugía (61). El otro panorama se presenta si la lesión es no resecable, donde se puede realizar la punción transtorácica para tener una histología y así definir el tratamiento posterior (61).

La utilización de algunos biomarcadores en sangre se ha estado utilizando para intentar identificar el riesgo de malignidad de algunos pacientes con nódulos pulmonares. Entre ellos, se han utilizado marcadores tumorales, microARN en plasma, citoquinas circulantes, matrices proteicas nucleares y auto anticuerpos pero todavía se encuentra en fases de investigación para determinar su verdadera utilidad en pacientes con sospecha de sangre (68).

### 3.4 Evaluación tomográfica del nódulo pulmonar dominante y solitario

De los puntos más importantes en la valoración de un estudio radiológico por sospecha de nódulo pulmonar es la adecuada interpretación del mismo. Hasta un 90% de las fallas en la identificación de un cáncer de pulmón ocurre en la interpretación de una placa de tórax, y el remanente 10% al valorar una tomografía computarizada del tórax. Para los casos de TC, puede ocurrir por un error durante el escaneo donde no se visualizó de forma adecuada la zona donde se encontraba la lesión, un error en el reconocimiento de la lesión donde el escaneo fue adecuado pero no se identificó la lesión, y un error de toma de decisión, el cual es el más frecuente donde se identifica el nódulo pulmonar pero se malinterpreta una lesión maligna como benigna (69).

Para evitar este tipo de errores, al momento de visualizar una TC se debe estar en un ambiente adecuado, iluminado de forma correcta, a una distancia que permita visualizar la pantalla de la mejor manera, tener experiencia en la valoración de imágenes del tórax, comparar el estudio actual con los estudios previos, buscar patrones y puntos ciegos, y aprovechar las nuevas tecnologías para tener la mejor imagen posible (69).

La valoración sistemática de la tomografía y la estandarización del lenguaje en los reportes es de los puntos más importantes. Se deben considerar las diferentes características del nódulo pulmonar, incluyendo la localización, la densidad, su morfología, el contenido del nódulo, la tasa de crecimiento, la vascularidad y la captación del medio de contraste, la presencia de lesiones satélites o múltiples nódulos periféricos (59).

#### Localización

Las neoplasias malignas de pulmón surgen más frecuentemente en lóbulos superiores con una predilección particular por el lóbulo superior derecho (59), donde se ha documentado que la ubicación en lóbulos superiores se considera factor de riesgo de malignidad con una proporción de probabilidad de 2.0 (59, 70, 71).

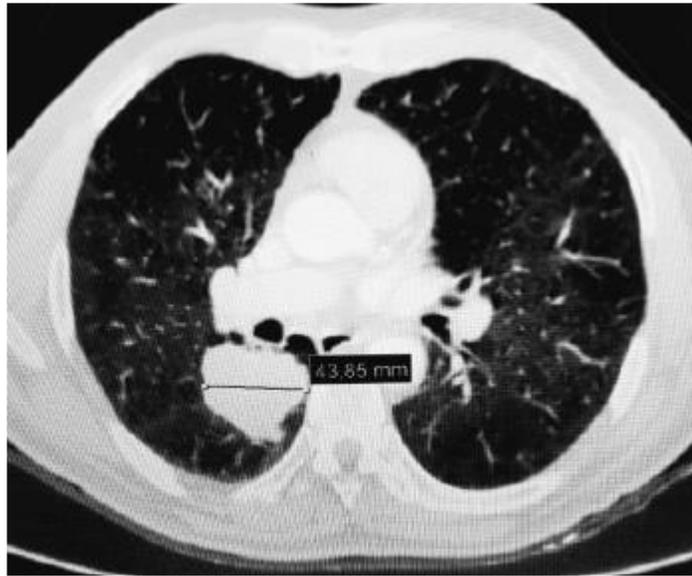
Las metástasis y los adenocarcinomas de pulmón tienden a ubicarse más en la periferia del pulmón (59), mientras que los carcinomas epidermoides tienden a ser más centrales (59). Muchos de los nódulos con ubicación perifisural o subpleurales usualmente representan ganglios linfáticos intrapulmonares (59).

Por el contrario, las metástasis tienden a ubicarse predominantemente basales, en lóbulos inferiores, esto por la mayor perfusión de los lóbulos pulmonares inferiores (46).

### Morfología

El tamaño del nódulo es uno de los determinantes más importantes durante la investigación de un nódulo pulmonar e influencia la probabilidad de ser maligno (71). En general, a mayor tamaño de la lesión aumenta el riesgo de malignidad, llegando a más de 91% en masas pulmonares de más de 3cm. Pese a esto, hasta un 28% de los nódulos pulmonares considerados “pequeños”, de menos de 1cm de diámetro, puede contener malignidad (71).

Si valoramos el riesgo de malignidad basado en el diámetro mayor de la lesión, nódulos de menos de 3mm tienen un 0.2% de probabilidad de ser malignos, lesiones entre 4 y 7 mm el riesgo llega a 0.9%, y con diámetros entre 8 y 20mm el riesgo aumenta hasta 18%, y con lesiones entre 20 y 30mm, el riesgo llega hasta un 50% (Figura24) (72).



**Figura 24** Masa pulmonar derecha de 43mmde diámetro mayor. Biopsia positiva por adenocarcinoma invasor de pulmón (20)

Al realizar una medición volumétrica del nódulo pulmonar, se puede hacer correlación con el diámetro transversal mayor. Un volumen de  $100\text{mm}^3$  se correlaciona con un diámetro de menos de 5mm, un volumen de más de  $300\text{mm}^3$  se relacionaría con un diámetro mayor a 10mm teniendo un riesgo mayor de malignidad (70).

La típica forma de un nódulo pulmonar es redondeada u ovalada. Un nódulo sólido único con forma completamente redondeada tiene un bajo riesgo de ser maligno en comparación con aquellos con una forma más compleja, a diferencia de un nódulo subsólido, donde la forma redondeada está más relacionada con malignidad (73).

De igual forma, los nódulos perifisurales, que en su mayoría se relacionan con adenopatías intraparenquimatosas, pueden tener formas triangulares o poligonales, ovals o lentiformes (73).

El contorno del nódulo se debe caracterizar de forma detallada para identificar si es de borde liso, irregular, espiculada o lobulada. Los bordes lisos en general están asociados con benignidad, pero puede presentarse hasta un 33% en lesiones con histología maligna (70, 73,74), principalmente en tumores carcinoides y en metástasis (75).

Las lobulaciones están asociadas a diferentes tasas de crecimiento en las diversas zonas del nódulo pulmonar, por lo cual se asocia a alto riesgo de malignidad (71-73), con un valor predictivo positivo de 80% (74). En nódulos parte sólidos, la lobulación en su borde indica invasión local como en adenocarcinomas de pulmón (73). Pueden darse lobulaciones benignas producto de hiperplasia de tejido conectivo adyacente y cicatrización, lo cual puede verse en hamartomas y en enfermedades granulomatosas. El “signo de la muesca” es una protuberancia abrupta en uno de los bordes de la lesión que se puede encontrar relativamente frecuente en enfermedades malignas, pero puede ocurrir también en algunos procesos inflamatorios granulomatosos (73).

La espiculación del nódulo, o forma de corona radiada se produce secundario al engrosamiento de los septos interlobulillares, fibrosis por obstrucción de los vasos o acumulación de tejido maligno en los linfáticos. Los bordes espiculados se relacionan con malignidad con un valor predictivo positivo del 90% (71-74) y se considera factor de riesgo independiente de malignidad con una proporción de probabilidad de 2.2 a 2.5 (Figura 25) (59, 70, 71). Algunos nódulos benignos pueden presentar espiculaciones como aquellos producidos por procesos infecciosos, tuberculomas y atelectasias focales. De igual forma, en nódulos subsólidos, tanto la lobulación de los bordes como las espiculaciones son características que predicen invasividad (73).



**Figura 25** Adenocarcinoma invasor de pulmón. Nódulo espiculado irregular, lobulación anterior, con cola pleural en segmento VI izquierdo (20)

En los nódulos subsólidos, el signo del halo, conformado por una atenuación en vidrio deslustrado, alrededor de la porción sólida del nódulo, está asociado al adenocarcinoma in situ, y a los tumores con crecimiento lepidico, pero también se puede asociar a aspergillosis, granulomatosis con poliangeitis, angiosarcoma metastásico y otras lesiones con hemorragia perilesional (74).

Las retracciones pleurales son una tracción de la pleura visceral hacia la superficie del nódulo pulmonar, mucho más frecuente en patología maligna que benigna. Dicho hallazgo es más fácil de visualizar en la ventana mediastinal, y es poco frecuente en tumores malinos del tipo carcinoide y en metástasis. En GGO, la presencia de retracción pleural es un factor predictivo de invasión y se asocia a adenocarcinoma invasivo con patrón lepidico (73). La cola pleural es una opacidad lineal que se extiende desde el nódulo hasta la superficie pleural, la cual en ocasiones se retrae, donde se puede apreciar en adenocarcinoma de pulmón (75).

## Densidad

Basados en la densidad del nódulo en la TC, podemos clasificarlos en nódulos sólidos y nódulos subsólidos, y estos últimos en nódulos semisólidos o parcialmente sólidos (NSS), y nódulos no sólidos, llamadas también opacidades puras en vidrio deslustrado (GGO) (13,73,75).

Las GGO se definen como una opacidad difusa del parénquima pulmonar donde se preserva la trama vascular y bronquial. Los NSS mantienen una combinación entre opacidad en vidrio deslustrado y atenuación sólida, donde la parte sólida obscurece las estructuras del parénquima pulmonar (10,13, 14).

El halo en vidrio deslustrado alrededor de la porción sólida en un NSS se relaciona con el patrón lepidico de infiltración de adenocarcinomas de pulmón, algunas metástasis de melanoma y carcinoma renal, enfermedades linfoproliferativas, pero también se puede relacionar con imágenes transitorias de aspergillosis pulmonar en pacientes inmunosupresos, neumonitis eosinófila, tuberculosis, infecciones virales por citomegalovirus y herpes simple, endometriosis y fibrosis focal pulmonar (73,76).

Para el patrón de comportamiento del adenocarcinoma de pulmón, este se puede presentar con diferentes densidades. Lesiones puras GGO se relacionan con hiperplasia adenomatosa con atipia (HAA), adenocarcinoma in situ no mucinoso. Los NSS están asociados a adenocarcinoma mínimamente invasivo, adenocarcinoma in situ no mucinoso y el adenocarcinoma con patrón lepidico. Como nódulos sólidos, puede ser adenocarcinoma in situ del tipo mucinoso, adenocarcinoma mínimamente invasivo mucinoso y otros subtipos histológicos de adenocarcinoma como el papilar y acinar (73,76).

Pese a que los nódulos sólidos son los más frecuentes (75), los NSS son los que tienen mayor riesgo de malignidad comparado con los primeros, y la morfología del nódulo en este caso es el factor determinante de infiltración tumoral más que el tamaño de la lesión (73).

#### Contenido

Las calcificaciones dentro de un nódulo se asocian con mayor frecuencia a patologías benignas, pero pueden ocurrir hasta un 13% en cáncer de pulmón (71,73).

Con este determinante, la morfología de la calcificación cobra más importancia para determinar malignidad (75). Las calcificaciones benignas son únicas centrales, difusas homogénea, o laminadas, muy asociadas a granulomas infecciosos casi en un 100%. Las calcificaciones en "Pop-corn" son típicas de los hamartomas, y por lo tanto benignas también. Las calcificaciones distróficas, amorfas, difusas puntiformes o excéntricas, están más relacionadas con nódulos malignos (Figura26) (73).



**Figura 26** Nódulo calcificado con patrón difuso en lóbulo inferior derecho de aspecto benigno (20)

Tumores carcinoides pueden presentar calcificaciones hasta en un tercio de los casos y predominantemente en aquellos de ubicación central (73). De igual forma, metástasis pulmonares de osteosarcoma, sarcoma sinovial, condrosarcoma pueden presentar calcificaciones con patrones similares a los de benignidad (75).

Una cavitación es un espacio lleno de gas, visualizado como una licencia o área de baja atenuación, ya sea dentro de una consolidación, masa o nódulo, con grosor de la pared variable (73,77).

La pared delgada y lisa de la cavitación se asocia a benignidad; mientras que en nódulos cavitados malignos, la pared suele ser gruesa e irregular (73). Un grosor de pared de más de 16mm se asocia a malignidad en un 95%, y cuando la pared es menor de 4mm, se asocia a 92% benignidad (Figura27) (75).



*Figura 27* Nódulo cavitado en lóbulo inferior derecho. Biopsia negativa por malignidad reporta tinción positiva por tuberculosis (20)

La histología que mayormente se asocia a nódulos cavitados es el carcinoma epidermoide (75), pero también es frecuente por metástasis de sarcomas, metástasis de cáncer de mama y en algunos adenocarcinomas (77).

Lesiones benignas que se presentan con cavitaciones son las infecciones pulmonares, micobacterias típicas y atípicas, abscesos pulmonares, émbolos sépticos, sarcoidosis, artritis reumatoidea y granulomatosis con poliangeitis (77). En el caso de cavernas por tuberculosis, estas van a tener una predilección por lóbulos superiores, suelen tener nódulos satélites y el grosor de la pared de la caverna puede variar de manera considerable desde engrosamientos de más de 1cm hasta bordes milimétricos (77).

El signo del broncograma aéreo se refiere a la visualización de los bronquios permeables llenos de aire en un trasfondo de pulmón no aireado, el cual, al visualizarse en relación con un nódulo pulmonar, se asocia más a malignidad, particularmente a adenocarcinoma mínimamente invasivo (hasta 55%) y a linfomas (75).

Existen diferentes tipos de patrones de broncograma aéreo con diferente riesgo de malignidad. El patrón tipo 1, donde el lumen bronquial patente llega directo al tumor; el tipo 2, donde el bronquio está contenido dentro del tumor; y el tipo 4, donde se produce estrechamiento proximal del árbol bronquial, se relacionan con alto riesgo de malignidad. Cuando el árbol bronquial se encuentra estrecho y aplanado pero sin

afectación de la pared, la cual se mantiene lisa, este se clasifica como tipo 5 y se relaciona con benignidad, y cuando la rama bronquial esta comprimida y estrecha por la neoformación es un tipo 3 y se puede dar tanto con nódulos malignos como benignos (78).

La atenuación grasa en un nódulo pulmonar se relaciona altamente con el diagnóstico de hamartomas, estando presente hasta en un 50% de los casos (75). Para tener un valor de atenuación grasa, se debe medir entre -40 a -120 UH, y se debe tratar de evitar el artefacto de aire adyacente (73).

Pese a lo anterior, puede darse que algunas metástasis de liposarcoma y de carcinoma de células renales, pueden presentarse como nódulos sólidos con contenido graso (73,75).

#### Tasa de crecimiento

La tasa de crecimiento de los nódulos malignos es muy variable, y depende de la morfología y del hallazgo histológico (59). En general el tiempo para duplicar el tamaño de la lesión maligna va de 30 a 480 días, donde las lesiones malignas de crecimiento rápido tienen un tiempo de duplicación de tamaño de menos de 232 días (72).

Algunos tumores tienen un patrón de crecimiento mucho más lento al presentarse como nódulos subsólidos (entre 300 y 450 días) y GGO, como el adenocarcinoma in situ, el cual duplica su tamaño hasta los 600 a 900 días (59,70,72).

En la actualidad, también se ha intentado utilizar la medición del aumento de tamaño del nódulo mediante volumetría, donde la duplicación del volumen corresponde a un aumento del 26% del diámetro, con un rango entre 100 y 400 días (59,70).

Otra técnica para cuantificar objetivamente el crecimiento de los nódulos es la medición de la masa, que en estudios recientes ha mostrado consistencia y repetitividad, en comparación con la medida del diámetro y volumen, mostrando duplicación a los 18-24 meses (Figura 28) (79).



**Figura 28.** Adenocarcinoma invasor de lóbulo superior izquierdo de 23mm de diámetro mayor en contacto con mediastino sin evidencia de infiltración local (20)

#### Vascularidad y realce con medio de contraste

El realce de un nódulo pulmonar al aplicar medio de contraste se relaciona directamente con la vascularidad del mismo, esto provocaría un aumento del realce de la lesión, donde la neovascularización está asociada con malignidad (75).

Para que sea de utilidad, se debe realizar un estudio dinámico con y sin medio de contraste y medir la atenuación de la lesión. Si el nódulo realza menos de 15UH se puede considerar benigno con un valor predictivo negativo para malignidad del 96%. Un aumento de más de 20UH de realce se asocia en un 58% a malignidad. Esta medición es más útil en nódulos de más de 10mm de diámetro mayor, sin calcificación, sin cavitación y sin necrosis (75).

#### Nódulos múltiples y nódulos satélites

En el contexto de un nódulo principal, la presencia de nódulos satélites rodeado la lesión dominante se asocia a benignidad, típicamente a granuloma (59). Estos micronódulos satélites pueden simular una microlobulación del nódulo dominante y se pueden asociar a cáncer en menos de 10% (75).

En la presencia de nódulos pulmonares múltiples, el riesgo de cáncer es mayor cuando existen de 1 a 4 nódulos, pero disminuye la probabilidad cuando hay 5 o más nódulos, esto debido a que es probable que sean resultado de una infección granulomatosa previa (80,81).

Estos patrones de múltiples nodulaciones pulmonares pueden estar asociadas a enfermedad pulmonar intersticial, infecciones activas, procesos inflamatorios como granulomatosis con poliangitis o enfermedad metastásica (81).

Otros hallazgos tomográficos de relevancia

El enfisema, como parte de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, documentado en una TC con un nódulo pulmonar, se considera un factor de riesgo independiente de cáncer de pulmón. El enfisema de predominio centrolobulillar, y asociado también a fibrosis pulmonar idiopática aumentan el riesgo hasta 4.2 comparado con el enfisema por sí solo (74).

Las pseudocavitaciones o licencias en burbuja son un signo radiológico donde se aprecian áreas de baja atenuación secundarias a un bronquio pequeño patente con contenido aéreo, lo cual sugiere reemplazo con crecimiento maligno. Este hallazgo es muy raro en patología benigna y se asocia más con adenocarcinoma invasor (73).

Un nódulo pulmonar que comprime la pared de un espacio aéreo quístico es bastante raro como hallazgo en la TC, pero se puede asociar hasta en un 2% de los cánceres de pulmón documentados en estudios de tamizaje. El hallazgo de una bula con engrosamiento de la pared debe alertar al clínico ante una lesión sospechosa de malignidad (73).

### 3.5 Estratificación de riesgo de malignidad

La edad aumentada es un factor de riesgo para cáncer de pulmón. Es raro encontrar lesiones malignas primarias de pulmón en pacientes de menos de 35 años y

bastante inusual en pacientes de menos de 40 años. Después de esa edad, el cáncer de pulmón aumenta constantemente por cada década que envejece el individuo (59).

En algunos estudios, las mujeres presentaron un riesgo aumentado de cáncer de pulmón, particularmente al presentarse con nódulos no sólidos (GGO) (59).

La historia familiar de cáncer de pulmón se considera factor de riesgo tanto para individuos tabaquistas activos, como para pacientes que nunca han fumado con riesgo aumentado desde 1.5 hasta 1.8 (59). El principal riesgo se da cuando el familiar con cáncer de pulmón es de primer grado, y aumenta más si hay mayor número de familiares afectados o si el familiar tuvo la neoplasia a edad temprana (7).

La etnia también es un factor predisponente, documentándose más frecuentemente cáncer de pulmón en hombres de raza negra y en hombres nativos de Hawai, en comparación con pacientes masculinos de raza blanca (59).

De los antecedentes del paciente, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asocia a cáncer de pulmón, pero esta asociación está principalmente relacionada al tabaquismo hasta un 12%. Pese a esto, también existe relación entre historia familiar de bronquitis y enfisema pulmonar con cáncer de pulmón, y en pacientes con enfisema pulmonar que nunca han fumado previamente (7).

En pacientes con fibrosis pulmonar difusa pueden tener un riesgo aumentado de cáncer aún al ajustar la edad, el género y la historia de tabaquismo (7). Si el sujeto estuvo expuesto a asbesto, aquellos que desarrollen fibrosis pulmonar tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer (7).

Pacientes con antecedente previo de neoplasias pueden desarrollar una neoplasia primaria de pulmón. En estos casos, pacientes sobrevivientes de cáncer de pulmón, linfomas u otros tumores relacionados con fumado como el cáncer de vejiga y los tumores de cabeza y cuello. El riesgo aumenta aún más si el sujeto continúa con tabaquismo activo (7).

De igual forma, el riesgo de cáncer de pulmón subsecuente está elevado en aquellos individuos que fueron tratados previamente con irradiación torácica o agentes alquilantes. La irradiación del tórax aumenta 13 veces el riesgo de un tumor primario de

pulmón, mientras que terapias previas con alquilantes tienen un riesgo relativo de 9.4 (7).

La exposición ocupacional a carcinógenos humanos conlleva a un riesgo relativo de desarrollo de neoplasia de pulmón de 1.59. Entre las sustancias consideradas carcinogénicas están el arsénico, cromo, radón, asbesto, níquel, cadmio, berilio, sílice, diésel y humo de carbón (7,59).

El tabaquismo es el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo de cáncer de pulmón y está relacionado con al menos el 85% de las muertes por cáncer en general (7); siendo bien sabido que aumenta el riesgo neoplasia maligna de pulmón de 10 a 35 veces más comparado con no fumadores. De igual forma, el fumado pasivo también está documentado que aumenta el riesgo de cáncer (59).

El tabaco se asocia con gran cantidad de tumores y enfermedades, como tumores de cabeza y cuello, riñones, vejiga, páncreas, estómago, cérvix, leucemia mieloide solo por mencionar algunos. El humo del tabaco contiene una amplia gama de sustancias de las cuales al menos 69 de ellas son conocidos carcinógenos, con el eventual riesgo de provocar mutaciones a nivel celular (7).

Si se habla acerca del pulmón, el tabaquismo se asocia principalmente a carcinoma epidermoide de pulmón y a carcinoma de células pequeñas, con una menor significancia sobre el adenocarcinoma. Sí es importante recalcar que la incidencia de adenocarcinoma de pulmón ha venido aumentando en no fumadores, con afectación más significativa de mujeres no fumadoras en comparación con hombres (59).

La historia de fumado por paquetes/año se define como el número de paquetes de cigarrillos fumados cada día, multiplicado por el número de años que fumó. Al menos 30 paquetes-año de fumado se considera de alto riesgo, aún si suspendió el tabaquismo hace 15años (7).

En Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) para el año 2012 invirtió más de 70mil millones de colones en enfermedades asociadas al fumado, con más de 858mil consultas médicas anuales y más de 55mil días de trabajo perdidos por incapacidades vinculadas con al tabaquismo (8). Para los últimos quince años, un tercio de la población nacional ha consumido tabaco en algún momento de la vida, con una

prevalencia del 26%, y predominancia en hombres comparado al sexo femenino. Al menos un 28% de la población adolescente ha fumado al menos una vez en la vida, con un inicio en promedio a los 16 años de edad (82). Todos estos datos hacen ver que se tiene un alto porcentaje de la población expuesta al tabaco, con un riesgo aumentado de diferentes tipos de cáncer.

Es relevante mencionar que el dejar de fumar disminuye progresivamente la incidencia de cáncer de pulmón, llegando a valores similares a los no tabaquistas después de 10 años de suspender, pero nunca igual al de una persona que nunca ha fumado (18).

Se debe mencionar de forma separada el estudio de los nódulos pulmonares en pacientes con un tumor extrapulmonar ya conocido. Se ha documentado que los nódulos pulmonares en el contexto de pacientes con melanoma, sarcomas y cáncer testicular suelen ser metástasis de la neoplasia primaria, pero pueden comportarse como un segundo tumor primario en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello (68). El hecho de haber presentado previamente una neoplasia maligna, aumenta la probabilidad general de malignidad al tener un NPS (68).

El Colegio Americano de Radiología, junto con la Sociedad de Radiología Torácica, diseñó el sistema de clasificación LUNG-RADS, esto con el fin de estandarizar los conceptos, la interpretación y los reportes de TC, la optimización en la adquisición de imágenes y la seguridad del paciente durante los programas de tamizaje de cáncer de pulmón con TC a dosis baja (83).

El sistema se basa en los hallazgos tomográficos clasificando del 0 al 4, aplicando un porcentaje de probabilidad de cáncer (Tabla 5). Las lesiones LUNG-RADS del 1 al 2 se consideran negativas, mientras que las 3 y 4 requieren realizar estudios complementarios, seguimiento o biopsia (83).

**Tabla 5****Resumen de las categorías de la clasificación LUNG-RADS según descripción**

<b>Categoría LUNG-RADS</b>	<b>Reporte</b>	<b>Descripción</b>	<b>Probabilidad de malignidad</b>
Categoría 0	Incompleto	Visualización incompleta del parénquima pulmonar Se requiere comparación con estudio previo para dar mejor valoración	No calculable
Categoría 1	Negativo	Ausencia de nódulos Nódulos con características benignas (calcificaciones en pop-corn, central, completa o en anillo concéntrico, contenido graso)	<1%
Categoría 2	Apariencia Benigna	Nódulos con muy poca probabilidad de volverse cáncer activo (NS <6mm, NSS < 6mm, GGO <20mm)	<1%
Categoría 3	Probablemente benigno	Nódulos con muy poca probabilidad de volverse cáncer activo (NS ≥ 6mm pero <8mm, NSS ≥ 6mm con parte sólida <6mm, GGO ≥20mm)	1-2%
Categoría 4A	Sospechoso	Requiere estudios adicionales o biopsia (NS ≥8mm pero <15mm, NSS ≥ 6mm con parte sólida ≥6mm pero ≤8mm, nódulo endobronquial)	5-15%
Categoría 4B	Sospechoso	Requiere estudios adicionales o biopsia (NS ≥15mm, NSS con componente sólido ≥8mm)	>15%
Categoría 4X	Sospechoso	Requiere estudios adicionales o biopsia (Nódulos categoría 3 o 4 con espiculación, GGO que duplica tamaño en 1 año, adenomegalias, otros)	>15%

NS: nódulo sólido, NSS: nódulo semisólido, GGO: Opacidad en vidrio deslustrado. Basado en referencia 83

Existe una modificación a la clasificación basal LUNG-RADS, la cual aumentó la sensibilidad mientras se mantiene la especificidad para la detección de lesiones malignas del pulmón, y disminuyendo substancialmente la tasa de falsos positivos (Tabla 6) (84).

**Tabla 6**

**Resumen de las categorías de la clasificación LUNG-RADS según descripción**

<b>Categorías LUNG-RADS Clásico</b>	<b>Categorías LUNG-RADS Modificado</b>	<b>Categoría LUNG-RADS Modificado en número</b>
Categoría 1	1A (no nódulos)	1
	1B (nódulos calcificados)	2
Categoría 2	2A (NS <6mm)	3
	2B (NSS <6mm)	4
	2C (GGO <20mm)	5
Categoría 3	3A (NS ≥6 pero <8mm)	6
	3B (NSS ≥6mm con parte sólida <6mm)	7
	3C (GGO ≥20mm)	8
Categoría 4A	4A (Sin cambios)	9
Categoría 4B	4B (Sin cambios)	10
Categoría 4X	4X (Sin cambios)	11

NS: nódulo sólido, NSS: nódulo semisólido, GGO: Opacidad en vidrio deslustrado. Modificado de referencia 84.

Existen otras clasificaciones para predecir el riesgo de malignidad de uno o más nódulos pulmonares, basados tanto en hallazgos tomográficos como en factores clínicos del paciente. Diferentes modelos se han estudiado para intentar variar la estratificación del ojo clínico en diferentes modelos y análisis mecánicos.

El método de análisis Bayesiano es un método de predicción basado en un estudio retrospectivo de la literatura aplicando el teorema de Bayes para calcular la probabilidad de que un nódulo sea maligno o benigno (85-87). Gurney y colaboradores calcularon los radios de probabilidad por edad, historia de tabaquismo, historia previa de malignidad, hemoptisis, tamaño del SPN, localización, borde, características del nódulo, presencia de calcificación, tasa de crecimiento y el espesor de pared de nódulos

cavitados (87,88). En este caso, los predictores de malignidad más importantes fueron espículas en el nódulo, diámetro mayor y el grosor de la pared de la cavitación, mientras que los predictores de benignidad más importantes fueron la duplicación de crecimiento del nódulo mayor a 465 días y las calcificaciones. Esto permitía llegar a una exactitud diagnóstica de un 66 a un 77%, con una tasa de error de un 15 a un 30% (85).

El modelo clínico de Mayo (89) se desarrolló con base en un estudio cohorte de pacientes con nódulos pulmonares con tamaños entre 4mm y 30mm en un centro terciario de Estados Unidos, catalogados inicialmente como indeterminados. El estudio encontró que el 65% de los nódulos era benigno, 23% malignos y un 12% indeterminado. De las variables estudiadas, la edad, estado de tabaquismo, historia de cáncer de más de 5 años previos, el diámetro del nódulo, espículas y localización en lóbulos superiores se encontraron que fueron predictores independientes de malignidad (89).

De los problemas que presentaba el modelo de Mayo se pueden mencionar que no tomaba en cuenta el diagnóstico de cáncer en los últimos 5 años, incluyendo pacientes con cáncer de pulmón, dentro de ese periodo, lo cual puede subestimar la probabilidad de malignidad (85,86). Además, la prevalencia de malignidad documentada fue bastante baja de apenas un 23% con al menos un 12% sin un diagnóstico definitivo claro (86).

McWilliams y colaboradores (90) fueron los que plantearon el modelo de la Universidad Brock, basados en dos estudios cohortes utilizando TC a baja dosis en pacientes de tamizaje de cáncer de pulmón. De la población estudiada, se tomó en cuenta si eran fumadores activos o exfumadores, entre 50 y 75 años de edad, sin historia previa de cáncer de pulmón. Con modelos de regresión multivariados logísticos se planteó el cálculo de probabilidad de cáncer de pulmón. Los predictores de cáncer en el modelo fueron edad avanzada, sexo femenino, historia familiar de cáncer de pulmón, la presencia de enfisema pulmonar, tamaño grande del nódulo pulmonar, localización en lóbulos superiores, nódulo solitario, baja cuenta de nódulos pulmonares y espícula (85,89).

El modelo de Brock es el único multivariado que se ha validado externamente, incluyendo análisis de nódulos pulmonares múltiples y es el que tiene más exactitud diagnóstica en nódulos menores a 1cm de diámetro mayor (85).

De las desventajas del modelo, se puede mencionar que al ser un estudio basado en población de tamizaje de cáncer de pulmón, la prevalencia de malignidad fue considerablemente baja en comparación con los modelos previamente mencionados (entre un 3.7 y un 5.5%) (85).

Pese a esto, las guías clínicas de la Sociedad Torácica Británica (BTS, del inglés British Thoracic Society) recomiendan la utilización del modelo de Brock para la estratificación de riesgo inicial para nódulos de 8mm o más, o con un volumen igual o mayor a 300mm<sup>3</sup>, en pacientes adultos de más de 50años, fumadores o exabajaquistas. Ante la presencia de múltiples nódulos pulmonares, se debe hacer la evaluación de riesgo basado en el nódulo de mayor tamaño (85).

Las guías de la Sociedad Fleischner para la valoración de nódulos pulmonares se aplican en pacientes de más de 35años, con recomendaciones particulares para nódulos múltiples, NS, NSS y GGO, pero no se aplica a pacientes con antecedente de cáncer extrapulmonar previo (59). Si nos basamos en las guías de la Sociedad Fleischner, estas recomiendan la estratificación de riesgo con base en las categorías propuestas por el Colegio Americano de Médicos del Tórax (ACCP, del inglés American College of Chest Physicians). Los pacientes de bajo riesgo corresponden a un riesgo de malignidad menor a un 5% y está relacionado con pacientes jóvenes, con baja tasa de fumado, nódulo pulmonar de tamaño menor, márgenes del nódulo regulares y localización de la lesión en un área que no sea lóbulos superiores (91). Los pacientes de alto riesgo para la BTS son aquellos en los que se combina el riesgo intermedio y el alto riesgo en las categorías de la ACCP, lo cual equivaldría entre un 5% y un 65% de riesgo de malignidad, tomando como factores de riesgo edad avanzada, tabaquismo importante, nódulo pulmonar de tamaño mayor, bordes irregulares o espiculados, y localización en lóbulos pulmonares superiores (Tabla 7) (59,91).

**Tabla 7****Probabilidad de malignidad basada en guías de la ACCP**

Criterios	Probabilidad de Malignidad		
	Bajo (<5%)	Intermedio (5-65%)	Alto (>65%)
Factores clínicos (valoración clínica o de modelos validados)	Joven Leve fumado No historia cáncer previo Nódulo pequeño Márgenes regulares Ubicación no en lóbulos superiores	Mezcla entre características de baja y alta probabilidad	Edad avanzada tabaquista severo Cáncer previo Nódulo tamaño mayor Margen irregular o espiculado Localización en lóbulos superiores
Resultado de FDG-PET	Débil actividad con baja/moderada probabilidad clínica	Débil o moderada actividad	Nódulo hipermetabólico intenso
Resultado de biopsia no quirúrgica <sup>a</sup>	Diagnóstico benigno específico	No diagnóstico	Sospechoso de malignidad
Valoración del seguimiento tomográfico	Resolución o resolución casi completa Disminución de tamaño progresiva o persistente Ausencia de crecimiento en ≥2años en NS o ≥3-5años en NSS	NA	Evidencia clara de crecimiento

ACCP: American College of Chest Physicians, FDG-PET: Tomografía de emisión de positrones con Fluorodeoxiglucosa, NS: nódulo sólido, NSS: Nódulo semisólido. NA: no aplica. <sup>a</sup> Biopsia por broncoscopia o punción transtorácica. Modificado de referencia 91

La guía de la NCCN (del inglés National Comprehensive Cancer Network) para NSCLC clasifica los pacientes en los cuales se detecta un nódulo pulmonar de manera incidental en pacientes de alto y bajo riesgo (Tabla 8). Recomiendan que esa estratificación sea realizada por un equipo multidisciplinario que incluya cirujanos torácicos, radiólogos y neumólogos en la cual se determine la probabilidad de que dicha

lesión sea maligna, el mejor abordaje diagnóstico y la estrategia de seguimiento más óptima (32). Se recalca que los modelos de probabilidad, como el modelo de Mayo o de Brock, pueden ser utilizados para determinar el riesgo individual del paciente y de los factores de imágenes tomográficas, pero no reemplazan la evaluación del equipo multidisciplinario de más experiencia para el diagnóstico de cáncer de pulmón (32).

**Tabla 8**

***Estratificación de riesgo para nódulos sólidos basado en la NCCN***

<b>Bajo Riesgo</b>	<b>Alto Riesgo</b>
No tabaquista o mínima historia de fumado	Historia de fumado importante
Ausencia de historia familiar de cáncer de pulmón	Antecedente familiar de primer grado de cáncer pulmón
Ausencia de exposición a asbesto, radón o uranio	Exposición a asbesto, radón o uranio
Estabilidad o regresión del nódulo pulmonar	Crecimiento del nódulo pulmonar

NCCN: National Comprehensive Cancer Network. Modificado a partir de referencia 32

Y de igual forma, las guías NCCN para tamizaje de cáncer de pulmón tipifican a los pacientes según riesgo bajo, moderado o alto de padecer cáncer de pulmón. Los pacientes de alto riesgo son aquellos pacientes de más de 55 años historia de tabaquismo con 30 o más paquetes/año y cese de fumado hace menos de 15 años; considerando también de alto riesgo aquellos pacientes de más de 50 años con 20 o más paquetes año y otros factores de riesgo asociados como historia familiar de cáncer de pulmón o exposición a asbesto, radón o uranio. Estos pacientes de alto riesgo son los que se benefician de la utilización de TC a baja dosis como tamizaje de cáncer de pulmón disminuyendo la mortalidad al menos un 20% (7). Para el moderado riesgo, considera a los pacientes de 50 años o más, con historia de tabaquismo de más de 20 paquetes/año o tabaquismo pasivo pero sin otros factores de riesgo asociado. Los de bajo riesgo son aquellos de menos de 50 años y/o menos de 20 paquetes año o no fumadores. Para los de moderado y bajo riesgo, la NCCN no recomienda la realización del tamizaje de pulmón (7).

Para demostrar la variabilidad de los diferentes modelos y clasificaciones, como ejemplo se plantea el caso de un paciente masculino, 60 años, exabaquista con 30 paquetes/año suspendido hace 4 años, sin historia familiar de cáncer, ni antecedentes oncológicos previos, con un nódulo sólido, solitario, en lóbulo superior derecho de 10mm, espiculado, sin calcificación, y con enfisema pulmonar; el análisis Bayesiano daría una probabilidad de malignidad de un 82%, el modelo de Mayo una probabilidad de 35,6%, el modelo de Brock un 14.89%, y la clasificación LUNG-RADS daría para 4X catalogado como sospechoso de malignidad con riesgo de más del 15%, la clasificación de la ACCP y la Sociedad Fleischner indicaría que es de alto riesgo con más de 65% de probabilidad de malignidad, mientras que la NCCN indicaría que es un nódulo de alto riesgo pero recomendaría la evaluación interdisciplinaria como la mejor opción de diagnóstico (32,83,86,89-91).

### 3.6 Manejo del nódulo pulmonar dominante y solitario

Para el 2019, se cuenta con una variedad de guías para el manejo de los nódulos pulmonares, cada una con diferencias particulares dependiendo de la población y la geografía de donde se desarrollaron las guías, pero con la singularidad que no todas han logrado llegar a un consenso. Es importante recalcar que el objetivo principal de todas las recomendaciones de las guías es lograr identificar las lesiones en una etapa donde se logre realizar una intervención lo más temprano posible para obtener un mejor pronóstico.

Se pueden mencionar las guías de la NCCN para NSCLC con la última versión del 2019 (32), las guías de la ACCP para el diagnóstico y tratamiento de los nódulos pulmonares del 2013 (91), las guías de la BTS para la investigación y manejo de los nódulos pulmonares del 2015 (85), la guía de estrategia para el tratamiento del cáncer de pulmón de la Sociedad Fleischner del 2017 (59), y las guías de consenso de práctica clínica para Asia del 2016 (92).

El abordaje inicia diferenciando si el nódulo es sólido (NS) o subsólido, y este último determinando si es un nódulo semisólido (NSS) o una opacidad en vidrio

deslustrado (GGO) (32, 59, 85, 91,92). Las guías Fleischner y las de NCCN también toman en cuenta si existe un nódulo solitario (NPS) o si son nódulos múltiples (NPM) (32,59).

#### Abordaje del nódulo pulmonar solitario sólido

En este caso, se debe estratificar el riesgo de malignidad del nódulo basado en los diferentes modelos, factores de riesgo clínicos y tomográficos según las recomendaciones de cada guía (Tabla 9).

Las guías son heterogéneas en la estratificación de riesgo. La mayoría mantienen un patrón entre alto riesgo y bajo riesgo, ya sea basado en clínica, modelos específicos como el de Brock o Mayo o criterios específicos de cada población. En general, basado en las guías más recientes de la Sociedad Fleischner del 2017 y las guías de manejo de cáncer de pulmón de células no pequeñas de la NCCN del 2019, los pacientes con bajo riesgo que se presentan con un NPS sólido de menos de 6mm no requieren seguimiento con más estudios. Si el nódulo es de más de 8mm de diámetro mayor, se recomienda realizar control con TC en 3 meses, realizar una PET o realizar resección y/o biopsia de la lesión (32,59).

**Tabla 9****Estrategias de seguimiento para el manejo de nódulo pulmonar solitario sólido de bajo riesgo basado en las diferentes guías de manejo de nódulos pulmonares**

Guía de manejo	Medida de nódulo sólido de bajo riesgo			
	≤4mm	>4mm pero ≤6mm	>6mm pero ≤8mm	>8mm
ACCP 2013	No requiere seguimiento	TC en 12 meses	TC en 6-12 meses, si PET negativo, control en 18 a 24 meses	TC en 3, 9 y 24 meses. Considerar PET si riesgo intermedio o biopsia
Guías de Asia 2016	No requiere seguimiento Tomar en cuenta decisión del paciente	TC en 12 meses, y luego TC anual	TC en 6 a 12 meses, si estable, repetir TC 12 a 24 meses y luego anual	TC en 3 a 6 meses, si nódulo crece claramente realizar biopsia
Sociedad Fleischner 2017	<6mm No requiere seguimiento		TC en 6 a 12 meses, si estable TC en 18 a 24 meses	Considerar TC en 3 meses, PET, o biopsia
NCCN 2019	<6mm No requiere seguimiento		TC en 6 a 12 meses	Considerar TC en 3 meses, PET, o biopsia
BTS 2015	<5mm no requiere seguimiento 5mm a <6mm TC en 1 año		≥6mm TC en 3 meses	

NCCN: National Comprehensive Cancer Network. ACCP: American College of Chest Physicians, BTS: British Thoracic Society, PET: Tomografía de emisión de positrones con Fluorodeoxiglucosa, TC: tomografía computarizada. Modificado a partir de referencias 32, 59,85, 92, 91

Al valorar los pacientes considerados de alto riesgo, estos tendrán un nódulo pulmonar único con una probabilidad mayor de malignidad. En este caso las guías mantienen una posición que aquellos nódulos de más de 8mm con alto riesgo se sugiere realizar TC control en tiempo cercano de al menos 3 meses, realizar una PET y si se determina que la lesión es de muy alto riesgo, realizar biopsia y/o resección como medida diagnóstica (32,59,85,91,92).

**Tabla 10****Estrategias de seguimiento para el manejo de nódulo pulmonar solitario sólido de alto riesgo basado en las diferentes guías de manejo de nódulos pulmonares**

Guía de manejo	Medida de nódulo sólido de alto riesgo			
	≤4mm	>4mm pero ≤6mm	>6mm pero ≤8mm	>8mm
ACCP 2013	TC en 12 meses	TC en 6 a 12 meses, si estable TC en 18 a 24meses	TC en 3 a 6 meses, si estable TC en 9 a 12meses y en 24 meses	TC en 3, 9 y 24 meses, considerar PET en riesgo intermedio o biopsia si PET+ o de alto riesgo
Guías de Asia 2016	TC en 12 meses	TC en 6 a 12 meses, si estable TC en 18 a 24meses, y luego TC anual	TC en 3, 6 y 12 meses, luego anual	Si hay riesgo moderado realizar PET, si alto riesgo biopsia con/sin resección
Sociedad Fleischner 2017	<6mm Opcional TC en 12 meses		TC en 6 a 12 meses, si estable TC en 18 a 24meses	TC en 3 meses, PET o biopsia
NCCN 2019	<6mm TC en 12 meses		TC en 6 a 12 meses	TC en 3 meses, PET o biopsia
BTS 2015	TC en 1 año, si estable basado en diámetro TC en 2 años, si tiempo de duplicación de volumen entre 400 y 600 días considerar biopsia, si se duplica el volumen en ≤400días considerar resección			Resección y biopsia

NCCN: National Comprehensive Cancer Network. ACCP: American College of Chest Physicians, BTS: British Thoracic Society, PET: Tomografía de emisión de positrones con Fluorodeoxiglucosa, TC: tomografía computarizada. Modificado a partir de referencia 32, 59,85, 92, 91

Se debe mencionar, que las recomendaciones de la BTS, a diferencia de las demás guías de manejo, el seguimiento de los nódulos pulmonares, después de la estratificación de riesgo, lo basa en el tiempo de duplicación de volumen del nódulo

como el factor más relevante en la toma de decisiones. Una duplicación del volumen del nódulo en menos de 400 días se debe considerar reseca y biopsiar el nódulo debido a su mayor riesgo de malignidad, mientras que si el tiempo de duplicación se mantiene entre 600 y 400 días lo recomendado sería realizar biopsia no invasiva o valorar biopsia quirúrgica (85).

De igual forma, las guías de la NCCN indican que uno de los factores más importantes para tomar en cuenta al valorar el nódulo es el cambio en la estabilidad del nódulo con respecto a los estudios previos (32).

Otro punto para recalcar, es que las guías de la Sociedad Fleischner y de la BTS, tienen la peculiaridad de tomar en cuenta no solo el diámetro mayor del nódulo pulmonar, si no también, correlacionar dicha medida con cálculos objetivos de volumetría. Un nódulo de más de 8mm de diámetro correlaciona con un volumen mayor a 250mm<sup>3</sup>, mientras que uno de 100mm<sup>3</sup> se asocia a un nódulo de 6mm de diámetro (59).

#### Abordaje del nódulo pulmonar solitario subsólido

Gracias a los estudios de tamizaje de cáncer de pulmón y a las nuevas tecnologías en imagen de alta definición en tomografías, se ha aumentado considerablemente el diagnóstico de lesiones subsólidas (93). Como ya se mencionó, las lesiones subsólidas las podemos separar en lesiones puras en vidrio deslustrado (GGO) y en nódulos semisólidos (NSS), también llamados opacidades en vidrio deslustrado mixtas o nódulos parte sólidos (14). Una GGO pura puede ocurrir secundaria a infecciones del parénquima pulmonar, edema pulmonar y enfermedades intersticiales; pero cuando estas lesiones se vuelven persistentes se convierten en lesiones de alto riesgo de malignidad (93).

Las GGO puras pueden representar una hiperplasia adenomatosa con atipia (HAA), un adenocarcinoma in situ, y menos frecuente un adenocarcinoma mínimamente invasivo. De igual forma, los NSS pueden ser sinónimo de un adenocarcinoma mínimamente invasivo o un adenocarcinoma invasor con patrón lepidico, con una mayor probabilidad de malignidad en los nódulos semisólidos (14,93).

Las recomendaciones más importantes se resumen en la tabla 11. Para las GGO, las guías más recientes indican que estas lesiones con diámetro menor a 6mm no requieren más seguimiento (32,59), el resto de guías hablan de menos de 5mm para no dar mayor seguimiento (85, 91, 92). De los puntos que se enfatizan es el hecho de repetir la TC cada 6 meses o de manera anual por al menos 3 o 4 años, esto debido a que el desarrollo de cáncer en estas lesiones es lento y permiten un seguimiento más largos de las características de los nódulos (32,59).

**Tabla 11**

***Estrategias de seguimiento para el manejo de nódulo pulmonar solitario no sólido (GGO) basado en las diferentes guías de manejo de nódulos pulmonares***

Guía de manejo	Medida de nódulo puro en vidrio deslustrado		
	≤5mm	>5mm pero <6mm	≥6mm
ACCP 2013	No requiere seguimiento	TC en 3 meses, si no cambia TC anual por al menos 3 años, si cambia biopsiar	
Guías de Asia 2016	Discutir el rol del seguimiento con el paciente	TC anual por al menos 3 años, considerar seguimiento anual con TC después de discusión con el paciente	
Sociedad Fleischner 2017	No requiere seguimiento		TC en 6 a 12 meses para confirmar persistencia, luego TC cada 2 años hasta 5 años
NCCN 2019	No requiere seguimiento		TC 6 a 12 meses, luego cada 2 años por 5 años. Si crece o cambia a sólido biopsia
BTS 2015	No requiere seguimiento	TC en 3 meses, si crece o componente sólido aparece resección, si estable pero de alto riesgo biopsia o resección, si bajo riesgo TC en 1, 2 y 4 años	

NCCN: National Comprehensive Cancer Network. ACCP: American College of Chest Physicians, BTS: British Thoracic Society, PET: Tomografía de emisión de positrones con Fluorodeoxiglucosa, TC: tomografía computarizada. Modificado a partir de referencia 32, 59,85, 92, 91

Por otro lado, la evaluación de los NSS toma mayor interés en el diámetro del nódulo, pero con más relevancia en aumento del diámetro del componente sólido de la lesión como el determinante principal para realizar biopsia o resección de la lesión (Tabla 12) (32,59, 85, 91).

Con base en las guías más recientes, un NSS solitario de más de 8mm presenta un riesgo mayor, recomendando realizar una TC control en 3 a 6 meses, si no crece ni cambios en componente sólido, se puede realizar seguimiento tomográfico anual por al menos 5 años debido al largo periodo para crecimiento de estas lesiones. Si por el contrario, el componente sólido del NSS crece  $\geq 6$ mm, se puede realizar PET para determinar grado de hipermetabolismo o definir directamente con una biopsia de la lesión (32,59).

**Tabla 12**

**Estrategias de seguimiento para el manejo de nódulo pulmonar solitario semisólido (NSS) basado en las diferentes guías de manejo de nódulos pulmonares**

Guía de manejo	Medida de diámetro mayor del nódulo semisólido			
	≤5mm	>5mm pero <6mm	≥6mm pero ≤8mm	>8mm
ACCP 2013	TC en 3, 12 y 24 meses, y luego anual por 1 a 3 años	TC en 3, 12 y 24 meses, luego anual por 1 año a 3años, si aumenta de tamaño	resección	TC en 3 meses, si persiste biopsia. Si componente sólido >a 8mm PET, si PET+ resección
Guías de Asia 2016	TC en 3, 12 y 24 meses, luego seguimiento		TC anual para	TC en 3 meses y considerar terapia antimicrobiana (considerar PET antes de biopsia)
Sociedad Fleischner 2017	No requiere seguimiento		TC en 3 a 6 meses para confirmar persistencia, si no cambia y componente sólido ≤6mm	TC anual por 5años
NCCN 2019	No requiere seguimiento		TC en 3 a 6 meses, si no crece ni cambios en componente sólido, TC anual por 5años.	Si componente sólido crece ≥6mm realizar PET o biopsia
BTS 2015	No requiere seguimiento	TC en 3 meses, si crece nódulo o el componente sólido, resección; si estable pero de alto riesgo, biopsia o resección; si bajo riesgo TC en 1, 2 y 4años		

NCCN: National Comprehensive Cancer Network. ACCP: American College of Chest Physicians, BTS: British Thoracic Society, PET: Tomografía de emisión de positrones con Fluorodeoxiglucosa, TC: tomografía computarizada. Modificado a partir de referencia 32, 59,85, 92, 91

## Abordaje de los nódulos pulmonares múltiples

La presencia de nódulos múltiples confiere una dificultad para la toma de decisiones. No todas las guías de manejo para nódulos pulmonares mencionan recomendaciones para pacientes con más de un nódulo pulmonar, donde las guías de la Sociedad Fleischner del 2017 son las únicas que dan pautas para el manejo de nódulos múltiples tanto sólidos como subsólidos (59), mientras que las de la NCCN del 2019 únicamente dan recomendaciones para nódulos múltiples subsólidos (32) (Tabla 13 y Tabla 14).

**Tabla 13**

***Estrategias de seguimiento para el manejo de nódulos pulmonares múltiples subsólidos basado en las diferentes guías de manejo de nódulos pulmonares***

Guía de manejo	Medida de diámetro mayor de nódulo semisólido	
	<6mm	≥6mm
Sociedad Fleischner 2017	TC en 3 a 6 meses, si estable considerar TC en 2 a 4 años	TC en 3 a 6 meses, control subsecuente basado en el nódulo más sospechoso
NCCN 2019	TC en 3 a 6 meses, si se mantiene estable, TC cada 2-4 años	TC en 3 a 6 meses, luego a los 18-24 meses

NCCN: National Comprehensive Cancer Network. TC: tomografía computarizada. Modificado a partir de referencia 32 y 59

**Tabla 14**

***Estrategias de seguimiento para el manejo de nódulos pulmonares múltiples sólidos basado en la guía de la Sociedad Fleischner del 2017***

Riesgo de malignidad	Medida de diámetro mayor de nódulo semisólido		
	<6mm	≥6mm pero ≤8mm	>8mm
Bajo riesgo	No requiere seguimiento	TC en 3 a 6 meses, luego a los 18-24 meses	TC en 3 a 6 meses, luego a los 18-24 meses
Alto riesgo	Opcional TC en 12 meses	TC en 3 a 6 meses, luego a los 18-24 meses	TC en 3 a 6 meses, luego a los 18-24 meses

TC: tomografía computarizada. Modificado a partir de referencia 59

De los puntos en común, ambas guías recomiendan que con base en el nódulo más sospechoso, se tome las decisiones de manejo a seguir (32,59). Desde aquí, se retoma el concepto de nódulo dominante, el cual es un nódulo de mayor tamaño en el contexto de nódulos pulmonares múltiples, donde con base en ese nódulo más sospechoso, se toman las decisiones de manejo (11).

### 3.7 Abordaje quirúrgico del nódulo pulmonar

Después de los métodos no invasivos para toma de biopsias de nódulos pulmonares, como la biopsia transtorácica guiada por TC y la biopsia transbronquial guiada por broncoscopía o EBUS (66,67), la biopsia mediante resección quirúrgica, ya sea abierta o mínimamente invasiva, es de los mejores métodos para esclarecer de una vez por todas el diagnóstico definitivo de lesión benigna o maligna (94).

La biopsia de pulmón mediante cirugía toracoscópica video-asistida (VATS) se ha convertido en la aproximación más aceptada y adecuada para el diagnóstico de nódulos pulmonares indeterminados (94).

Las guías de consenso clínicas y prácticas para Asia para el manejo de nódulos pulmonares recomiendan la resección en cuña mediante VATS, por encima de la mediastinoscopía y toracotomía (92)

Comparado con la resección en cuña por toracotomía, el mismo procedimiento por VATS demostró una tasa de complicaciones de menos del 3.6%, con 100% de efectividad para el diagnóstico definitivo del nódulo pulmonar (94), menor tiempo para la recuperación de la función pulmonar y recuperación más rápida del paciente (92).

Uno de los principales problemas del VATS ocurre cuando las lesiones son centrales o son muy pequeñas y se dificulta su localización durante el procedimiento quirúrgico, donde la palpación de la lesión con el dedo a través de la herida quirúrgica o con instrumentos, puede llegar a tener una tasa de fallo de hasta 50-70% (92,95). Para optimizar la localización del procedimiento, se han diseñado diferentes

modalidades o técnicas para marcar la lesión antes de ser llevado a sala de operaciones, o para identificar el nódulo transoperatoriamente (95).

Las técnicas de localización que tienen los niveles más altos de evidencia en cuanto a eficacia son el marcaje percutáneo de la lesión con microcoils, marcaje con arpón y alambre y el radio marcaje (95).

Los nódulos marcados preoperatoriamente con arpón y alambre tienen evidencia de su gran utilidad con estudios aleatorizados, con un porcentaje de éxito de más del 94% (95).

Chen y colaboradores realizaron un estudio con 43 pacientes con nódulo pulmonar solitario marcado con arpón y llevado a resección en cuña mediante VATS (96). Poco menos del 50% al realizar la biopsia por congelación, demostró presencia de neoplasia primaria de pulmón, terminando en una lobectomía con linfadenectomía por VATS (96).

Esta técnica es particularmente útil en lesiones tipo GGO, donde se recomienda su uso en lesiones GGO de menos de 20mm o en nódulos sólidos de menos de 10mm, lesiones en el tercio externo de los campos pulmonares, nódulos cercanos a la pleura parietal al menos 10mm en nódulos sólidos pero sin contacto con la pleura visceral directamente (93).

El principal problema del procedimiento con arpón, es la alta tasa de complicaciones por el procedimiento, documentando hasta 24% neumotórax post punción, donde un 4% requeriría colocación de un tumo de toracostomía, y un 2-10% de desplazamiento de la guía fuera de la lesión (95).

La utilización de microcoils es otra alternativa de marcaje prequirúrgico para localizar la lesión durante la cirugía. Cuenta con estudios aleatorizados que han demostrado su efectividad llegando a estar cercana al 100% y con un costo bajo. De igual forma el problema principal es que durante su colocación, el porcentaje de neumotórax iatrogénico puede llegar hasta el 13%, pero con un desplazamiento del coil de menos del 3% (95).

Otras técnicas de localización son la inyección de azul de metileno o de Lipiodol, el ultrasonido transoperatorio pulmonar, técnicas de navegación con broncoscopia (95).

Las técnicas quirúrgicas van evolucionando a diario con el fin de tener mejores resultados y mayores facilidades para el cirujano. La toracoscopia ha venido desplazando a la toracotomía como primera línea de manejo en resecciones en cuña de nódulos pulmonares, y se ha venido utilizando como parte importante en el manejo del cáncer de pulmón, desde abordajes con múltiples puertos, hasta el VATS uniportal y llegando a procedimientos de alta complejidad y siempre conservando los principios oncológicos (97).

Ya es bien sabido que el VATS, comparado con la toracotomía, tiene mucho menos dolor postoperatorio, estancia hospitalaria más corta, mejor resultado cosmético, menos afectación de la función pulmonar, mejor preservación de la función inmunológica postquirúrgica y menos morbilidad, y para resecciones mayores, manteniendo sobrevida similar al procedimiento abierto a largo plazo (97,98).

La lobectomía es la resección de un lóbulo pulmonar, y ha sido el tratamiento de elección de primera línea para el cáncer de pulmón (93). La lobectomía por VATS para el cáncer de pulmón ha mostrado múltiples ventajas sobre la cirugía abierta, con mínimo dolor crónico y agudo, menor tiempo de hospitalización, menor morbilidad postoperatoria, menor riesgo de sangrado transoperatorio con recuperación más rápida a las labores diarias para la versión mínimamente invasiva (32).

La literatura actual respalda la lobectomía por VATS con linfadenectomía pacientes con NSCLC en estadio I, donde en términos de sobrevida a 5 años, sobrevida a largo plazo y la recurrencia local, tiene cifras equiparables al procedimiento por toracotomía (32).

De igual forma, la lobectomía por VATS en poblaciones más susceptibles, como adultos mayores, ha demostrado parámetros de sobrevida a 4 años con valores no inferiores a los pacientes operados con toracotomía, en el contexto de cáncer de pulmón en estadio I (99).

Pese a que la lobectomía se sigue considerando el estándar de manejo para la gran mayoría de NSCLC que sean resecables, recientemente ha existido controversia

en pacientes con estadio IA (cT1a) (32). Las resecciones sublobares, en un principio se han reservado para pacientes en los que, por un alto riesgo quirúrgico o un volumen pulmonar predicho postoperatorio inadecuado, no se puede realizar la lobectomía.

Chen y colaboradores, con base en una revisión amplia de la literatura actual, recomiendan la resección sublobar para lesiones tipo GGO malignas en estadio clínico IA, y no lo recomienda en casos de estadio I donde el nódulo mida más de 2cm de diámetro mayor (93), documentando que resecciones en cuña para nódulos semisólidos con componente GGO del 50% cT1a y segmentectomías anatómicas para lesiones cT1b pueden ofrecer sobrevida a largo plazo similar a lobectomías sin aumentar el riesgo de recurrencia (93).

Esa tendencia a buscar cirugías más conservadoras en lesiones tipo vidrio deslustrado y semisólidas surgió del hecho que estos nódulos tienen un comportamiento mínimamente invasivo, por lo que una resección segmentaria puede llegar a ser suficiente con márgenes libres adecuados, para evitar recurrencia local y mantener una sobrevida adecuada a largo plazo (100).

La contraparte de lo anterior, es un trabajo del Grupo de Estudio del Cáncer de Pulmón, donde ya había demostrado previamente que resecciones sublobares tenían tres veces más recurrencia local y peor pronóstico comparado con una lobectomía, indicando que la lobectomía es la primera línea de tratamiento para tumores malignos de pulmón de pequeño tamaño (101).

Pese a las diferencias descritas, Susuki y colaboradores plantearon un algoritmo de manejo para las lesiones semisólidas, donde en el caso de tumores centrales con componente sólido o componente de consolidación, recomiendan realizar lobectomía, y para lesiones periféricas, realizar segmentectomía. En el caso de lesiones puras en vidrio deslustrado, si tienen un tamaño mayor a 15mm, el procedimiento a realizar depende de su ubicación, favoreciendo la lobectomía para lesiones centrales y la segmentectomía para lesiones más periféricas (100).

Para el abordaje de pacientes con antecedente de cáncer no pulmonar y nódulos pulmonares, no existen guías bien definidas para su manejo y la literatura lo que recomienda es un abordaje interdisciplinario entre cirujanos de tórax, radiólogos y

neumólogos (45). El problema radica en que los nódulos pulmonares, en el contexto de un cáncer, eleva la sospecha de metástasis del tumor primario y los vuelve de alto riesgo de malignidad (46).

El manejo en estos casos se basa en determinar si las lesiones requieren realizar biopsia para diagnóstico de metástasis, si existe riesgo de que el nódulo pulmonar sea un segundo primario de pulmón, y si en el caso que los nódulos pulmonares presentes se determine que son metástasis, valorar si se beneficia o no de una metastasectomía (45,102).

Para realizar la metastasectomía es necesario que la neoplasia primaria esté controlada y que no presente otras metástasis extratorácicas (o que al menos se encuentre controlada), que el paciente tenga una reserva pulmonar adecuada residual en caso de reseccionar las lesiones, y que no exista otra alternativa médica con menos morbilidad para el paciente. Como parte de los principios básicos se debe asegurar una resección completa de todas las lesiones pulmonares, tratando de preservar parénquima pulmonar hasta donde sea posible según la ubicación y el número de lesiones pero manteniendo márgenes de resección adecuados, y realizar linfadenectomía como un predictor de extensión de la enfermedad (102).

Tanto las técnicas de VATS como cirugía abierta con toracotomía se consideran adecuadas para el abordaje quirúrgico de metástasis pulmonares. La cirugía abierta tiene la ventaja de aumentar la tasa de detección de lesiones, resección de mayor cantidad de lesiones y permitir un poco más de preservación pulmonar, particularmente al haber múltiples nódulos pulmonares. Las resecciones por VATS son más útiles en casos de NPS, idealmente de ubicación más periférica, pero con la ventaja de tener menos morbilidad postquirúrgica, menor estancia hospitalaria, menos dolor posoperatorio y menor duración con drenaje intratorácico (102).

Ya sea con técnica abierta o mínimamente invasiva, en la resección de estos nódulos, la resección en cuña de la lesión suele ser suficiente para obtener márgenes adecuados, de haber varias lesiones o no tener un adecuado margen la siguiente técnica sería una segmentectomía para intentar preservar parénquima pulmonar. Siguiendo con la línea de pensamiento, ante lesiones grandes, centrales o múltiples lesiones en un mismo lóbulo, se puede realizar bisegmentectomías o lobectomía

siempre tratando de reseca la totalidad de las lesiones conservando la mayor cantidad de tejido pulmonar sano (103).

## 4. Metodología.

La población a estudiar será el total de pacientes operados de resección de nódulo pulmonar por el servicio de Cirugía de Tórax del Hospital Calderón Guardia (HCG), con diagnóstico de nódulo pulmonar solitario o de nódulo pulmonar dominante con nódulos pulmonares múltiples por tomografía axial computarizada (TAC) de tórax dentro de la base de datos del servicio de cirugía de tórax del hospital, con una biopsia con diagnóstico histopatológico reportada en la base de datos electrónica por el servicio de patología del mismo hospital entre Enero de 2005 hasta Diciembre de 2017.

Además, se tomó una muestra de la población total, en la cual el paciente presentaba reporte histopatológico de biopsia y un reporte de TAC de tórax preoperatorio, reportado en la base de datos digital del servicio de radiología del centro del salud, entre Enero de 2005 hasta Diciembre de 2017.

Se tomaron en cuenta únicamente pacientes que presentaban un nódulo pulmonar solitario, nódulos pulmonares múltiples o nódulo dominante en el contexto de nódulos pulmonares múltiples. Si el paciente presentaba al menos una lesión mayor a 30mm macroscópicamente o por reporte de TAC de tórax, esta se consideró como una masa pulmonar y se excluyó de la población total.

El procedimiento quirúrgico realizado puede variar desde biopsia de nódulo pulmonar, resección en cuña, segmentectomía o lobectomía ya sea por Cirugía Torácica Video-asistida (VATS) o cirugía abierta (Toracotomía), siempre y cuando se realice resección completa de al menos una de las lesiones en el pulmón. Para estandarizar el lenguaje, a los procedimientos donde se indicaba “resección de nódulo pulmonar”, “biopsia de pulmón” o “resección en cuña” se nombraron como Resección en Cuña.

Para la primera parte, se utilizó la población total que cumplía con los criterios de inclusión. Dado que ya es conocido que el tabaquismo es un factor de riesgo para cáncer de pulmón y para múltiples enfermedades crónicas y oncológicas, este no se tomó en cuenta como determinante dentro de la población.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Información incompleta en la base de datos del servicio de cirugía de tórax.
2. Ausencia de reporte de biopsia en base de datos de patología
3. Presencia tomográfica preoperatoria de masa pulmonar (lesión mayor a 3cm) o hallazgo patológico de lesión macroscópica de más de 3cm
4. Edad menor a 15 años.
5. Sujetos con antecedente de resección de nódulos pulmonares previamente durante el periodo de estudio (se incluye únicamente el paciente una sola vez, tomando en cuenta la primera resección de nódulo pulmonar en el periodo del estudio)
6. Individuos en los que el procedimiento realizado no fue resección de la lesión (se excluyeron biopsias transbronquiales tomadas mediante broncoscopia, incisionales, punción transtorácica y biopsias de estructuras que no eran parénquima pulmonar como adenopatías o pleura).

El estudio se realizó de forma descriptiva, observacional y retrospectiva, sin intervención directa sobre el paciente ni sobre el expediente clínico del hospital.

Se obtuvo la población total a partir de la base de datos de pacientes operados del servicio de cirugía de tórax del HCG y confirmados con la base de datos del servicio de cirugía de tórax de hojas de dictado de sala de operaciones; los reportes de biopsia se tomaron de la base de datos digital del servicio de patología del Hospital Calderón Guardia versión 1.0.98 Sistema Automatizado de Patología; y los reportes de tomografía de tórax se obtuvieron de la base de datos digital del servicio de Radiología del Hospital Calderón Guardia versión 2.0.87 Sistema de Radiología en Lista de Reportes de Radiología.

Se estudiaron las variables de:

- Edad al momento de la cirugía en años.
- Antecedentes personales.
  - Historia de neoplasia maligna extrapulmonar previa.
- Hallazgos tomográficos del nódulo (para la muestra con reporte de TC)

- Cantidad de nódulos: nódulo solitario (NPS), nódulo dominante con múltiples nódulos (NPD), nódulos pulmonares múltiples (NPM).
- Ubicación: Lóbulo pulmonar con lesión única o lesión dominante. Lóbulo superior derecho (LSD), lóbulo medio (LM), lóbulo inferior derecho (LID), lóbulo superior izquierdo (LSI), lóbulo inferior izquierdo (LII).
- Morfología del nódulo
  - Tamaño: diámetro en el eje mayor de la lesión medida en milímetros, para nódulos semisólidos se tomó en cuenta el diámetro mayor de la lesión.
  - Contornos: espiculaciones, bordes irregular, lobulaciones, retracción pleural con cola pleural.
  - Contenido: calcificaciones, atenuación de tejido graso, atenuación de tejido blando, presencia de cavitación, presencia de broncograma aéreo.
  - Densidad: Sólido (NS), Semisólido (NSS), Vidrio deslustrado (GGO).
- Año de Cirugía: periodo de 2005 al 2017
- Técnica quirúrgica empleada:
  - VATS
  - Toracotomía
- Procedimiento quirúrgico realizado:
  - Resección en cuña
  - Segmentectomía
  - Lobectomía
- Diagnóstico Postoperatorio Histopatológico: agrupación en diagnóstico benigno y maligno; los malignos separados en metástasis y neoplasia primaria de pulmón. El diagnóstico específico histopatológico fue incluido y se cuantificaron como número de casos reportados con dicho diagnóstico.

Se analizó la información mediante tablas de Excel (Microsoft Office 2013) relacionando las diferentes variables con el hallazgo histopatológico de Benigno o Maligno, y se graficaron los datos mediante el mismo programa para evaluar las

tendencias. Para la población total, se analizaron las variables de edad, antecedente de neoplasia extrapulmonar previa, número de nódulos pulmonares ubicación de la lesión pulmonar por lóbulo, comparativamente con los hallazgos patológicos de benignidad, neoplasia primaria de pulmón maligna y metástasis pulmonar, mediante cálculo de Chi-Cuadrado para determinar la asociación estadística, esto realizado mediante el uso de la calculadora en línea Chi-Square Test Calculator. (2019, Julio 7), desde la página web <https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare2/default2.aspx>.

Para la segunda parte, se tomó la totalidad de casos operados que tenían reporte de tomografía de tórax preoperatoria, realizado por radiólogo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, y se realizó un análisis estadístico de la información obtenida mediante un modelo de regresión logística multivariable, tomando en consideración los hallazgos tomográficos descritos del nódulo pulmonar en el reporte, grupos etéreos y antecedente de neoplasia extrapulmonar previo para determinar un estimado de la probabilidad de presentar cáncer ante dichas variables con una significancia de valor de  $p \leq 0.1$ .

Posteriormente, se aplicó el mismo modelo, pero únicamente con las variables que presentaron los valores  $p$  de mayor significancia, esto para determinar el impacto mayor en la probabilidad de presentar patología oncológica en la muestra patológica.

Por último, se corrió el modelo inicial, pero eliminando la variable del antecedente de neoplasia previa extrapulmonar, para determinar el impacto real de los hallazgos documentados en el reporte de la tomografía con respecto al nódulo pulmonar, y cuáles de ellos presentaban más probabilidad de ser una neoplasia maligna.

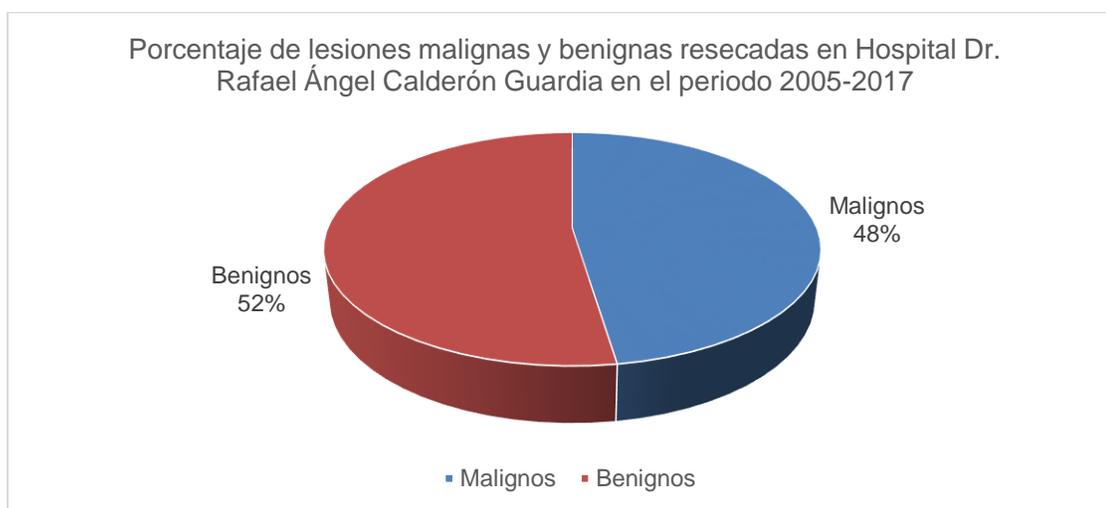
Todo el análisis de regresión logística multivariable se realizó mediante el modelo Logit en el Software R, con una  $\alpha \leq 0.1$  considerada significativa. Las variables fueron hallazgo patológico de nódulo maligno (1) y benigno (0), antecedente de neoplasia extrapulmonar previa (1) y no antecedente de neoplasia previa (0), Edad (al momento de la cirugía), tamaño del nódulo en milímetros, NS (1 presencia, 0 ausencia), NSS (1 presencia, 0 ausencia), GGO (1 presencia, 0 ausencia), NPS (1 presencia, 0 ausencia), NPD (1 presencia, 0 ausencia), NPM (1 presencia, 0 ausencia), ubicación del nódulo por lóbulo pulmonar en LSD (1 presencia, 0 ausencia), LM (1 presencia, 0 ausencia), LID (1 presencia, 0 ausencia), LSI (1 presencia, 0 ausencia), LII (1 presencia,

0 ausencia), borde irregular (1 presencia, 0 ausencia), espiculaciones (1 presencia, 0 ausencia), lobulaciones (1 presencia, 0 ausencia), retracción pleural (1 presencia, 0 ausencia), calcificaciones (1 presencia, 0 ausencia), atenuación grasa (1 presencia, 0 ausencia), atenuación de tejido blando (1 presencia, 0 ausencia), cavitación (1 presencia, 0 ausencia) y broncograma aéreo (1 presencia, 0 ausencia). Posteriormente se volvió a correr el modelo pero únicamente con las variables de mayor significancia para determinar el grado de impacto en la probabilidad de cáncer.

## 5. Resultados

### 5.1 Análisis de la población total con reportes de biopsia

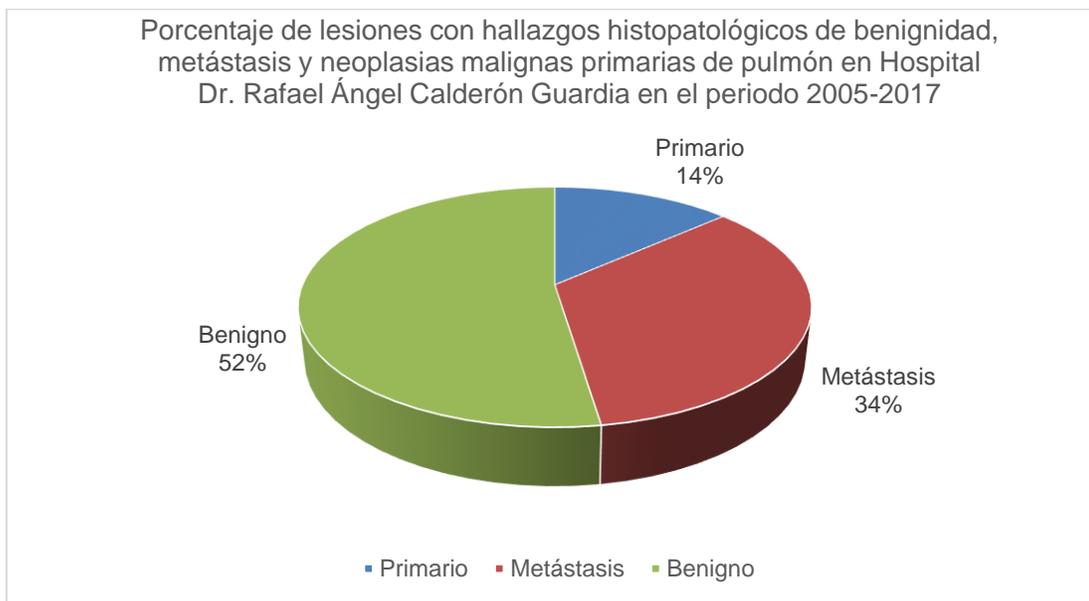
La población total de casos de nódulos pulmonares operados fue de 208, de los cuales 99 presentaron diagnóstico de patología maligna para un 48%, mientras que el restante 52% presentó un diagnóstico histológico de malignidad, para un total de 109 casos (Figura29).



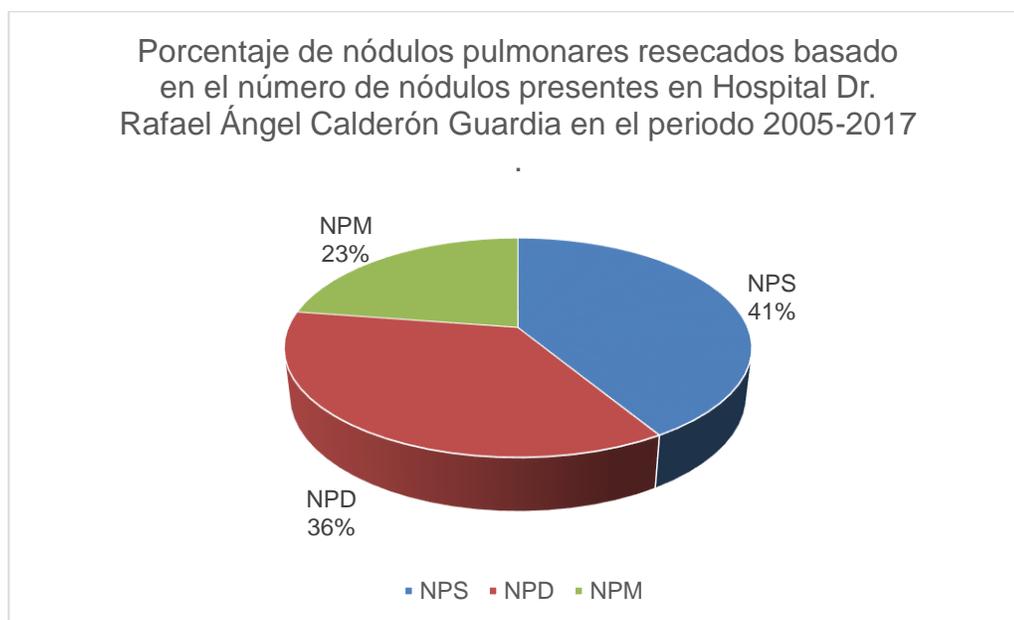
**Figura 29** Porcentaje de lesiones malignas y benignas resecaadas en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017.

Al valorar por separado el total de casos con diagnóstico de malignidad en el reporte de patología, un 14% presentó evidencia de una neoplasia primaria maligna de pulmón ( $n = 28$ ), mientras que un 34 % ( $n = 71$ ) presentó una lesión metastásica de un tumor primario extrapulmonar (Figura30).

Del total de casos, al valorar el número de nódulos presentes, se documentaron 86 casos de nódulo pulmonar solitario, 75 de nódulo pulmonar dominante con nódulos múltiples, y 47 de nódulos pulmonares múltiples sin dominancia de ningún nódulo en particular (Figura31).



**Figura 30** Porcentaje de lesiones con hallazgos histopatológicos de benignidad, metástasis y neoplasias malignas primarias de pulmón en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017



**Figura 31** Porcentaje de nódulos pulmonares resecaados basado en el número de nódulos en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017

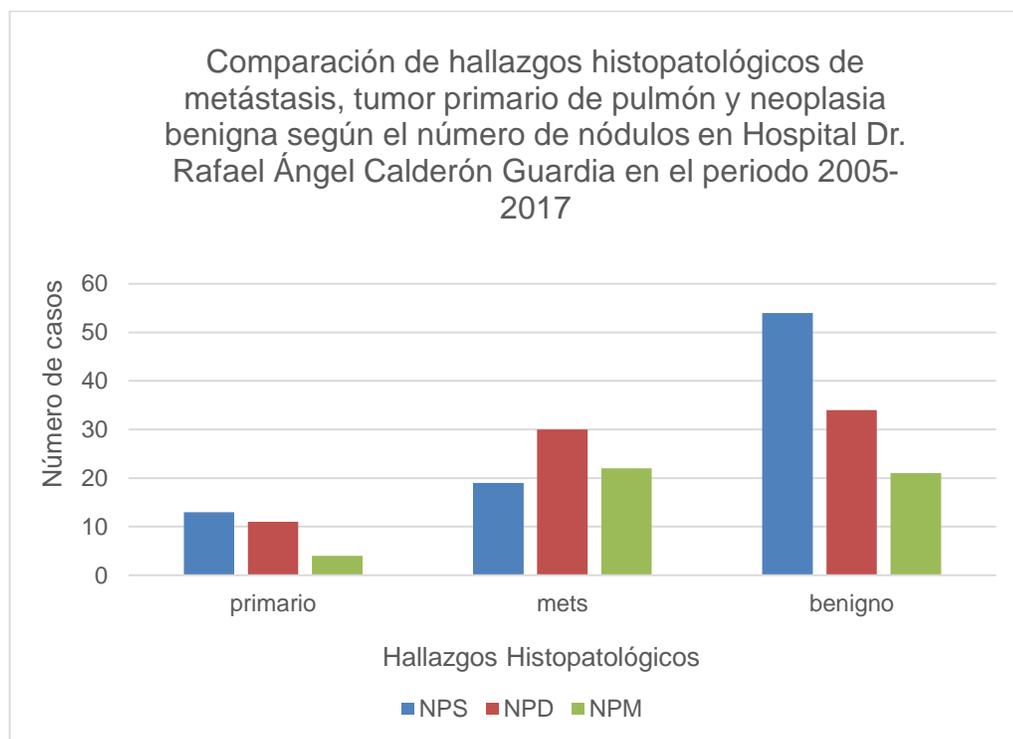
La tabla 15 resume la relación entre el número de nódulos pulmonares y el hallazgo patológico de neoplasia primaria de pulmón, metástasis o lesión no maligna. Mediante un análisis con Chi-cuadrado se determinó una estadística de 10.375334 con un valor de p de 0.0248, que para una  $\alpha < 0.05$  se considera significativa, de manera que el número de nódulos se considera una variable dependiente y se asocia a la posibilidad de presentar patología maligna. La figura 32 muestra que la mayoría de los NPS presentaba un diagnóstico no maligno, pero el mayor porcentaje de tumores primarios malignos de pulmón se evidenció como una lesión única. Para el caso de las metástasis, la mayoría de las lesiones tenían un nódulo dominante en el contexto de más nódulos documentados.

**Tabla 15**

***Hallazgos histopatológicos de nódulos pulmonares resecados basado en el número de nódulos pulmonares en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017***

<b>Número nódulos</b>	<b>Tumor primario maligno de pulmón</b>	<b>Metástasis</b>	<b>Benigno</b>	<b>Total</b>
NPS	13	19	54	86
NPD	11	30	34	75
NPM	4	22	21	47
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>71</b>	<b>109</b>	<b>208</b>

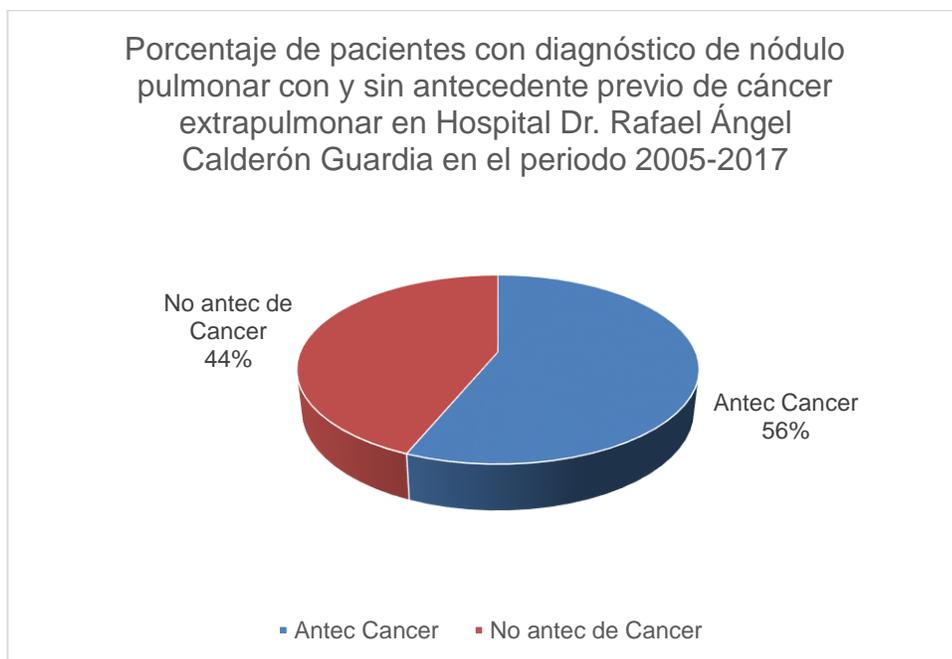
NPS: nódulo pulmonar solitario; NPD: nódulo pulmonar dominante; NPM: nódulos pulmonares múltiples. Chi cuadrado 10.75334,  $p = 0.0248$ ,  $\alpha < 0.05$



**Figura 32** Comparación de hallazgos histopatológicos de metástasis, tumor primario de pulmón y neoplasia benigna según el número de nódulos en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017

De los factores personales del paciente evaluado, la presencia de neoplasia maligna extrapulmonar previamente diagnosticada fue valorada en el total de la población. Un 44% de los pacientes operados no tenía ningún antecedente de cáncer previo ( $n = 91$ ), mientras el restante 56% ( $n=117$ ) tenía un trastorno oncológico no pulmonar previamente documentado (Figura33). Al tabular los datos y compararlos con los diagnósticos patológicos, mediante un análisis con Chi-cuadrado se encontró una estadística de 80.1643 con un valor de  $p$  menor a 0.00001, que para una  $\alpha < 0.05$  se considera significativa, de tal forma que el antecedente de cáncer no pulmonar se asocia a la posibilidad de presentar patología maligna en la población valorada (tabla 16). El mayor diagnóstico encontrado en los individuos con antecedente oncológico fueron metástasis, mientras que los que no tenían dicho antecedente, presentaron un mayor volumen de lesiones benignas y las únicas malignas fueron tumores primarios de pulmón. El porcentaje identificado de neoplasia primaria de pulmón en un paciente con

historia de cáncer no pulmonar fue de 7.69% (n=9), de metástasis un 60.6% (n=71) y de neoplasia benigna de un 31.6% (n=37).



**Figura 33** Porcentaje de pacientes con diagnóstico de nódulo pulmonar con y sin antecedente previo de neoplasia maligna extrapulmonar en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

**Tabla 16**

**Hallazgos histopatológicos de nódulos pulmonares resecados en pacientes con y sin antecedente previo de neoplasia extrapulmonar en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

	Primario Pulmón	Metástasis	Benigno	Total
Antecedente cáncer no pulmonar previo	9	71	37	117
No antecedente de cáncer	19	0	72	91
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>71</b>	<b>109</b>	<b>208</b>

Chi cuadrado 80.1643,  $p < 0.00001$ ,  $\alpha < 0.05$

Con la relación de número de nódulos y hallazgo histopatológico, pero tomando en consideración el antecedente personal de cáncer no pulmonar previo, la mayoría de las lesiones presentadas eran NPD que se presentaron como metástasis. Los NPS al valorar la biopsia también fue más usual encontrar metástasis, con tan solo un 6% de neoplasias malignas primarias de pulmón (n=2). Para los nódulos múltiples, se encontró metástasis hasta un 62% (n=22) (Tabla 17). Al evaluar la misma información en los pacientes sin antecedente oncológico, no se documentaron casos de metástasis pulmonar, o sea, no se encontraron metástasis de neoplasias desconocidas. En esta situación, se encontró un 20% de casos con un tumor maligno de pulmón primario (n=19), de los cuales la mayoría fueron NPD. El resto de los casos tenían un resultado benigno en la biopsia patológica (n=72), del cual un 58% eran NPS (n=42). En las figuras 34 y 35 se observan las tendencias mediante gráficos de barras.

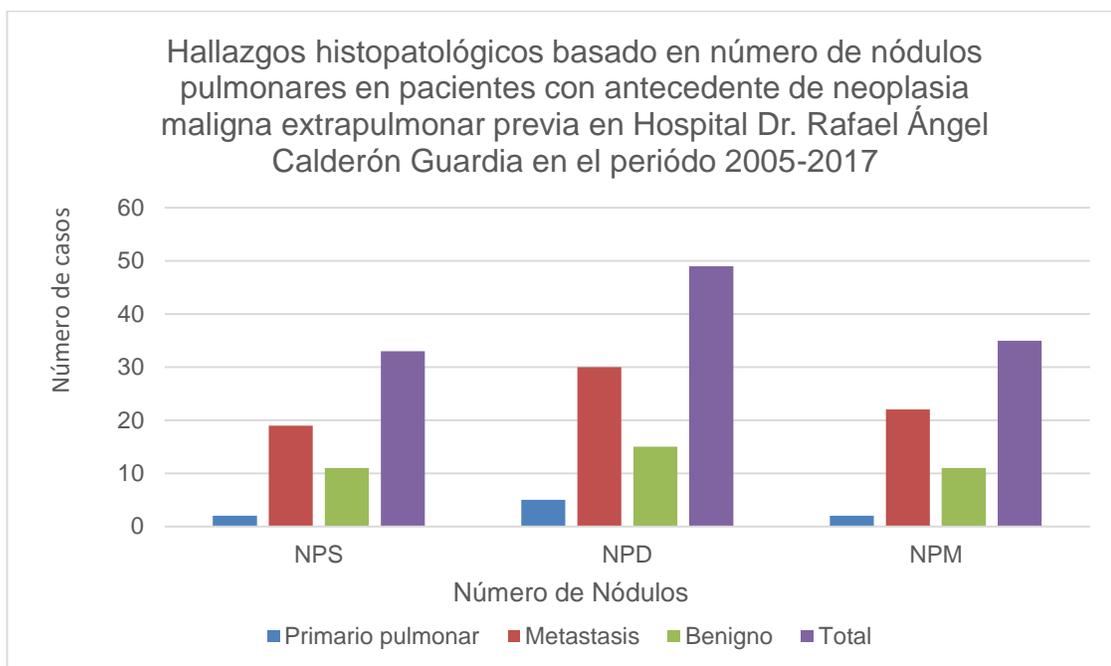
Al hacer el análisis mediante Chi-cuadrado, los hallazgos para las tablas 17 y 18, los valores de p fueron 0.942484 y 0.902389 respectivamente, donde para un  $\alpha < 0.05$ , el resultado no fue significativo.

**Tabla 17**

**Hallazgos histopatológicos de nódulos pulmonares resecados según el número de nódulos pulmonares en pacientes con antecedente previo de neoplasia extrapulmonar en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

Número de nódulos	Primario pulmón	Metástasis	Benigno	Total
NPS	2	19	11	33
NPD	5	30	15	49
NPM	2	22	11	35
Total	9	71	37	117

NPS: nódulo pulmonar solitario; NPD: nódulo pulmonar dominante; NPM: nódulos pulmonares múltiples. Chi cuadrado 0.7695, p = 0.942484,  $\alpha < 0.05$



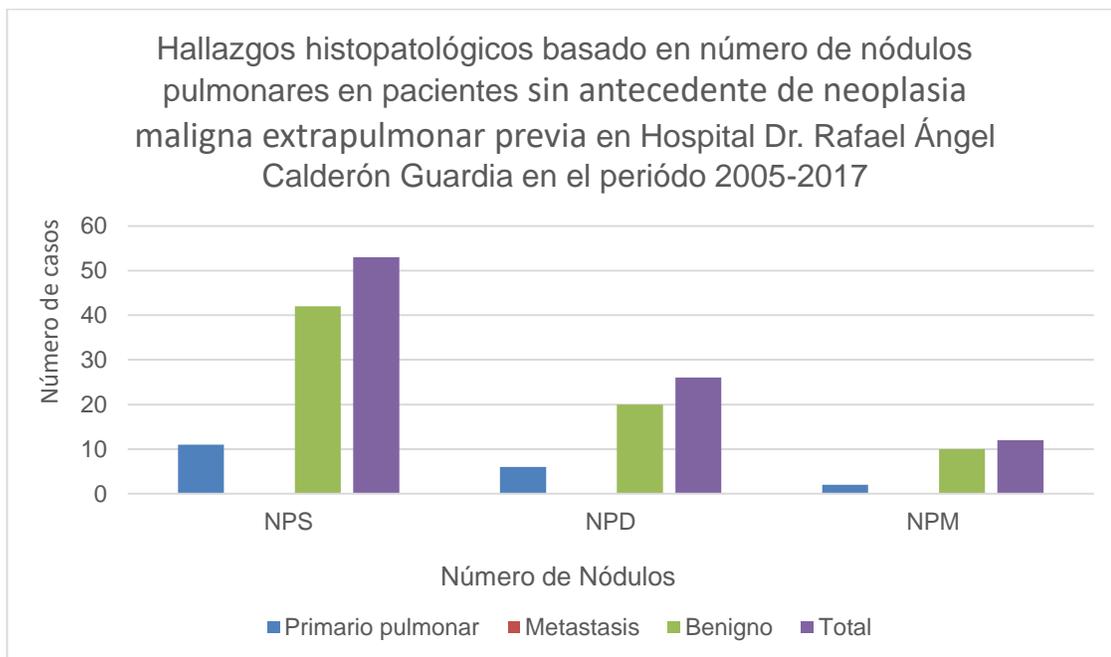
**Figura 34** Hallazgos Histopatológicos según número de nódulos pulmonares en pacientes sin antecedente de Neoplasia maligna extrapulmonar previa en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017

**Tabla 18**

**Hallazgos histopatológicos según el número de nódulos pulmonares en pacientes sin antecedente previo de neoplasia extrapulmonar en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

Número de nódulos	Primario pulmonar	Metástasis	Benigno	Total
NPS	11	0	42	53
NPD	6	0	20	26
NPM	2	0	10	12
Total	19	0	72	91

NPS: nódulo pulmonar solitario; NPD: nódulo pulmonar dominante; NPM: nódulos pulmonares múltiples. Chi cuadrado 0.2054,  $p = 0.902389$ ,  $\alpha < 0.05$



**Figura 35** Hallazgos Histopatológicos según número de nódulos pulmonares en pacientes sin antecedente de Neoplasia maligna extrapulmonar previa en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017

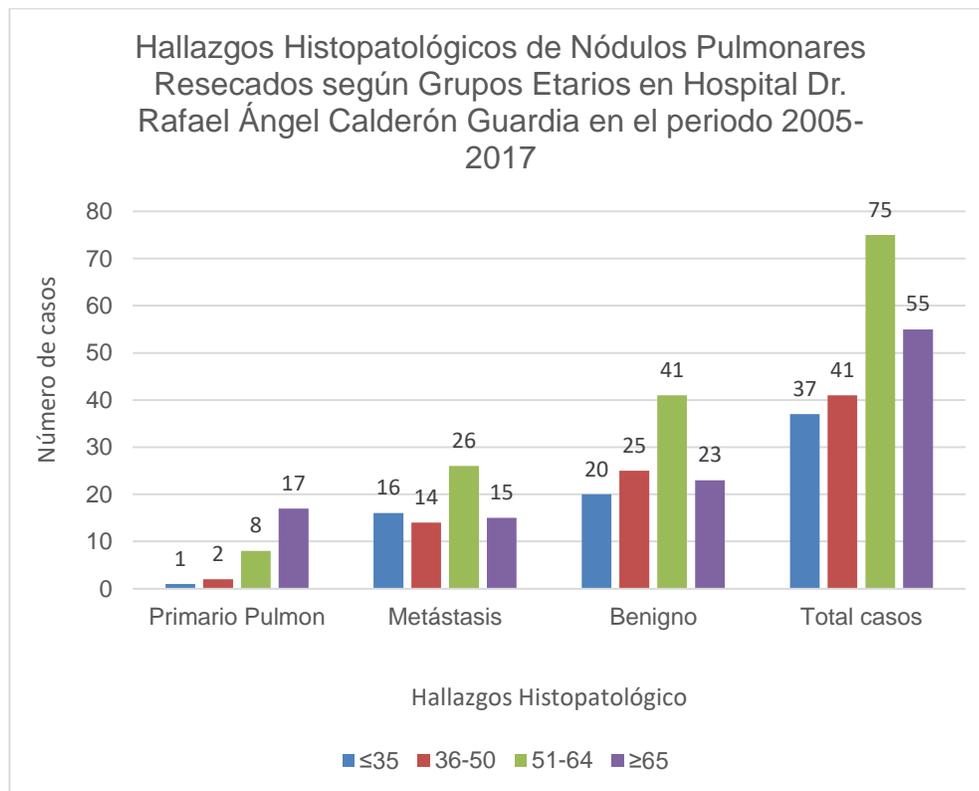
La tabla 19 muestra la relación entre grupos de edad y hallazgos de la biopsia, los cuales mostraron asociación estadísticamente significativos (Chi-cuadrado 21.806,  $p=0.001313$ ,  $\alpha<0.05$ ). La figura muestra las tendencias de la tabla 19. El promedio general de edad de la población fue de 53.6años. Los pacientes mayores de 65 años fueron los que tuvieron el mayor número de diagnósticos de neoplasia maligna primaria de pulmón ( $n=17$ ), siendo poco frecuente en menores de 35años ( $n=1$ ). La gran mayoría de lesiones benignas se documentaron en pacientes con edad entre 51 y 64años ( $n=41$ ), al igual que las metástasis en el mismo grupo etáreo ( $n=26$ ).

**Tabla 19**

**Comparación de grupos etáreos con hallazgos histopatológicos en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

Grupo Edad (Años)	Maligno Primario Pulmón	Metástasis	Benigno	TOTAL
≤35	1	16	20	37
36-50	2	14	25	41
51-64	8	26	41	75
≥65	17	15	23	55
Total	28	71	109	208

Chi cuadrado 21.806, p=0.001313,  $\alpha < 0.05$



**Figura 36** Hallazgos histopatológicos de nódulos pulmonares resecados según grupo etáreo en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017

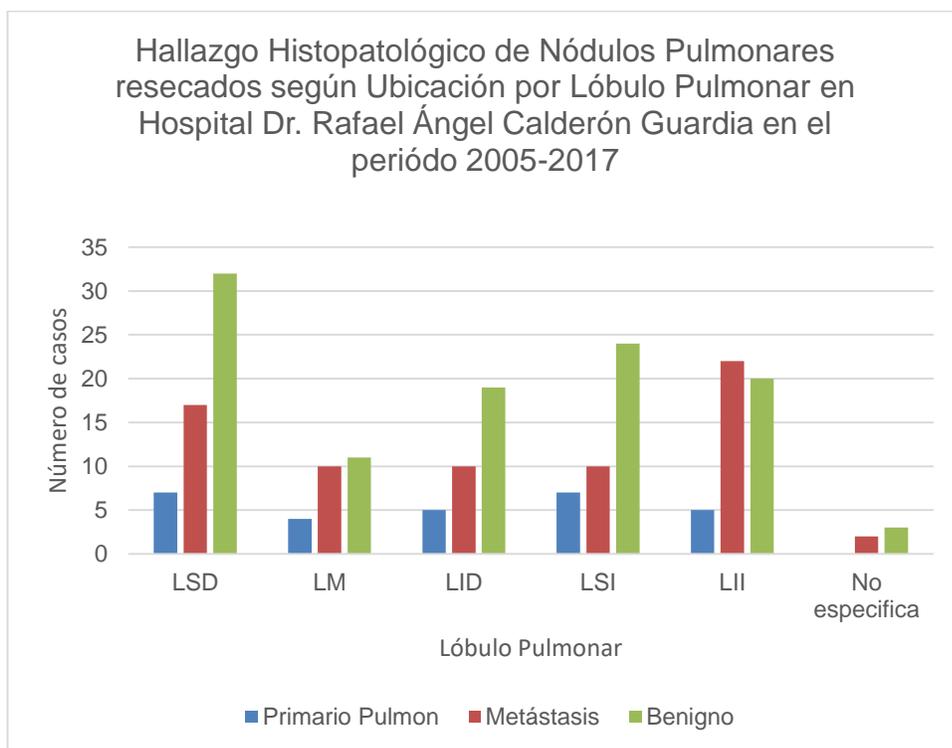
Al intentar asociar la localización del nódulo pulmonar con los diagnósticos histopatológicos, no se logró demostrar asociación estadísticamente significativa (Chi-cuadrado 6.7372,  $p=0.565232$ ,  $\alpha<0.05$ ). Ambos lóbulos superiores presentaron el mayor número de tumores primarios malignos de pulmón ( $n=7$ ), mientras que el lóbulo inferior izquierdo presento la mayoría de metástasis ( $n=22$ ). Las lesiones benignas se presentaron con mayor frecuencia en LSD ( $n=32$ ), LSI ( $n=24$ ) y en LID ( $n=19$ ). En 5 de los casos no se especificaba el lóbulo de la lesión, donde únicamente se anotaba el lado de la lesión (Tabla 20, Figura37).

**Tabla 20**

**Comparación de ubicación del nódulo pulmonar con hallazgos histopatológicos en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

Lóbulo pulmonar	Maligno Primario Pulmón	Metástasis	Benigno	Total
LSD	7	17	32	56
LM	4	10	11	25
LID	5	10	19	34
LSI	7	10	24	41
LII	5	22	20	47
NE	0	2	3	5
Total	28	71	109	208

LSD: lóbulo superior derecho; LM: lóbulo medio; LID: lóbulo inferior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; LII: lóbulo inferior izquierdo; NE no especifica lóbulo. Chi cuadrado 6.7372,  $p=0.5665232$ ,  $\alpha<0.05$



**Figura 37** Hallazgos histopatológicos de nódulos pulmonares resecados según ubicación por lóbulo pulmonar en Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017

Las 5 principales causas etiológicas de los pacientes con nódulos catalogados como benignos fueron los granulomas por histoplasmosis (21,1%, n=23), granulomas por tuberculosis, hamartomas, otros tipos de granulomas no especificados y granulomas necrotizantes (Tabla 21). Se debe recalcar que un 3.6% (n=4) se documentó HAA, la cual es una lesión precursora de malignidad

De los tumores malignos primarios de pulmón (Tabla 22), el más frecuente fue el adenocarcinoma invasor en un 42,8% (n=12), seguido del tumor carcinoide típico (25%, n=7), carcinoma epidermoide invasor (14%, n=4) y el adenocarcinoma in situ, reportado como carcinoma bronquioalveolar (n=2).

En la Tabla 23 se enumeran las causas documentadas de metástasis en la población estudiada. Las metástasis por adenocarcinoma colon y recto fueron las más frecuentes con un 11,2% (n=8) y un 9,85% (n=9) respectivamente, seguidos por

metástasis de carcinoma de células claras de riñón, lesiones metastásicas de carcinoma adenoide quístico de cabeza y cuello y osteosarcoma.

**Tabla 21**

***Etiología histopatológica de nódulos pulmonares resecados con diagnóstico de neoplasia benigna en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017***

<b>Reporte Histopatológico</b>	<b>Número de Casos</b>
Histoplasmosis	23
Enfermedad granulomatosa sugestiva de TB	10
Hemangioma	10
Granuloma no especificado	10
Granuloma necrotizante	8
Nódulo hialino	6
Granuloma calcificado	5
Focos de neumonía organizada	5
No neoplasia *	4
Nódulo fibroso	4
Hiperplasia adenomatosa atípica	4
Quiste simple congénito	2
Criptococosis, reacción granulomatosa	2
Bronquiolitis respiratoria	2
Bronquioloectasia	1
Aspergilosis	1
Candidiasis pulmonar	1
Histiocitosis sinusal	1
Paracoccidiomicosis	1
Absceso pulmonar	1
Infarto pulmonar por trombosis	1
Cambios intersticiales por enfermedad autoinmune	1
Coristoma	1
Mucormicosis	1
Leiomioma metastizante benigno	1
Secuelas radioterapia	1
Nódulos reumatoides	1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, metaplasia ósea	1
<b>TOTAL</b>	<b>109</b>

\* reporte indica no metástasis

**Tabla 22**

**Reporte histopatológico de nódulos pulmonares resecados con diagnóstico de neoplasia maligna primaria de pulmón en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

Reporte Histopatológico	Número de casos
Adenocarcinoma invasor	12
Tumor carcinoide típico	7
Carcinoma epidermoide invasor	4
Adenocarcinoma in situ (Ca bronquioloalveolar)	2
Carcinoide atípico	1
SCLC	1
Carcinoma adenoepidermoide	1
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>

SCLC: carcinoma de pulmón de células pequeñas. Referencia

**Tabla 23**

**Reporte histopatológico de nódulos pulmonares resecados con diagnóstico de neoplasia maligna por metástasis a pulmón en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

Reporte Histopatológico	Número de casos
Adenocarcinoma de recto	8
Adenocarcinoma colon	7
Carcinoma células claras de riñón	6
Carcinoma adenoide quístico cabeza y cuello	6
Osteosarcoma	5
Sarcoma sinovial	4
Adenocarcinoma endometrio	4
Carcinoma epidermoide cérvix	3
Carcinoma papilar tiroides	3
Tumor testicular no seminomatoso	3
Adenocarcinoma de mama	3
Melanoma	2
Carcinoma epidermoide laringe	2
Tumor testicular tipo Teratoma	2
Carcinoma folicular de tiroides	1
Schwanoma melanótico pigmentado	1
Carcinoma papilar de vejiga	1
Carcinoma papilar de ovario	1
Sarcoma Ewing	1

Carcinoma epidermoide lengua	1
Carcinoma basocelular piel	1
Carcinoma ductal infiltrante de mama	1
Sarcoma pleomórfico	1
Adenocarcinoma de páncreas	1
Carcinoma (primario desconocido) <sup>a</sup>	1
Sarcoma de células gigantes	1
Leiomioma	1
<b>TOTAL</b>	<b>71</b>

<sup>a</sup>Lesión con biopsia positiva por carcinoma reportada como metastásica pero sin tumor primario identificado

Al valorar por separado los diagnósticos específicos en el contexto de NPS, el Histoplasmodoma fue el hallazgo más frecuente (n=17), seguido por el adenocarcinoma invasor de pulmón (n=7), granulomas por tuberculosis (n=5), nódulo hialino (n=5), granuloma necrotizante y hamartoma (n=4). El resto diagnósticos se pueden observar en la tabla 24.

**Tabla 24**

**Reporte histopatológico de nódulos pulmonares resecados con antecedente de nódulo pulmonar solitario en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

Reporte Histopatológico	Número de casos
Histoplasmodoma	17
Adenocarcinoma invasor de pulmón	7
Enfermedad granulomatosa sugestiva de TB	5
Nódulo hialino	5
Granuloma necrotizante	4
Harmartoma	4
Granuloma calcificado	3
Granuloma no especificado	3
Tumor neuroendocrino carcinoide típico de pulmón	3
Metástasis de adenocarcinoma colon	3
Hiperplasia adenomatosa atípica	2
Quiste simple congénito	2
Metástasis de sarcoma sinovial	2
Metástasis de adenocarcinoma de recto	2
Bronquioloectasia	1
Aspergilosis	1

Candidiasis pulmonary	1
Histiositosis sinusal	1
Fibrosis intersticial / hipertensión pulmonar secundaria	1
Negativo por malignidad	1
Focos de neumonía lipoídica	1
Paracoccidioidomicosis	1
Nódulo por Criptococos neoformans	1
Carcinoma epidermoide invasor de pulmón	1
Adenocarcinoma in situ (Ca bronquioloalveolar)	1
Tumor carcinoide atípico de pulmón	1
Metástasis de carcinoma células claras de riñón	1
Metástasis de carcinoma adenoide quístico cabeza y cuello	1
Metástasis de carcinoma folicular de tiroides	1
Metástasis de melanoma	1
Metástasis de carcinoma epidermoide cérvix	1
Metástasis de adenocarcinoma endometrio	1
Metástasis de schwanoma melanótico pigmentado	1
Metástasis de Ca papilar de vejiga	1
Metástasis de carcinoma papilar de ovario	1
Metástasis de adenocarcinoma de mama	1
Metástasis de sarcoma Ewing	1
Metástasis de osteosarcoma	1

De igual forma, para el NPD (Tabla 25), el hallazgo más frecuentemente encontrado fueron metástasis de adenocarcinoma de recto (n=6), seguido de hamartoma y granuloma no especificado (n=5), granuloma por tuberculosis y granuloma necrotizante (n=4), adenocarcinoma invasor de pulmón y tumor carcinoide típico (n=4).

**Tabla 25**

**Reporte histopatológico de nódulos pulmonares resecados con antecedente de nódulo pulmonar dominante en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

Reporte Histopatológico	Número de casos
Metástasis de adenocarcinoma recto	6
Harmartoma	5
Granuloma no especificado	5

Granuloma por Tuberculosis	4
Granuloma necrótico	4
Adenocarcinoma invasor de pulmón	4
Tumor carcinoide típico de pulmón	4
Metástasis de adenocarcinoma de colon	3
Metástasis de carcinoma adenoide quístico cabeza y cuello	3
Metástasis de Osteosarcoma	3
Granuloma calcificado	2
Histoplasmoma	2
Sin evidencia de neoplasia	2
Neumonía organizada con Bronquiolitis	2
Metástasis de carcinoma papilar tiroides	2
Metástasis de carcinoma de células claras riñón	2
Metástasis de carcinoma de cervix	2
Nódulo hialino	1
Nódulo fibroso	1
Absceso pulmonar	1
Infarto pulmonar por trombosis	1
Cambios intersticiales por enfermedad autoinmune	1
Coristoma	1
Hiperplasia adenomatosos atípica.	1
Criptococosis, reacción granulomatosa	1
Adenocarcinoma in situ multifocal (bronquioalveolar)	1
Carcinoma de células pequeñas de pulmón	1
Carcinoma adenoepidermoide pulmón	1
Metástasis de carcinoma epidermoide lengua	1
Metástasis de carcinoma basocelular piel	1
Metástasis de carcinoma epidermoide laringe	1
Metástasis de sarcoma sinovial	1
Metástasis de adenocarcinoma mama	1
Metástasis de carcinoma ductal infiltrante de mama	1
Metástasis de teratoma testicular	1
Metástasis de sarcoma pleomórfico	1
Metástasis de tumor testicular no seminomatoso	1

---

Referencia

Por último, en el contexto de nódulos pulmonares múltiples (Tabla 26), se logró identificar como primera causa de etiología el granuloma por histoplasmosis (n=4), carcinoma epidermoide invasor de pulmón (n=3), de la mano con metástasis de carcinoma de células renales y de adenocarcinoma de endometrio (n=3), seguido por cambios fibróticos, bronquiolitis respiratoria y granulomas no especificados (n=2).

**Tabla 26**

**Reporte histopatológico de nódulos pulmonares resecados con antecedente de nódulos pulmonares múltiples en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

<b>Reporte Histopatológico</b>	<b>Número de casos</b>
Histoplasmoma.	4
Carcinoma epidermoide invasor de pulmón	3
Metástasis de carcinoma de células renales	3
Metástasis de adenocarcinoma de endometrio	3
Fibrosis, no neoplasia	2
Bronquiolitis respiratoria	2
Granulomas no especificado	2
Metástasis de carcinoma adenoide quístico cabeza y cuello	2
Mucormicosis	1
Leiomioma metastizante benigno	1
Secuelas radioterapia	1
Focos de neumonía en resolución	1
Hiperplasia adenomatoide atípica	1
Granuloma por tuberculosis pulmonar	1
Nódulos reumatoides	1
Hamartoma	1
Neumonía organizada	1
Metaplasia ósea	1
Cambios reactivos sin neoplasia	1
Adenocarcinoma pulmón bien diferenciado	1
Metástasis de adenocarcinoma de páncreas	1
Metástasis de coriocarcinoma testicular	1
Metástasis de melanoma	1
Metástasis de leiomiosarcoma	1
Metástasis de osteosarcoma	1
Metástasis de adenocarcinoma de colon	1
Metástasis de tumor testicular células germinales mixto	1
Metástasis de carcinoma epidermoide laringe	1
Metástasis de carcinoma papilar de tiroides	1
Metástasis de carcinoma de mama no especificado	1
Metástasis de carcinoma (primario desconocido)	1
Metástasis de sarcoma de células gigantes	1
Metástasis de sarcoma sinovial	1
Metástasis de Tumor testicular células germinales teratoma inmaduro	1

Al tomar en consideración el antecedente previo de neoplasia maligna extrapulmonar, de los 28 casos con neoplasia maligna pulmonar primaria, 9 de ellos tenían historia de neoplasia extrapulmonar (32,1%). 4 pacientes con tumores malignos de recto, próstata, mama y ovario, presentaron en el reporte final de biopsia un tumor carcinoide típico, un paciente con masa suprarrenal se documentó un carcinoma adenoepidermoide, antecedente de Linfoma Hodgkin se encontró en la biopsia un carcinoma epidermoide de pulmón y en otro sujeto con Linfoma no Hodgkin un adenocarcinoma de pulmón. Por último, un paciente con un tumor no tipificado de escápula presentó un carcinoma epidermoide de pulmón, y un paciente con neoplasia primaria desconocida en estudio, se le documentó un adenocarcinoma de pulmón al realizar la biopsia del nódulo pulmonar.

De las 71 lesiones metastásicas, el 100% tenía un antecedente positivo de neoplasia maligna extrapulmonar que correlacionaba con la histopatología de la lesión pulmonar con excepción de un caso de cáncer de mama que presentó una metástasis por carcinoma de posible origen ovárico.

Un 33,6% (n=37) de los 109 pacientes que tenían antecedente oncológico no pulmonar ya documentado con anterioridad, se les documentó una lesión benigna en el reporte de biopsia. De estos, el antecedente de tumor testicular (n=9) fue el que presentó más casos de lesiones benignas (no neoplasia, fibrosis focal, quiste broncogénico, hamartoma, nódulo necrótico, granuloma no especificado), seguido por cáncer de mama (n=5) (reportes de secuelas de radioterapia, hamartoma, granuloma por tuberculosis, fibrosis focal, histiocitosis), en tercer lugar el antecedente de carcinomas epidermoide de laringe (n=3) (diagnóstico patológico de coristoma, Histoplasmoma, hamartoma), seguido por cáncer gástrico, cáncer de cérvix, condrosarcoma y cáncer de próstata (n=2). Es importante recalcar, que en este contexto, a un paciente con un tumor GIST de intestino delgado y a un sarcoma de Ewing se les documentó una hiperplasia adenomatosa con atipia, la cual es una lesión pre maligna para adenocarcinoma de pulmón.

La Tabla 27 y la Figura 38 resumen el total de casos operados por año de nódulos pulmonares en el servicio, siendo el 2012 el año de mayor número de casos operados, y el 2014 el de menor número de casos reportados.

**Tabla 27**

**Total de casos operados de nódulos pulmonares por año en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

<b>Año</b>	<b>Número de casos operados</b>
2005	20
2006	14
2007	10
2008	9
2009	22
2010	14
2011	12
2012	28
2013	22
2014	2*
2015	12
2016	19
2017	24
<b>Total</b>	<b>208</b>

\* Base de datos solo contenía dos casos en 2014



**Figura 38** Casos operados con diagnóstico de nódulo pulmonar por año en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017

La tabla 28 muestra esquemáticamente el total de casos operados de nódulos pulmonares en el servicio, con base en la técnica de abordaje y el tipo de resección que se realizó. Del total, un 46% de los procedimientos se hizo por vía toracoscópica, y un 53.8% por cirugía abierta. Se presentó una tasa de conversión de VATS a toracotomía de 9.37% (n=9). El 52% de las resecciones en cuña de nódulos pulmonares se llevó a cabo mediante VATS, y sólo un 20% de las lobectomías se realizó con técnica mínimamente invasiva, el 100% de las segmentectomías anatómicas realizadas se llevó a cabo con técnica abierta

**Tabla 28**

**Total de casos operados de nódulos pulmonares por año en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

Técnica quirúrgica	Resección en Cuña	Segmentectomía	Lobectomía	Total
VATS	92	0	4	96
Toracotomía	84	12	16	112
Total	176	12	20	208

VATS: Cirugía toracoscópica videoasistida

## 5.2 Análisis de muestra del total de casos con reporte de biopsia y reporte formal de tomografía de tórax

Al realizar el análisis de los individuos de la población total que tenían reporte de TC de tórax, valorado por radiólogo, dentro de la base de datos digital, se obtuvo una subpoblación de 127 sujetos, de los cuales el 51.9% (n=66) tuvieron un diagnóstico histopatológico de malignidad, y un 49.1% (n=61) presentaron patología benigna en el nódulo pulmonar. De los diagnósticos catalogados como malignos, el 22,7% (n=15) eran tumores primarios de pulmón, con un 77,2% (n=51) de metástasis pulmonares de neoplasias extrapulmonares.

Las tablas 29 y 30 muestran la distribución por grupos de edad de los reportes histopatológicos de benignidad y malignidad, y mencionan además el antecedente previo de cáncer extrapulmonar en aquellos pacientes con reporte formal de TC de tórax.

**Tabla 29**

**Comparación de grupos etáreos y antecedente oncológico extrapulmonar en pacientes con reporte de TC de tórax con diagnóstico de nódulo pulmonar y resultado histopatológico posquirúrgicos de malignidad o benignidad en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

<b>Grupo etáreo (años)</b>	<b>Maligno</b>	<b>Benigno</b>	<b>Total</b>
≤35	14	8	22
36-50	7	14	21
51-64	27	23	50
≥65	18	16	34
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>61</b>	<b>127</b>
<b>Antecedente previo cáncer extrapulmonar</b>			
Presente	56	26	82
Ausente	10	35	45
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>61</b>	<b>127</b>

TC: tomografía computarizada

**Tabla 30**

**Comparación de grupos etáreos y antecedente oncológico extrapulmonar en pacientes con diagnóstico de nódulo pulmonar con reporte de TC de tórax y resultados histopatológicos posquirúrgicos de malignidad en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

<b>Grupo etáreo (años)</b>	<b>Primario Pulmonar</b>	<b>Metástasis</b>	<b>Total</b>
≤35	1	13	14
36-50	1	6	7
51-64	6	21	27
≥65	7	11	18
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>51</b>	<b>66</b>
<b>Antecedente previo cáncer extrapulmonar</b>			
Presente	10	51	56
Ausente	5	0	10
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>51</b>	<b>66</b>

TC: tomografía computarizada

La Tabla 31 resume todos los hallazgos anotados en los reportes de TC de tórax, correlacionándolo con su respectivo hallazgo patológico de benigno y maligno.

**Tabla 31**

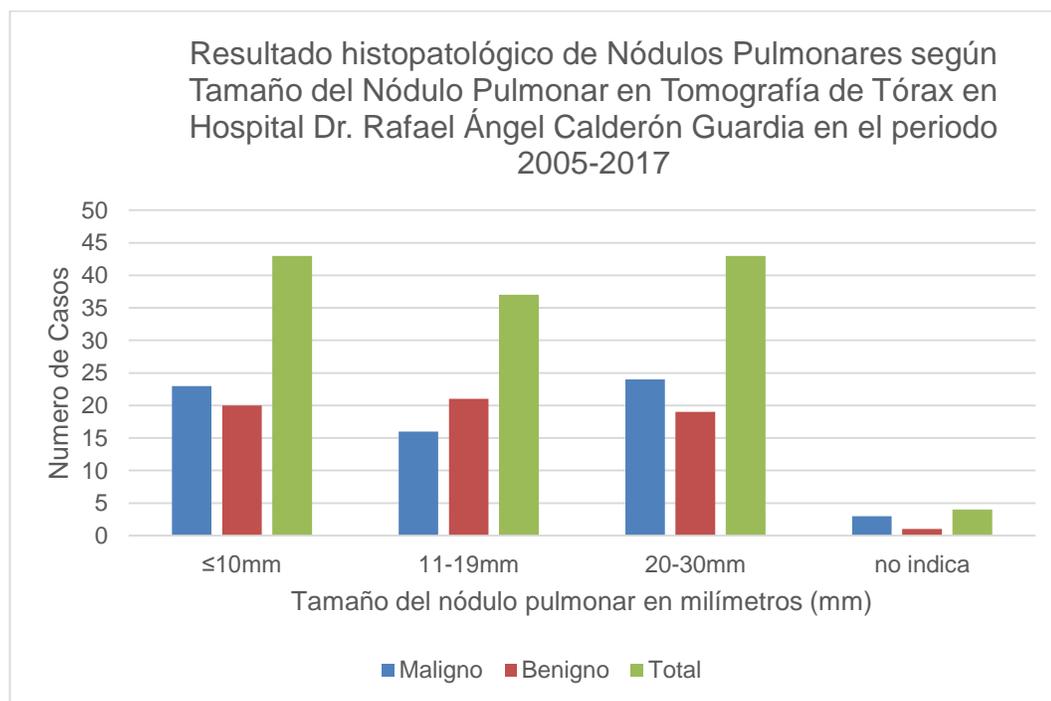
**Comparación de hallazgos de tomografía de tórax de pacientes con diagnóstico de nódulo pulmonar con reporte de tomografía computarizada de tórax y resultados histopatológicos posquirúrgicos en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017**

Hallazgos	Variables	Maligno	Benigno	Total
Tamaño (mm)	≤10mm	23	20	43
	11-19mm	16	21	37
	20-30mm	24	19	43
	No indica	3	1	4
Densidad	NS	61	60	121
	NSS	3	0	3
	GGO	2	1	3
Número de Nódulos	NPS	16	19	35
	NPD	32	28	60
	NPM	18	14	32
Borde irregular	Presente	15	14	29
	Ausente	51	47	98
Espiculaciones	Presentes	21	15	36
	Ausentes	45	46	91
Lobulaciones	Presentes	18	8	26
	Ausentes	48	53	101
Retracción pleural	Presente	12	10	22
	Ausente	56	49	105
Calcificaciones	Presente	8	13	21
	Ausente	58	48	106
Atenuación de tejido blando	Presente	22	27	49
	Ausente	44	34	78
Cavitación	Presente	5	2	7
	Ausente	61	59	120
Broncograma aéreo	Presente	1	0	1
	No	65	61	126
Lóbulo pulmonar afectado	LSD	15	17	32
	LM	10	4	14
	LID	12	10	22
	LSI	8	14	22

	LII	22	14	36
	No especifica	0	1	1
Sospechoso malignidad	si	61	43	104
	No	1	7	8
	Indeterminado	4	11	15

NS: nódulo sólido; NSS: nódulo semisólido, GGO: nódulo en vidrio deslustrado; NPS: nódulo pulmonar solitario; NPD: nódulo pulmonar dominante; NPM: nódulos pulmonares múltiples; LSD: lóbulo superior derecho; LM: lóbulo medio; LID: lóbulo inferior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; LII: lóbulo inferior izquierdo; NE no especifica lóbulo. Referencia

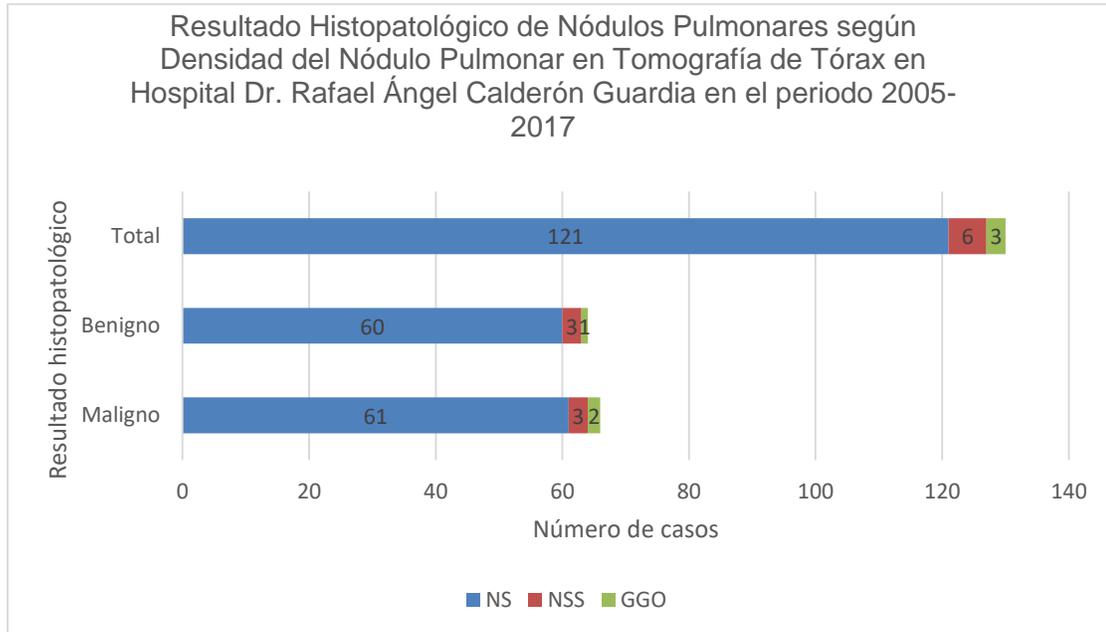
Los nódulos de más de 20mm de diámetro mayor presentaron un porcentaje mayor de lesiones malignas en el reporte de biopsia (Figura 39), mientras que las lesiones de 11 a 19mm en esta muestra documentaron más casos reportados como benignos en la biopsia. 4 de los reportes de TC no indicaban el tamaño del nódulo pulmonar.



**Figura 39** Resultado histopatológico de Nódulos pulmonares según Tamaño del Nódulo Pulmonar en tomografía de tórax en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017

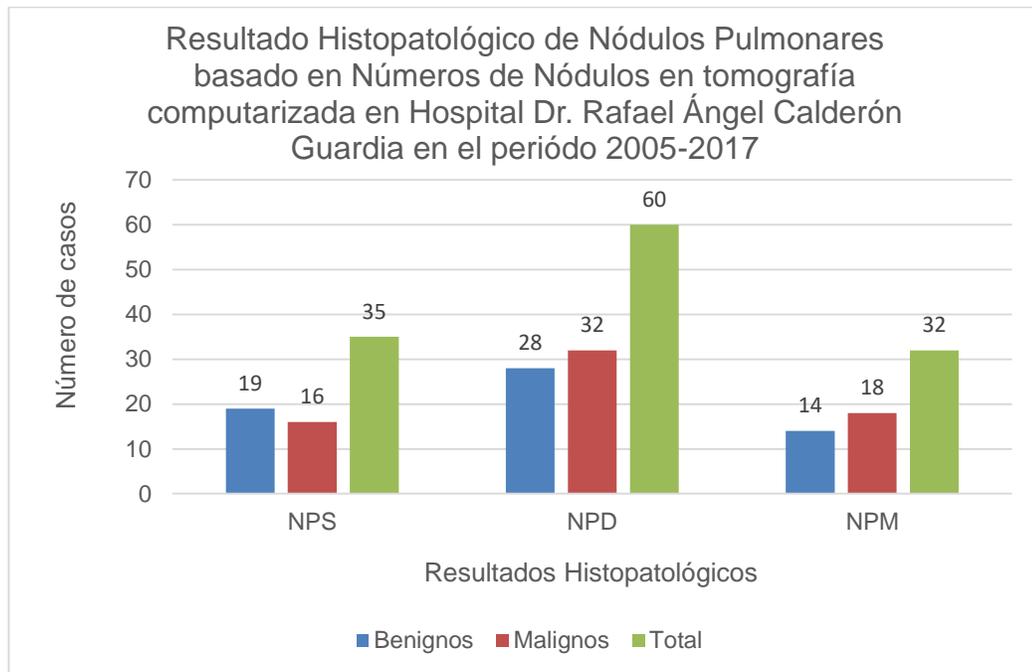
Con base en la densidad de los nódulos, la mayor cantidad de reportes indicaban como hallazgo tomográfico nódulo sólido (n=121), de los cuales casi

un 50% eran benignos. Las lesiones tipo GGO (n=3) presentaron una relación 2 a 1 favoreciendo las neoplasias malignas, mientras que los nódulos parcialmente sólidos (n=6) se comportaron un 50% malignos (Figura40).



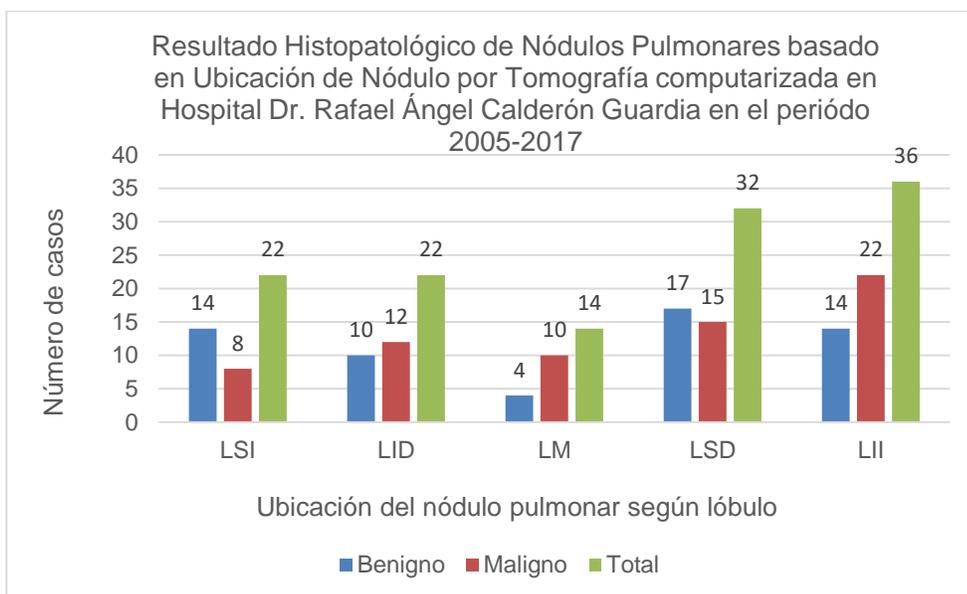
**Figura 40** Resultado Histopatológico de Nódulos Pulmonares según Densidad del Nódulo Pulmonar en Tomografía de Tórax en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017

Según el número de nódulos pulmonares, la mayor cantidad de reportes indicaban como hallazgo tomográfico nódulo pulmonar dominante (n=60), de los cuales el 53.3% (n=32) eran malignos. Para el NPS, el 45,7% de los nódulos eran malignos (n=16); y para los NPM, el 56,2% eran no benignos (n=18) (Figura41).



**Figura 41** Resultado Histopatológico de Nódulos Pulmonares basado en Números de Nódulos en tomografía computarizada en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el período 2005-2017

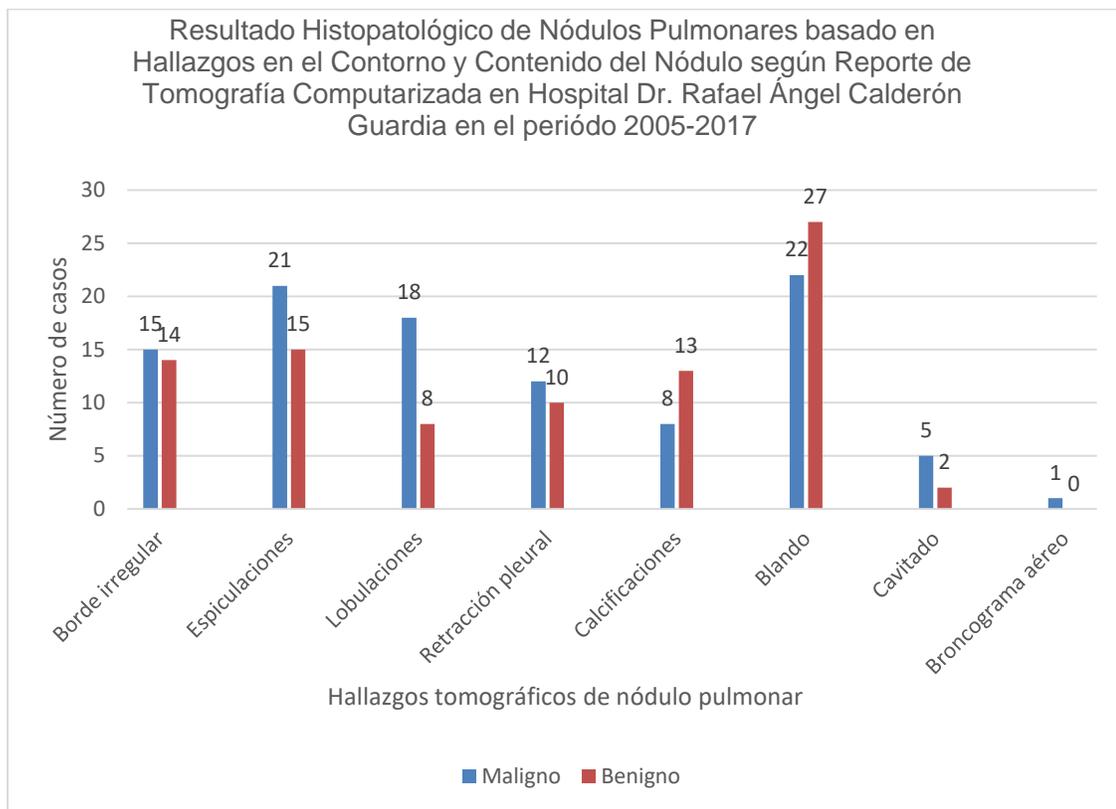
Basados en la ubicación tomográfica del nódulo pulmonar, la mayor cantidad de los nódulos se encontraban ubicados en LSD y en LII, en los cuales se presentaron la mayor cantidad de reportes patológico de malignidad (n=15 y n=22 respectivamente). Pese a lo anterior, el porcentaje más alto de malignidad se identificó en los nódulos encontrados en lóbulo medio, con un 71,4% (Figura42).



**Figura 42** Resultado Histopatológico de Nódulos Pulmonares basado en Ubicación de Nódulo por Tomografía computarizada en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el período 2005-2017

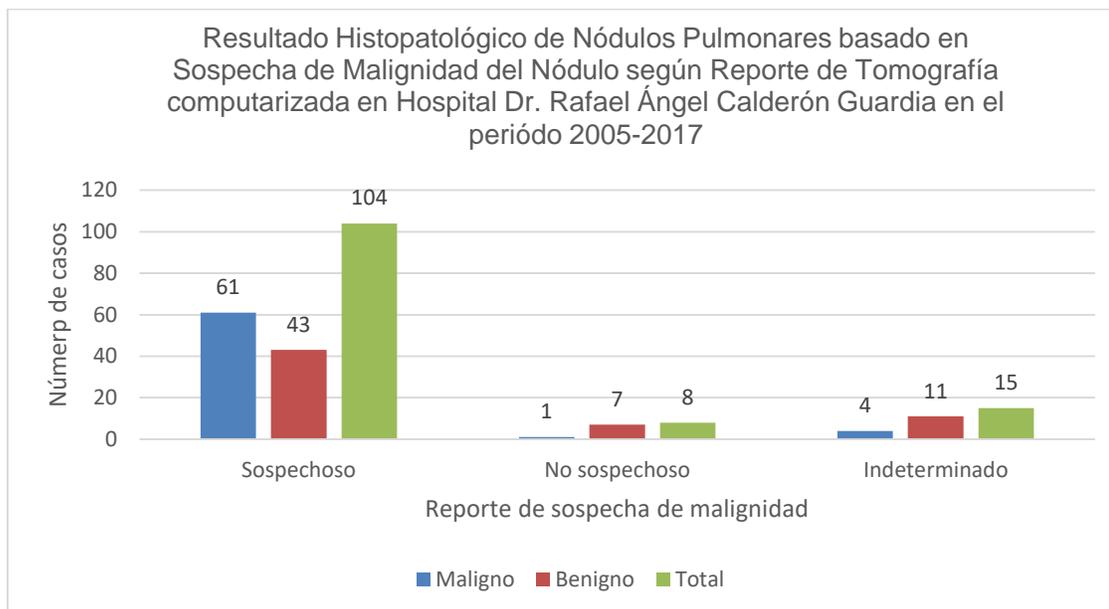
Las caracterizaciones específicas del nódulo, fueron valoradas y relacionadas con el reporte histopatológico (Figura43). De los nódulos reportados como malignos, el 51,7% tenía bordes irregulares (n=15), el 58,3% tenía espiculaciones (n=21), 69,2% presentaba lobulaciones en sus bordes (n=18) y un 54,5% tenía retracciones pleurales o cola pleural (n=12).

De igual forma, los reportes patológicos de malignidad se asociaron a un 38% tenía un contenido calcificado en el nódulo (n=8), ninguno de los casos presentó atenuación grasa, 44,9% tenían una atenuación de tejido blando (n=22), 71% tenían cavitaciones en su interior (n=5) y un caso tenía broncograma aéreo (n=1).



**Figura 43** Resultado Histopatológico de Nódulos Pulmonares basado en Hallazgos en el Contorno y Contenido del Nódulo según Reporte de Tomografía Computarizada en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017

Por último, muchos de los reportes de TC indicaban al final si la lesión o lesiones que documentaron eran o no sospechosas de malignidad, siendo esta la apreciación final del radiólogo para definir el manejo (Figura44). Se catalogaron 104 reportes de TC como sospechosos de malignidad, de los cuales el 58,6% (n=61) terminó con una biopsia positiva por neoplasia maligna, mientras que el 41,4% restante el reporte de patología documentó una neoplasia benigna (n=43). Los reportes que indicaban no sospechosos por malignidad fueron 8 en total, de los cuales, el 12,5% terminó con un reporte de patología positivo por malignidad (n=1). El reporte de Indeterminado se refería a que con los hallazgos encontrados en la TC de tórax, no era posible definir si la lesión era maligna o benigna, este reporte se encontró en 15 casos, de los cuales el 26% terminó teniendo una biopsia positiva por malignidad (n=4).



**Figura 44** Resultado Histopatológico de Nódulos Pulmonares basado en Sospecha de Malignidad del Nódulo según reporte de Tomografía computarizada en Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017

Con todos los datos anteriores, se introdujeron las variables en el software R para realizar un análisis de regresión logístico de multivariantes, utilizando la fórmula  $P = \text{Cáncer} \sim \text{Edad} + \text{antecedente cáncer} + \text{NPD} + \text{NPM} + \text{Total nódulos} + \text{LM} + \text{LID} + \text{LSI} + \text{LII} + \text{Tamaño} + \text{NS} + \text{NSS} + \text{GGO} + \text{Irregular} + \text{Espiculado} + \text{Lobulado} + \text{Retracción pleural} + \text{Calcificación} + \text{Grasa} + \text{Blando} + \text{Cavitación} + \text{Broncograma} + \text{Sospechoso malignidad}$ , family binario.

Los resultados anteriores se encuentran en la Tabla 32, de la cual se puede extraer que el antecedente de neoplasia extrapulmonar conocida ( $p=0.000136$ ), localización en lóbulo medio ( $p=0.0166$ ), tamaño del nódulo ( $p=0.037808$ ) y lobulaciones ( $p=0.076421$ ) fueron las variables con significancia estadística para un  $\alpha < 0.1$ .

**Tabla 32**

**Resultados de modelo de análisis de regresión logística para malignidad en el grupo de nódulos pulmonares basado en hallazgos de TC, edad y antecedente previo de cáncer extrapulmonar en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017 (N=127)**

<b>Variabes</b>	<b>Coefficiente de regresión</b>	<b>P</b>
Constante	11.997605	0.996018
Edad	0.02546	0.103829
Antecedente previo de cáncer	2.66287	0.000136*
NPD	-16.26213	0.994593
NPS	-15.34861	0.994896
NPM	-14.88841	0.995049
Total nódulos	0.05715	0.190319
LSD	1.73602	0.233798
LM	1.95468	0.016610*
LID	1.97681	0.185705
LSI	1.97681	0.184579
LII	2.24621	0.123483
Tamaño	0.08714	0.037808*
NS	-4.51962	0.013169*
NSS	12.83144	0.993901
Irregular	0.26527	0.650097
Espiculado	0.50320	0.392236
Lobulado	1.25808	0.076421*
Retracción pleural	-0.06029	0.933437
Calcificación	-1.18654	0.156840
Blando	-0.22330	0.670010
Cavitación	1.44438	0.279054
Broncograma	0.977286	0.999735
Reporte sospechoso malignidad	1.18111	0.160186

TC: tomografía computarizada; NS: nódulo sólido; NSS: nódulo semisólido, GGO: nódulo en vidrio deslustrado; NPS: nódulo pulmonar solitario; NPD: nódulo pulmonar dominante; NPM: nódulos pulmonares múltiples; LSD: lóbulo superior derecho; LM: lóbulo medio; LID: lóbulo inferior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; LII: lóbulo inferior izquierdo; NE no específica lóbulo. \* $\alpha < 0.1$  significativo.

Utilizando las variables con mayor significancia se realizó nuevamente un análisis de regresión logístico de multivariabes, utilizando la fórmula  $P = \text{Cáncer} \sim \text{Edad} + \text{antecedente cáncer} + \text{LM} + \text{Tamaño} + \text{NS} + \text{Lobulado} + \text{Sospechoso malignidad}$ , family binario, y se tabularon los resultados en la Tabla 33.

El factor de mayor significancia fue el antecedente previo de malignidad, el cual al estar presente es la variable de más impacto para tener una neoplasia maligna ( $\alpha < 0.01$ ). De igual forma, al aumentar la edad del paciente, la ubicación de la lesión en el lóbulo medio, el aumento del tamaño del nódulo pulmonar ( $\alpha < 0.1$ ) y el reporte tomográfico de sospechoso de malignidad ( $\alpha < 0.05$ ) al estar presentes aumentan la probabilidad de que el resultado de la biopsia sea de malignidad. Por el contrario, la presencia de un nódulo con densidad sólida, en este subgrupo de la población, se asoció significativamente a menor probabilidad de cáncer.

**Tabla 33**

**Resultados de modelo de análisis de regresión logística para malignidad en el grupo de nódulos pulmonares basado en hallazgos de TC, edad y antecedente previo de cáncer extrapulmonar, excluyendo variables de TC no significativos, en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017 (N=127)**

<b>Variables</b>	<b>Coefficiente de regresión</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>P</b>
Constante	-1.20428	-0.775	0.4385
Edad	0.02415	1.784	0.0743*
Antecedente previo de cáncer	2.60233	4.466	0.00000797*
LM	1.70051	1.911	0.0560*
Tamaño	0.05772	1.879	0.0603*
NS	-4.24510	1.54594	0.0064*
Reporte sospechoso de malignidad	1.50885	0.76231	0.0478*

LM: lóbulo medio; NS: nódulo sólido. \* $\alpha < 0.1$  significativo

Al documentar que la variable con mayor significancia era la presencia de antecedente previo de patología oncológica no pulmonar y al ser esta una variable no relacionada con el reporte de tomografía, se reformuló el análisis de regresión logística de multivariadas, utilizando la fórmula  $P = \text{Cáncer} \sim \text{Edad} + \text{NPD} + \text{NPM} + \text{Total nódulos} + \text{LM} + \text{LID} + \text{LSI} + \text{LII} + \text{Tamaño} + \text{NS} + \text{NSS} + \text{GGO} + \text{Irregular} + \text{Espiculado} + \text{Lobulado} + \text{Retracción pleural} + \text{Calcificación} + \text{Grasa} + \text{Blando} + \text{Cavitación} + \text{Broncograma} + \text{Sospechoso malignidad, family binario}$ , eliminando la variable de cáncer previo. Los nuevos resultados se encuentran en la Tabla 34, de la cual se puede extraer que la localización del nódulo en lóbulo medio ( $p=0.0271$ ), nódulo con densidad sólida

( $p=0.0477$ ), lobulaciones en la lesión ( $p=0.0120$ ), calcificaciones ( $p=0.0274$ ) y reporte sospechoso de malignidad ( $p=0.0131$ ) fueron las variables con significancia estadística para un  $\alpha < 0.05$ .

**Tabla 34**

**Resultados de modelo de análisis de regresión logística para malignidad en el grupo de nódulos pulmonares basado en hallazgos de TC y edad en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017 (N=127)**

Variables	Coefficiente de regresión	P
Constante	1.503	0.9950
Edad	6.743	0.6207
NPD	-1.669	0.9945
NPS	-1.638	0.9946
NPM	-1.554	0.9948
Total nódulos	2.373	0.5168
LSD	1.403	0.3299
LM	3.611	0.0271*
LID	1.452	0.3146
LSI	1.136	0.4305
LII	2.067	0.1507
Tamaño	3.161	0.3656
NS	-3.0773	0.0477*
NSS	1.471	0.9923
Irregular	3.731	0.4911
Espiculado	3.896	0.4499
Lobulado	1.626	0.0120*
Retracción pleural	-3.069	0.6197
Calcificación	-1.713	0.0274*
Blando	-5.169	0.2799
Cavitación	1.369	0.2005
Broncograma	-1.288	0.9996
Reporte sospechoso malignidad	1.828	0.0131*

TC: tomografía computarizada; NS: nódulo sólido; NSS: nódulo semisólido, GGO: nódulo en vidrio deslustrado; NPS: nódulo pulmonar solitario; NPD: nódulo pulmonar dominante; NPM: nódulos pulmonares múltiples; LSD: lóbulo superior derecho; LM: lóbulo medio; LID: lóbulo inferior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; LII: lóbulo inferior izquierdo; NE no especifica lóbulo. \* $\alpha < 0.05$  significativo

Nuevamente, se tomaron las variables con mayor significancia y se realizó otro análisis de regresión logístico de multivariantes, utilizando la fórmula  $P = \text{Cáncer-Edad}$

+ LM + LII + NS + Lobulado + Calcificaciones + Sospechoso malignidad, family binario, y se tabularon los resultados en la Tabla 35.

Al descartar el antecedente de cáncer extrapulmonar, el factor de mayor significancia fue el reporte radiológico de “sospechoso de malignidad”, el cual al estar presente, dio el mayor impacto de probabilidad de neoplasia maligna ( $\alpha < 0.01$ ). La ubicación de la lesión en el lóbulo medio y el contorno lobulado del nódulo ( $\alpha < 0.05$ ) y la ubicación en LII ( $\alpha < 0.1$ ) al estar presentes aumentan la probabilidad de que el resultado de la biopsia sea de malignidad. Por el contrario, la presencia de un nódulo con densidad sólida ( $\alpha < 0.05$ ) y la presencia de calcificaciones en este subgrupo de la población ( $\alpha < 0.1$ ), se asoció significativamente a menor probabilidad de cáncer.

**Tabla 35**

**Resultados de modelo de análisis de regresión logística para malignidad en el grupo de nódulos pulmonares basado en hallazgos de TC excluyendo variables no significativas en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo 2005-2017 (N=127)**

<b>Variables</b>	<b>Coefficiente de regresión</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>P</b>
Constante	0.5966	0.490	0.62447
LM	2.1000	2.561	0.01045*
LII	0.7727	1.667	0.09548*
NS	-2.8486	-2.253	0.02428*
Lobulado	1.2334	2.228	0.02589*
Calcificación	-1.1885	-1.855	0.06363*
Reporte sospechoso malignidad	2.0581	2.926	0.00343*

TC: tomografía computarizada; LM: lóbulo medio; LII: lóbulo inferior izquierdo; NS: nódulo sólido. \* $\alpha < 0.1$  significativo

## 6. Discusión

Existen diversas opciones para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con nódulos pulmonares, desde mantener al sujeto en observación estricta, tomando en cuenta la posibilidad de un cambio en el patrón radiológico del nódulo pulmonar, hasta realizar una biopsia con cirugía o con otras técnicas no invasivas

Para esto, diversos organismos internacionales han desarrollado una amplia gama de guías de manejo con recomendaciones en el diagnóstico y seguimiento de nódulos pulmonares (32, 59, 85, 91,92) y diversos modelos de estratificación de riesgo con el fin de facilitar la toma de decisiones con este tipo de pacientes (85,89, 90).

La identificación de los pacientes de riesgo toma gran importancia tanto para definir quienes requerirán un estudio de tamizaje, como la conducta a seguir ante la eventual aparición de un nódulo pulmonar en el contexto de un paciente de alto riesgo de malignidad (7).

El fumado ya está muy bien determinado que es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de cáncer de pulmón con un aumento del riesgo de 10 a 35 veces más (59). Para la población evaluada, no se tomó en cuenta el tabaquismo como factor de riesgo ya que su asociación con el cáncer de pulmón está bien documentada (7,59), tratando de darle más énfasis a otros factores de riesgo del paciente y a los hallazgos tomográficos descritos en la TC.

En la población evaluada, junto con los reportes de biopsia, se realizó una evaluación estadística de ciertos determinantes considerados factores de riesgo para lograr identificar una asociación estadísticamente significativa dentro de la población total.

La edad se evaluó dividida en grupos etáreos y fue de los puntos con significancia estadística al asociarlo a lesiones malignas en el reporte de biopsia ( $p=0.0013$ ). Las guías de la Sociedad Fleischner para el abordaje de nódulos pulmonares son aplicables a pacientes de más de 35 años (59), y las guías de la NCCN (32) toman en cuenta el riesgo aumentado cuando el paciente tiene más de 55 años. El primer grupo etáreo conformado por pacientes menores de 35 años abarca la población

en la cual es poco probable que se presente neoplasias primarias de pulmón (59), lo cual coincide con los hallazgos encontrados. De igual forma, la población de más de 65 años, que abarca la población de adultos mayores, presentó el mayor número de casos de neoplasia primaria de pulmón, que coincide con la teoría de que a mayor edad, más riesgo de cáncer (32,59). El aumento significativo en los casos de nódulos pulmonares en la población de 51 a 64 años se dio a costa de lesiones benignas principalmente. Cardillo y colaboradores (16), documentaron un promedio de edad para lesiones malignas de aproximadamente 59 años, el cual es igual al encontrado por Ginsberg y colaboradores (17) y similar al encontrado en la población estudiada (53.6 años). En ese mismo estudio (16), la población fue dividida en menores de 55 años y mayores de 55 años, presentando el mayor porcentaje de población con nódulos malignos en la población de edad avanzada (72%), que comparando a la muestra de este estudio, las lesiones malignas se documentaron en el 89% de los pacientes de más de 50 años, con el mayor volumen en la población de más de 65 años.

Otra de las variables con relación estadísticamente significativa con el hallazgo patológico de malignidad en la población evaluada fue el antecedente previo de cáncer o neoplasia maligna no pulmonar ( $p < 0.0001$ ). Los nódulos pulmonares en el contexto de un tumor extrapulmonar se consideran de alto riesgo de malignidad, donde dependiendo del tipo de tumor primario, tiene alta probabilidad de ser una metástasis o un segundo primario de pulmón (68).

De los pacientes con antecedente de cáncer no pulmonar previo, el cual fue un 56% de la población, se encontró un 60% de metástasis de la neoplasia primaria no pulmonar, hasta un 31% de lesiones benignas y un 7% de neoplasias primarias de pulmón. Esto implica que al menos 1 de cada 3 pacientes que es llevado a sala de operaciones por un nódulo pulmonar, en el contexto de ser un paciente de alto riesgo de malignidad, va a tener un reporte patológico de neoformación benigna, con todas las complicaciones que puede llevar un procedimiento quirúrgico mayor. De igual forma, 2 de cada 3 pacientes puede tener una lesión maligna, y ya es sabido que a mayor estadio, la supervivencia decae de forma significativa a 5 años (6). Analizándolo de la forma contraria, un 44% de los pacientes no tenía ningún antecedente documentado de tumor maligno previamente, de estos el 79% fueron un tumor benigno, con un 21% de neoplasias primarias de pulmón.

Al evaluar la localización del nódulo pulmonar resecado, la literatura indica que las neoplasias malignas de pulmón primarias surgen más frecuentemente en lóbulos superiores con una predilección particular por el lóbulo superior derecho (59), donde se ha documentado que una lesión en lóbulos superiores se considera factor de riesgo de malignidad (59,70,71); mientras las metástasis tienden a ubicarse predominantemente en los lóbulos inferiores, esto por la mayor perfusión de los lóbulos pulmonares inferiores (46). En la población valorada, la mayoría de lesiones malignas primarias de pulmón sí se presentaron en lóbulos superiores, pero las metástasis presentaron se ubicaron más frecuentemente en lóbulo inferior izquierdo, seguido del lóbulo superior derecho y el lóbulo superior izquierdo, lo cual no concuerda con el patrón usual de metástasis hematógenas (46).

El estudio de Fang y colaboradores encontró hallazgos similares a la población del estudio, con una dominancia de lóbulo superior izquierdo para neoplasias malignas primarias de pulmón ( $p=0.008$ ), pero no documentó significancia estadística en la variante edad (104).

La localización, al realizar el análisis estadístico, no logró mostrar asociación con el riesgo de neoplasia maligna ( $p=0.566$ ). Esto pudo ocurrir debido a factores poblacionales, étnicos o de la muestra, donde se pudo subestimar la totalidad de casos debido a que muchas lesiones fueron biopsiadas con métodos no invasivos como broncoscopia o punción transtorácica

La última variable valorada fue el número de nódulos, específicamente la presencia de un nódulo pulmonar solitario, un nódulo dominante o nódulos pulmonares múltiples sin dominancia. Dicho rubro presentó una  $p=0.0248$ , lo cual permitió asociar dichos hallazgos con la posibilidad de presentar patología maligna o benigna de forma significativa. En la población estudiada, el 41% de los pacientes tenían un NPS, un 36% un NPD y el remanente 23% tenía nódulos pulmonares múltiples sin ninguna lesión dominante. De los NPS, un 15% terminó con una neoplasia maligna primaria de pulmón, 22% tenía una metástasis de un tumor primario extrapulmonar y un 62% presentó histopatología benigna.

Ginsberg y colaboradores, encontraron un 25,9% de tumores primarios de pulmón malignos en una población de 254 pacientes, todos resecados por toracoscopia

en una población de Nueva York en Estados Unidos. En esa misma población, el porcentaje de lesiones benignas en NPS fue de un 44,8%, con un 30% aproximado de metástasis pulmonares (17).

Las causas etiológicas en el contexto de un nódulo pulmonar son muy heterogéneas y dependen de los factores geográficos y epidemiológicos. De las causas de nódulos benignos, las más frecuentes en la población estudiada fueron histoplasmosas con más de 21% del total, seguido por granulomas por tuberculosis, hamartomas, granulomas no especificados, granulomas necrotizantes y nódulos hialinos. Si se tomaran los granulomas infecciosos como un todo, estos serían la causa más frecuente de nódulos pulmonar benigno. Tseng encontró hasta un 64% de histoplasmosas como lesiones benignas más frecuentes, seguido por hamartomas y granulomas de tuberculosis (105).

Se debe recalcar que un 3.6% de las lesiones benignas fueron HAA, la cual es una lesión precancerosa, con predisposición a evolucionar a adenocarcinoma con el paso del tiempo (37,39).

Las lesiones primarias malignas se presentaron en un 42% como un adenocarcinoma invasor con diferentes grados de diferenciación, seguido en un 25% de tumores carcinoides típicos, el carcinoma epidermoide invasor se identificó en un 14%, y casos aislados de carcinoma bronquioloalveolar (adenocarcinoma in situ), tumor carcinoide atípico, carcinoma de células pequeñas y carcinoma adenoepidermoide. Comparado con los hallazgos de Gilsberg, donde se alcanzó un 25% de neoplasias de pulmón de células no pequeñas en la totalidad de la población, siendo el subtipo maligno más prevalente al compararlo con el resto de tumores malignos primarios de pulmón (17), y coincidiendo con la literatura en general (30-50%) (15). En general, los tumores carcinoides tienen una incidencia de menos de 2% del total de neoplasias de pulmón, y solo se encuentran un 25% en el parénquima pulmonar ya que suelen ubicarse a nivel central en un bronquio lobar o principal (40,41); para la población estudiada se presentó en un 25% del total de las neoplasias primarias de pulmón, lo cual es un valor elevado al comparar con la estadística general.

Para el hallazgo de enfermedad metastásica pulmonar, aproximadamente un 20% se dio por metástasis de adenocarcinoma colorrectal, seguido de carcinoma de

células claras, carcinoma adenoide quístico de cabeza y cuello, sarcomas, cáncer de mama, cáncer de cérvix y endometrio y tumores testiculares. La presencia de antecedente de neoplasia extrapulmonar ya conocida eleva el riesgo de tener una lesión maligna de forma significativa, con un 25% de que esa lesión sea una metástasis (15). Dichos hallazgos son similares a los de Gimsberg y colaboradores, donde para las metástasis más frecuentes fueron las de mama, colorrectales, sarcomas y melanoma (17).

Si se valora la etiología únicamente del nódulo pulmonar solitario (NPS), la principal causa etiológica dentro de la población fueron los granulomas por histoplasmosis, seguido del adenocarcinoma de pulmón invasor, los granulomas por tuberculosis, nódulos hialinos, granulomas necrotizantes y hamartomas. Si se toma como un conjunto total los granulomas infecciosos, junto con los granulomas necrotizantes y calcificados, estos serían la causa más frecuente de nódulo pulmonar solitario.

Tseng y colaboradores hicieron una revisión de 45 casos operados en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia de 1996 a 2001 con diagnóstico de nódulo pulmonar solitario, de los cuales un 83% tenían diagnóstico histopatológico benigno, mientras sólo un 16% presentó una neoplasia maligna (105). La causa global más frecuente fue el Histoplasmosoma en un 53%, luego hamartoma (8%), tumor carcinoide en un 6% y NSCLC en un 4%, con un menor porcentaje de antracosis, aspergillosis, metaplasia ósea, a papiloma solitario, neumonía lipoidea, nódulos fibrohialinos y metástasis de células claras. (105) Aunque la principal causa de NPS en ambos estudios es el histoplasmosoma, y el hecho que dicho estudio se llevó a cabo en el mismo hospital, las diferencias en el tiempo sí son considerables. Esto también puede ser secundario a que, como parte de los criterios para nódulo pulmonar, Tseng se basó en un diámetro del nódulo menor o igual a 5cm, lo cual para la población de este estudio ya se consideraría una masa pulmonar y quedaría fuera de la muestra por criterios de exclusión (105). En la actualidad, el nódulo pulmonar solitario (NPS) se define como una opacidad radiológica esférica, circunscrita, única, con diámetro máximo menor o igual a 30 mm, rodeado en mayor parte por pulmón aireado pero no asociada a atelectasia u otras alteraciones del tórax (11,12), definición que es avalada por el glosario de la Sociedad Fleishner (59).

Otra serie de 39 casos de Costa Rica, y particularmente del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, fue reportada por Mainieri en 1998, donde la principal causa de NPS fueron los granulomas infecciosos, siendo los más frecuentes el histoplasmosis y el tuberculoma. En segundo lugar de frecuencia, las metástasis de tumores extrapulmonares (testículo, leiomiomas, colon), en tercer lugar los tumores carcinoides, seguido por bronquiectasias, hamartomas, nódulos fibrohistiocitosos y adenocarcinoma de pulmón (106). Comparado a este estudio, los granulomas se siguen manteniendo como la principal causa de NPS, pero llama la atención un bajo porcentaje de NSCLC, lo cual puede ser dado que en esa época no se estaba dando una adecuada captación de casos en etapas tempranas que fueran resecables.

Para los nódulos pulmonares múltiples, al haber un nódulo dominante las principales causas fueron metástasis de carcinoma colorrectal, hamartomas, granulomas por tuberculosis, adenocarcinoma invasor de pulmón, tumor carcinóide típico, y metástasis de adenocarcinoma de mama y osteosarcoma. En la población sin nódulo dominante, la principal etiología fue Histoplasmosis en primer lugar, seguido de carcinoma epidermoide invasor, metástasis de células claras de riñón, metástasis de adenocarcinoma de endometrio, fibrosis focal, bronquiolitis y granulomas no especificados. Al comparar los hallazgos con la literatura, en este contexto, un 60% puede tener al menos un nódulo pulmonar positivo por malignidad, con un 33% de los casos con todos los nódulos resecados siendo benignos (17).

En la actualidad, el Gold standard para la resección de nódulos pulmonares es la cirugía toracoscópica mínimamente invasiva, con lo cual se pueden realizar procedimientos sencillos como biopsias de pulmón, hasta procedimientos más complejos como segmentectomías y lobectomías, teniendo resultados similares a la cirugía abierta convencional, pero con menos dolor postoperatorio, recuperación más rápida de las actividades de la vida diaria, estética en la herida y estancia hospitalaria más corta (98,99).

Desde el 2005, se documenta un 46% de cirugías realizadas mediante VATS, con un 53% por cirugía abierta convencional (toracotomía). El 52% de las resecciones de nódulo pulmonar fueron llevadas a cabo mediante cirugía mínimamente invasiva, con un 20% de lobectomías por VATS, con una tasa de conversión a toracotomía de un

9.37%. Este volumen bajo de cirugías realizadas por VATS se puede explicar debido a limitante en la torre de toracoscopia y la falta de instrumental quirúrgico para realizar los procedimientos.

Los estudios de Ginsberg (17) y Cardillo (16) tienen series de más de 400 casos cada uno de resección de nódulos pulmonares mediante toracoscopia con resultados excelentes en el postoperatorio. Cardillo reportó hasta un 21% de conversión a mini toracotomía para poder localizar la lesión (16), valor muy contrastado con la tasa de conversión de la población evaluada en el estudio.

La caracterización adecuada del nódulo pulmonar en los reportes de tomografía de tórax es de vital importancia para la toma de decisiones en el manejo de nódulos pulmonares. Algunas características particulares en los estudios de imágenes tienen relación significativa con la probabilidad de cáncer (12). Uno de los problemas presentados para obtener una muestra adecuada fue la ausencia de reportes de TC en el sistema digital; lo cual se puede explicar a que en varias ocasiones no se solicitó el reporte de TC ya que las imágenes fueron valoradas directamente por los cirujanos tratantes, fueron vistas en sesión interdisciplinaria para tomar la decisión de manejo quirúrgico, el reporte no se dictó en el sistema o se realizó manualmente en el expediente clínico, o la TC se realizó en un hospital privado o fuera del área de atracción.

Otro de los problemas presentados fue la heterogeneidad de los reportes por los diferentes radiólogos del hospital. Durante la valoración de los reportes se identificaron hallazgos muy escuetos, donde en ocasiones ni siquiera se anotaba la localización ni el tamaño del nódulo pulmonar, mucho menos caracterizar el contenido o la morfología del mismo. Por el contrario, otros reportes eran en extremo detallados en la caracterización de nódulos no dominantes ante la presencia de múltiples nódulos pulmonares, lo cual distrae al lector y no brinda información concisa y clara de lo que se necesita saber. Un estudio evaluó el nivel de concordancia de los radiólogos al uso de las guías de la Sociedad Fleischner para el manejo de nódulos pulmonares, donde casi un 30% no tenía conocimiento de las guías, y hasta un 54% estaba intentando aplicarlas en el manejo de los pacientes (108). Uno de los puntos por resolver en un futuro es la estandarización de los reportes de TC de tórax para facilitar la evaluación y el manejo de la información.

Con 127 pacientes de la población total que tenían reporte de TC de tórax, se realizó un análisis estadístico de regresión multivariable, donde además del antecedente de tumor maligno extrapulmonar (0.000136), la presencia del nódulo pulmonar en el lóbulo medio ( $p=0.01045$ ) y en el lóbulo inferior izquierdo ( $p=0.09548$ ), la presencia de lobulaciones ( $p=0.02589$ ) y el reporte radiológico de sospecha de malignidad ( $p=0.00345$ ) fueron las variables con mayor asociación estadísticamente significativa con neoplasia maligna en la histopatología del nódulo; mientras que la presencia de calcificaciones y nódulo sólido se asociaron a menor probabilidad de encontrar cáncer en el reporte de biopsia con significancia estadística.

Ya es sabido que el tamaño del nódulo es uno de los determinantes de malignidad, donde lesiones entre 8 y 20mm tienen un riesgo de malignidad de 18%, y al llegar hasta 30mm, el riesgo se eleva hasta casi un 50% (71,72). De igual forma, la presencia de lobulaciones se asocia a crecimiento irregular, con un valor predictivo de 80% (74). Estas dos variables fueron significativas en la población evaluada.

Las espiculaciones presentes son factor de riesgo independiente de malignidad con un valor predictivo de 90% (71-74). La cola pleural y las retracciones pleurales son más frecuentes en nódulos malignos (71). Estas variables no fueron estadísticamente significativas en el modelo de regresión; esto pudo ocurrir debido a la variabilidad de los reportes de TC, donde algunos no daban los hallazgos completos de las lesiones visualizadas.

Los nódulos sólidos son los más frecuentes en incidencia (75), tal y como se evidenció en la población estudiada, pero los nódulos semisólidos NSS son los que tienen mayor riesgo de malignidad. En la serie revisada, la presencia de nódulo sólido tenía una asociación negativa con la probabilidad de malignidad que es estadísticamente significativa, esto significa que es menos probable que se documente un diagnóstico de malignidad al haber un nódulo sólido. Lo mismo ocurrió con la presencia de calcificaciones en el nódulo, que en general es un signo de patología benigna (73), pero puede darse en metástasis de tumores malignos de tipo sarcoma (75). La presencia de calcio como contenido del nódulo en este estudio se asocia de manera significativa a menor probabilidad de presentar cáncer. El patrón de calcificación es un determinante importante para definir si es maligno o benigno, las calcificaciones

centrales, difusas, únicas y homogéneas, laminadas y en pop-corn son típicas de patología benigna, mientras que la morfología de calcificación distrófica, amorfa, puntiforme o excéntrica se relaciona más con tumores malignos (73). La mayoría de los reportes de TC dentro de la base de datos de radiología no indicaban el tipo de calcificación, lo cual pudo haber ayudado a definir el patrón de morfología y el riesgo del mismo de ser maligno.

Otros descubrimientos en la TC que pueden sugerir malignidad de un nódulo pulmonar son el broncograma, las licencias tipo burbujas, espacio aéreo quístico y convergencias vasculares (73). De las mencionadas, la presencia de broncograma y de cavitaciones, dentro del modelo de regresión logístico, no lograron provocar impacto estadístico en la probabilidad de ser una neoplasia maligna.

El estudio realizado por Shi y colaboradores presentó un análisis de datos similar al estudio presentado. Con una población de 379 pacientes con diagnóstico de NPS, valoraron las características del nódulo pulmonar para predecir el potencial de malignidad con un análisis de regresión logístico binario. Un 68% de los nódulos fueron malignos, donde para los nódulos subcentimétricos, la variable tomográfica con mayor riesgo fue la cavitación del nódulo, mientras que para los nódulos de más de 20mm, el grupo de edad, la lobulación del borde del nódulo y la convergencia vascular fueron los puntos con mayor relevancia estadística, mientras que la presencia de calcificaciones y lesiones satélites fueron factores protectores (108).

Fang y colaboradores elaboraron un proyecto para determinar factores de riesgo para adenocarcinoma de pulmón en estadio temprano, mediante el uso de tomografía de tórax de alta definición, en una población de 194 pacientes, donde se analizaron las variables mediante regresión logística lineal, logrando documentar con significancia estadística los factores de riesgo de ubicación del nódulo en lóbulo superior izquierdo, tamaño del nódulo, espiculaciones y lobulaciones (104).

Tanto los artículos de Fang como de Shi, presentan similitudes comparables a las variables identificadas, donde el uso de modelos estadísticos de regresión logística fue determinante para estimar el impacto de cada variable y la probabilidad de estar asociados significativamente a una neoplasia maligna.

La utilización de modelos de predicción de riesgo ha venido en auge para estandarizar la toma de decisiones en el manejo de nódulos pulmonares. El modelo clínico de Mayo identificó las variables de la edad, estado de tabaquismo, historia de cáncer de más de 5 años previos, el diámetro del nódulo, espiculaciones y localización en lóbulos superiores como predictores independientes de malignidad (89). El modelo de análisis Bayesiano tomaba en cuenta las espiculaciones en el nódulo, el diámetro mayor del mismo y el grosor de la pared de la cavitación como los predictores más importantes (85-88). Por último, el modelo de la Universidad Brock aplicó modelos de regresión multivariados logísticos para plantear la probabilidad de cáncer de pulmón, tomando en consideración como principales predictores de cáncer la edad avanzada, el sexo femenino, historia familiar de cáncer de pulmón, la presencia de enfisema pulmonar, tamaño grande del nódulo pulmonar, localización en lóbulos superiores, nódulo solitario, baja cuenta de nódulos pulmonares y espiculación (85,89,90). El modelo de Brock es el único multivariado con validación externa, y tiene la particularidad que incluye el análisis de nódulos pulmonares múltiples, con más exactitud diagnóstica en nódulos menores a 1cm (85).

Tanto en el estudio presentado, como en los diferentes modelos mencionados, la eficacia diagnóstica es diferente debido a las variaciones en el tamaño de la muestra y los factores de riesgo tomados en cuenta para su elaboración. De esta manera, se debe valorar las diferentes características epidemiológicas locales y utilizar un modelo de predicción que se acople con la tendencia local. El modelo presentado, se planteó teniendo en consideración individuos con nódulo pulmonar solitario, nódulo dominante y nódulos múltiples, muy similar al modelo de Brock, pero con la desventaja de haber sido aplicado en una muestra más pequeña por la limitante de la ausencia de reporte de TC de tórax en la población total. De igual forma, es un modelo aplicado en sujetos costarricenses, con características epidemiológicas particulares que el resto de modelos internacionales no toma en consideración. En este contexto, la información recopilada sienta un pilar para realizar un modelo de predicción específico para la población costarricense, la cual podría mejorar su significancia estadística al aumentar la población total, donde una de las formas de lograr lo anterior es realizar un estudio multicéntrico con los otros hospitales nacionales.

Además de una guía técnica para la estandarización del manejo del nódulo pulmonar solitario y de los reportes de TC de tórax del postgrado de radiología del sistema de postgrado de especialidades médicas de la Universidad de Costa Rica (109), el resto de estudios en Costa Rica han sido sólo retrospectivos y observacionales, con reportes de series de casos (105,106). En el caso de la revisión presentada, es la determinación de etiología de nódulos pulmonares con la población más grande reportada hasta el momento en Costa Rica, es la primera en tomar en cuenta tanto el nódulo pulmonar solitario como los nódulos múltiples, y el primer modelo regresivo logístico de predicción de neoplasia maligna con población costarricense tomando en cuenta variables tanto del paciente como de hallazgos tomográficos.

## 7. Conclusiones

Con la población de 208 pacientes con nódulos pulmonares, se identificaron las variables de edad, antecedente de neoplasia extrapulmonar maligna previa y el número de nódulos, presentando una asociación estadísticamente significativa de tener un reporte de biopsia positivo por malignidad.

El 52% de los diagnósticos histopatológicos fue benigno, de las cuales las causas más frecuentes fueron histoplasmosas (21%), granulomas por tuberculosis y hamartomas. El 48% restante fueron lesiones malignas, de las cuales, el 14% del total correspondió a una neoplasia maligna primaria de pulmón, siendo la más frecuente el adenocarcinoma invasor con un 42%, tumor carcinoide típico 25% y carcinoma epidermoide 14%. Un 34% del total fueron metástasis, originadas principalmente a partir de adenocarcinomas colorrectales en un 21%, seguido por el carcinoma de células renales y el carcinoma adenoide quístico de cabeza y cuello.

Al evaluar el número de nódulos, un 41% fueron NPS, de los cuales la etiología más frecuente fue el histoplasmosa, el adenocarcinoma invasor y los granulomas por tuberculosis. El 36% de NPD, tuvo un reporte de biopsia positivo por metástasis de adenocarcinoma colorrectal, hamartomas y granulomas; mientras que el restante 23% fueron NPM, con histoplasmosas como primera causa, seguido de carcinoma epidermoide invasor y metástasis de carcinoma renal.

La resección de nódulos pulmonares por VATS ha demostrado ser segura y resolutive para los pacientes, con una tasa de conversión relativamente baja, abarcando un 46% de las biopsias de nódulo pulmonar, 52% de las biopsias en cuña y el 20% de las lobectomías realizadas en total, que al comparar con la literatura, se esperará que aumente la cantidad de procedimientos por mínimamente invasivos para el manejo quirúrgico de los nódulos pulmonares.

La población con reporte de biopsia y reporte formal de TC de tórax, fue de 127 pacientes, de los cuales, se realizó un análisis estadístico de regresión logística, identificando el antecedente previo de neoplasia extrapulmonar, la localización en lóbulo medio y lóbulo inferior izquierdo, el contorno del nódulo lobulado y el reporte de sospecha de malignidad fueron los determinantes de mayor probabilidad de cáncer al

estar presentes, mientras que un nódulo sólido y con calcificaciones presentaba menor probabilidad de cáncer. La heterogeneidad de los reportes de TC debe hacer ver la necesidad de estandarizar la forma de reportar los hallazgos de dicho estudio, de manera que se puedan obtener datos valiosos indiferentemente del radiólogo a cargo.

Al ser el primer estudio en Costa Rica con una población total de más de 200 casos y con un análisis logístico regresivo en la subpoblación de más de 120 casos, la información recopilada sienta un pilar para realizar un modelo de predicción específico para la población costarricense, requiriendo aumentar la población total para mayor significancia, de lo que se plantea la necesidad de un estudio multicéntrico con el resto de hospitales nacionales para confirmar los datos obtenidos.

## 8. Bibliografía

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
2. Base de Datos del Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud en Costa Rica revisado en página web: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/2722-situacion-epidemiologica-del-cancer/file>. Revisada el 22 de abril de 2019.
3. Trejos, ME; Vargas, RM; Torres, G; et al. Boletín Estadístico de Incidencia de Tumores malignos más frecuentes en Costa Rica del año 2013. (2015). MINISTERIO DE SALUD DIRECCIÓN VIGILANCIA DE LA SALUD Unidad de Seguimiento de Indicadores de Salud. P1-11.
4. Trejos, ME; Vargas, RM; Torres, G. Boletín Estadístico de Mortalidad por Tumores malignos más frecuentes en Costa Rica del año 2014. (2015). MINISTERIO DE SALUD DIRECCIÓN VIGILANCIA DE LA SALUD Unidad de Seguimiento de Indicadores de Salud. P1-11.
5. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/), based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
6. Raz, D. J., Zell, J. A., Ou, S. I., Gandara, D. R., Anton-Culver, H., & Jablons, D. M. (2007). Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest*, 132(1), 193-199.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 2.2019 — Agosto 27, 2018. Lung Cancer Screening. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/lung\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf). Revisada el 23 de abril de 2019.
8. Calderón, A; Mairena, J. El Gran Tema: El Cáncer de Pulmón. (2014). Boletín N12. Proyecto Fortalecimiento de la Atención Integral del Cáncer en la Red-CCSS. 1-29.
9. Del Ciello, A., Franchi, P., Contegiacomo, A., Cicchetti, G., Bonomo, L., & Larici, A. R. (2017). Missed lung cancer: when, where, and why?. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 23(2), 118.

10. Baldwin, D. R. (2016). Management of pulmonary nodules according to the 2015 British Thoracic Society guidelines. *POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYNY WEWNĘTRZNEJ*, 126(4), 262-274.
11. Alvarez-Martínez, C. J., Alemán, G. B., Vicente, C. D., Villar, A. F., Hernández, J. R. H., Suárez, A. M... & Gratacós, A. R. (2014). Normativa sobre el manejo del nódulo pulmonar solitario. *Archivos de Bronconeumología*, 50(7), 285-293.
12. Ost, D. E., & Gould, M. K. (2012). Decision making in patients with pulmonary nodules. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 185(4), 363-372.
13. Sánchez, M., Benegas, M., & Vollmer, I. (2018). Management of incidental lung nodules < 8 mm in diameter. *Journal of thoracic disease*, 10(Suppl 22), S2611.
14. Raad, R. A., Suh, J., Harari, S., Naidich, D. P., Shiau, M., & Ko, J. P. (2014). Nodule characterization: subsolid nodules. *Radiologic Clinics*, 52(1), 47-67.
15. Sepúlveda, C., Sepúlveda, A., & Fuentes, E. (2008). Nódulo pulmonar solitario. *Revista chilena de cirugía*, 60(1), 71-78.
16. Cardillo, G., Regal, M., Sera, F., Di Martino, M., Carbone, L., Facciolo, F., & Martelli, M. (2003). Videothoroscopic management of the solitary pulmonary nodule: a single-institution study on 429 cases. *The Annals of thoracic surgery*, 75(5), 1607-1611.
17. Ginsberg, M. S., Griff, S. K., Go, B. D., Yoo, H. H., Schwartz, L. H., & Panicek, D. M. (1999). Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients. *Radiology*, 213(1), 277-282.
18. Gabrielli, M., Muñoz, S., Passalacqua, S., Martinez, G., Plasencio, K., Troncoso, P. & Oettinger, R. (2018). Nódulo pulmonar solitario: Desafío diagnóstico y terapéutico. *Cuadernos de Cirugía*, 21(1), 65-74.
19. Borczuk, A. C. (2008). Benign tumors and tumorlike conditions of the lung. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 132(7), 1133-1148.
20. Banco de imágenes de tomografía computarizada de tórax del servicio de cirugía de tórax del Hospital Dr Rafael Ángel Calderón Guardia. Software ResolutionMD/Horus Hospital Rafael Ángel Calderón. Accesada 23 de junio de 2019
21. Al-Harbi, A., Al-Otaibi, S., Abdulrahman, A., Al-Jahdali, F., Al-Harbi, F., Bamefleh, H., ... & Al-Jahdali, H. (2017). Lung granuloma: A clinicopathologic study of 158 cases. *Annals of thoracic medicine*, 12(4), 278.

22. Mukhopadhyay, S., Farver, C. F., Vaszar, L. T., Dempsey, O. J., Popper, H. H., Mani, H., ... & Iyer, V. K. (2012). Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *Journal of clinical pathology*, 65(1), 51-57.
23. Milito, S. E. Nassar De Marchi, T. Cantarelli Rodrigues, et al. Multiple non-metastatic pulmonary nodules: additional CT findings that may provide the differential diagnosis. Poster C-2544. European Society of Radiologist. ECR 2013.
24. Guimaraes, M. D., Marchiori, E., Meirelles, G. D. S. P., Hochhegger, B., Santana, P. R. P., Gross, J. L., ... & Godoy, M. C. B. (2013). Fungal infection mimicking pulmonary malignancy: clinical and radiological characteristics. *Lung*, 191(6), 655-662.
25. Kunst, H., Mack, D., Kon, O. M., Banerjee, A. K., Chiodini, P., & Grant, A. (2011). Parasitic infections of the lung: a guide for the respiratory physician. *Thorax*, 66(6), 528-536.
26. Martinez, F., Chung, J. H., Digumarthy, S. R., Kanne, J. P., Abbott, G. F., Shepard, J. A. O., ... & Sharma, A. (2011). Common and uncommon manifestations of Wegener granulomatosis at chest CT: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 32(1), 51-69.
27. Li, J., Li, C., & Li, J. (2018). Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: Computed tomography findings and analysis of misdiagnosis. *Experimental and therapeutic medicine*, 16(1), 413-419.
28. Herrero, H. G., Sarasa, M. A., Marco, I. R., & de Eulate Martín-Moro, I. G. (2012). Pulmonary rheumatoid nodules: presentation, methods, diagnosis and progression in reference to 5 cases. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 8(4), 212-215.
29. Yoon, Y. C., Lee, K. S., Kim, T. S., Kim, J., Shim, Y. M., & Han, J. (2002). Intrapulmonary bronchogenic cyst: CT and pathologic findings in five adult patients. *American Journal of Roentgenology*, 179(1), 167-170.
30. Saboo, S. S., Chamarthy, M., Bhalla, S., Park, H., Sutphin, P., Kay, F., ... & Kalva, S. P. (2018). Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 8(3), 325.
31. Ortega, I. H., & González, L. L. (2011). Update thoracic sarcoidosis. *Radiología (English Edition)*, 53(5), 434-448.
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 3.2019 — January 18, 2019 Non-Small Cell Lung Cancer.

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) Revisada el 23 de abril de 2019.

33. Carter, B. W., Lichtenberger III, J. P., Benveniste, M. K., de Groot, P. M., Wu, C. C., Erasmus, J. J., & Truong, M. T. (2018). Revisions to the TNM staging of lung cancer: rationale, significance, and clinical application. *Radiographics*, 38(2), 374-391.
34. Detterbeck, F. C., Boffa, D. J., Kim, A. W., & Tanoue, L. T. (2017). The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest*, 151(1), 193-203.
35. Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H., Beasley, M. B., ... & Geisinger, K. (2015). The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of thoracic oncology*, 10(9), 1243-1260.
36. Abbas, A. K., Fausto, N., Cotran, R. S., Kumar, V., Perkins, J. A., & Robbins, S. L. (2005). *Robbins y Cotran Patología estructural y funcional*. Elsevier. Chapter 15. Lung.
37. Cohen, J. G., Reymond, E., Jankowski, A., Brambilla, E., Arbib, F., Lantuejoul, S., & Ferretti, G. R. (2016). Lung adenocarcinomas: correlation of computed tomography and pathology findings. *Diagnostic and interventional imaging*, 97(10), 955-963.
38. Hutchinson, B. D., Shroff, G. S., Truong, M. T., & Ko, J. P. (2018). Spectrum of Lung Adenocarcinoma. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 40(3): 255-264. doi:10.1053/j.sult.2018.11.009
39. Liao, J. H., Amin, V. B., Kadoch, M. A., Beasley, M. B., & Jacobi, A. H. (2015). Subsolid pulmonary nodules: CT-pathologic correlation using the 2011 IASLC/ATS/ERS classification. *Clinical imaging*, 39(3), 344-351.
40. Caplin, M. E., Baudin, E., Ferolla, P., Filosso, P., Garcia-Yuste, M., Lim, E., & Travis, W. D. (2015). Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Annals of oncology*, 26(8), 1604-1620.
41. Hendifar, A. E., Marchevsky, A. M., & Tuli, R. (2017). Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(3), 425-436.
42. Wolin, E. M. (2017). Advances in the diagnosis and management of well-differentiated and intermediate-differentiated neuroendocrine tumors of the lung. *Chest*, 151(5), 1141-1146.

43. Ramirez, R. A., Chauhan, A., Gimenez, J., Thomas, K. E., Kokodis, I., & Voros, B. A. (2017). Management of pulmonary neuroendocrine tumors. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 1-10.
44. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 1.2019 — April, 2019 Small Cell Lung Cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sclc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf) Revisada el 26 de junio de 2019.
45. Handy J, Bremner R, Crocenzi T, Detterbeck F, Fernando H, Fidas P, Firestone S, Johnstone C, Lanuti M, Little V, Kesler K, Mitchell J, Pass H, Ross H, Varghese T, Expert Consensus Document on Pulmonary Metastasectomy, *The Annals of Thoracic Surgery* (2018).
46. Shroff, G. S., Benveniste, M. F., Carter, B. W., de Groot, P. M., Wu, C. C., Viswanathan, C., ... & Truong, M. T. (2017, December). Imaging of metastases in the chest: mechanisms of spread and potential pitfalls. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* (Vol. 38, No. 6, pp. 594-603). WB Saunders.
47. Caparica, R., Mak, M. P., Rocha, C. H., Velho, P. H. I., Viana, P., Moura, M.R & Feher, O. (2016). Pulmonary nodules in patients with nonpulmonary cancer: not always metastases. *Journal of global oncology*, 2(3), 138-144.
48. Pan, H. D., Zhao, G., An, Q., & Xiao, G. (2018). Pulmonary metastasis in rectal cancer: a retrospective study of clinicopathological characteristics of 404 patients in Chinese cohort. *BMJ open*, 8(2), e019614.
49. Zellweger, M., Abdelnour-Berchtold, E., Krueger, T., Ris, H. B., Perentes, J. Y., & Gonzalez, M. (2018). Surgical treatment of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients: Current practice and results. *Critical reviews in oncology/hematology*, 127, 105-116.
50. Meacci E, Nachira D, Congedo MT, Porziella V, Chiappetta M, Ferretti G, Iaffaldano A, Ciavarella LP, Margaritora S. Lung metastasectomy following kidney tumors: outcomes and prognostic factors from a single-center experience. *J Thorac Dis* 2017;9 (Suppl 12):S1267-S1272
51. Marulli G, Mammana M, Comacchio G, Rea F. Survival and prognostic factors following pulmonary metastasectomy for sarcoma. *J Thorac Dis* 2017;9 (Suppl 12):S1305-S1315.
52. Green, R., King, M., Reid, H., Murchison, J. T., Evans, A., & Nixon, I. J. (2017). Management of pulmonary nodules in head and neck cancer patients—Our experience and interpretation of the British Thoracic Society Guidelines. *the surgeon*, 15(4), 227-230

53. Matsuura, K., Itamoto, T., Noma, M., Ohara, M., Akimoto, E., Nishisaka, T., ... & Okada, M. (2018). Significance of lung biopsy for the definitive diagnosis of lung nodules in breast cancer patients. *Molecular and clinical oncology*, 8(2), 250-256.
54. Qiu, M. Z., Shi, S. M., Chen, Z. H., Yu, H. E., Sheng, H., Jin, Y., ... & Zhou, Z. W. (2018). Frequency and clinicopathological features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: A SEER-based study. *Cancer medicine*, 7(8), 3662-3672.
55. Aurello, P., Giulitti, D., Campanella, L., D'Angelo, F., & Ramacciato, G. (2016). Pulmonary metastases from gastric cancer: Is there any indication for lung metastasectomy? A systematic review. *Medical oncology*, 33(1), 9.
56. Kim, H., Kim, H. I., Kim, S. W., Jung, J., Jeon, M. J., Kim, W. G., ... & Cho, Y. Y. (2018). Prognosis of differentiated thyroid carcinoma with initial distant metastasis: a multicenter study in Korea. *Endocrinology and Metabolism*, 33(2), 287-295.
57. Yang, J., Liang, M., Jia, Y., Wang, L., Lin, L., Geng, J., ... & Zheng, R. (2017). Therapeutic response and long-term outcome of differentiated thyroid cancer with pulmonary metastases treated by radioiodine therapy. *Oncotarget*, 8(54), 92715.
58. Xu, C., Hao, K., Song, Y., Yu, L., Hou, Z., & Zhan, P. (2013). Early diagnosis of solitary pulmonary nodules. *Journal of thoracic disease*, 5(6), 830.
59. MacMahon, H., Naidich, D. P., Goo, J. M., Lee, K. S., Leung, A. N., Mayo, J. R., ... & Rubin, G. D. (2017). Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology*, 284(1), 228-243.
60. Jin, S., Zhang, B., Zhang, L., Li, S., Li, S., & Li, P. (2018). Lung nodules assessment in ultra-low-dose CT with iterative reconstruction compared to conventional dose CT. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 8(5), 480.
61. Wang, Y. X. J., Gong, J. S., Suzuki, K., & Morcos, S. K. (2014). Evidence based imaging strategies for solitary pulmonary nodule. *Journal of thoracic disease*, 6(7), 872.
62. Lohrmann, C., & Weber, W. A. (2014). What is the clinical value of PET/CT in the diagnosis of pulmonary nodules?. *Zentralblatt für Chirurgie-Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-und Gefäßchirurgie*, 139(01), 108-113.

63. Li, W., Pang, H., Liu, Q., & Zhou, J. (2015). The role of 18F-FDG PET or 18F-FDG-PET/CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *European Journal of Radiology*, 84(10), 2032-2037.
64. Leide-Svegborn S. Radiation exposure of patients and personnel from a PET/CT procedure with 18F-FDG. *Radiat Prot Dosimetry* 2010; 139: 208–213.
65. Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis. *Jama* 2014;312(12):1227-36.
66. Zhou, Z., Zhan, P., Jin, J., Liu, Y., Li, Q., Ma, C., ... & Song, Y. (2017). The imaging of small pulmonary nodules. *Translational lung cancer research*, 6(1), 62.
67. Wang, W., Yu, L., Wang, Y., Zhang, Q., Chi, C., Zhan, P., & Xu, C. (2018). Radial EBUS versus CT-guided needle biopsy for evaluation of solitary pulmonary nodules. *Oncotarget*, 9(19), 15122.
68. Callister, M. E., & Baldwin, D. R. (2016). How should pulmonary nodules be optimally investigated and managed?. *Lung Cancer*, 91, 48-55.
69. Hossain, R., Wu, C. C., de Groot, P. M., Carter, B. W., Gilman, M. D., & Abbott, G. F. (2018). Missed Lung Cancer. *Radiologic Clinics of North America*, 56(3), 365–375. doi:10.1016/j.rcl.2018.01.004
70. Alpert, J. B., & Ko, J. P. (2018). Management of incidental lung nodules: current strategy and rationale. *Radiologic Clinics*, 56(3), 339-351.
71. Mazzone, P. J., & Stoller, J. K. (2002, July). The pulmonologist's perspective regarding the solitary pulmonary nodule. In *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* (Vol. 14, No. 3, pp. 250-260). WB Saunders.
72. Murrmann, G. B., van Vollenhoven, F. H., & Moodley, L. (2014). Approach to a solid solitary pulmonary nodule in two different settings—"Common is common, rare is rare". *Journal of thoracic disease*, 6(3), 237.
73. Snoeckx, A., Reyntiens, P., Desbuquoit, D., Spinhoven, M. J., Van Schil, P. E., van Meerbeeck, J. P., & Parizel, P. M. (2018). Evaluation of the solitary pulmonary nodule: size matters, but do not ignore the power of morphology. *Insights into imaging*, 9(1), 73.
74. Patel, V. K., Naik, S. K., Naidich, D. P., Travis, W. D., Weingarten, J. A., Lazzaro, R., ... & Raof, S. (2013). A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest*, 143(3), 825-839.

75. Álvarez, E. A., & Martín, L. M. C. Evaluación radiológica del nódulo pulmonar solitario. *Medicina respiratoria* (2011), 4(2): 27-37.
76. Raad, R. A., Suh, J., Harari, S., Naidich, D. P., Shiau, M., & Ko, J. P. (2014). Nodule characterization: subsolid nodules. *Radiologic Clinics*, 52(1), 47-67.
77. Parkar, A. P., & Kandiah, P. (2016). Differential diagnosis of cavitory lung lesions. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, 100(1).
78. Qiang, J. W., Zhou, K. R., Lu, G., Wang, Q., Ye, X. G., Xu, S. T., & Tan, L. J. (2004). The relationship between solitary pulmonary nodules and bronchi: multi-slice CT–pathological correlation. *Clinical radiology*, 59(12), 1121-1127.
79. Li, J., Xia, T., Xinguan Yang, X. D., Liang, J., Zhong, N., & Guan, Y. (2018). Malignant solitary pulmonary nodules: assessment of mass growth rate and doubling time at follow-up CT. *Journal of thoracic disease*, 10(Suppl 7), S797.
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. Ko, J. P., & Azour, L. (2018, June). Management of incidental lung nodules. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* (Vol. 39, No. 3, pp. 249-259). WB Saunders.
82. Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. Área Desarrollo Institucional. Proceso de Investigación. Consumo de drogas en Costa Rica. Encuesta Nacional 2010: Tabaco. San José, CR. : IAFA, 2012
83. Godoy, M. C., Odisio, E. G., Truong, M. T., de Groot, P. M., Shroff, G. S., & Erasmus, J. J. (2018). Pulmonary Nodule Management in Lung Cancer Screening: A Pictorial Review of Lung-RADS Version 1.0. *Radiologic Clinics*, 56(3), 353-363.
84. Hsu, H. T., Tang, E. K., Wu, M. T., Wu, C. C., Liang, C. H., Chen, C. S., ... & Huang, Y. L. (2018). Modified Lung-RADS Improves Performance of Screening LDCT in a Population with High Prevalence of Non–smoking-related Lung Cancer. *Academic radiology*, 25(10), 1240-1251.
85. Callister, M. E. J., Baldwin, D. R., Akram, A. R., Barnard, S., Cane, P., Draffan, J., ... & Prokop, M. (2015). British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules: accredited by NICE. *Thorax*, 70(Suppl 2), ii1-ii54.

86. Patel, V. K., Naik, S. K., Naidich, D. P., Travis, W. D., Weingarten, J. A., Lazzaro, R., ... & Raoof, S. (2013). A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm. *Chest*, 143(3), 840-846.
87. Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part II. Application. *Radiology* 1993;186:415–22.
88. Lung nodule risk calculator. NPS-BIMC (Bayesian Inference Malignancy Calculator) tomado de calculadora en línea en página web [https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1007%2Fs00330-014-3396-2/MediaObjects/330\\_2014\\_3396\\_MOESM1\\_ESM.html](https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1007%2Fs00330-014-3396-2/MediaObjects/330_2014_3396_MOESM1_ESM.html). Revisado el 30 de junio de 2019.
89. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med*. 1997 Apr 28;157(8):849-55.
90. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med*. 2013 Sep 5;369(10):910.
91. Gould, M. K., Donington, J., Lynch, W. R., Mazzone, P. J., Midthun, D. E., Naidich, D. P., & Wiener, R. S. (2013). Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer?: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5), e93S-e120S.
92. Bai, C., Choi, C. M., Chu, C. M., Anantham, D., Ho, J. C. M., Khan, A. Z., ... & Yim, A. (2016). Evaluation of pulmonary nodules: clinical practice consensus guidelines for Asia. *Chest*, 150(4), 877-893.
93. Chen, D., Dai, C., Kadeer, X., Mao, R., Chen, Y., & Chen, C. (2018). New horizons in surgical treatment of ground-glass nodules of the lung: experience and controversies. *Therapeutics and clinical risk management*, 14, 203.
94. Jiang, L., & He, J. (2018). Recent developments in minimally invasive surgery for biopsy of small pulmonary nodules. *Journal of thoracic disease*, 10(Suppl 7), S905.
95. Kidane, B., & Yasufuku, K. (2016). Advances in image-guided thoracic surgery. *Thoracic surgery clinics*, 26(2), 129-138.
96. Chen, S., Zhou, J., Zhang, J., Hu, H., Luo, X., Zhang, Y., & Chen, H. (2011). Video-assisted thoracoscopic solitary pulmonary nodule resection after CT-

guided hookwire localization: 43 cases report and literature review. *Surgical endoscopy*, 25(6), 1723-1729.

97. Gonzalez-Rivas, D., Guido-Guerrero, W., & Bolaños-Cubillo, A. (2018). Minimally invasive thoracic surgery in lung cancer: respecting oncologic principles is the key. *Annals of translational medicine*, 6(Suppl 2).
98. Chow, S. C., & Ng, C. S. (2016). Recent developments in video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary nodule management. *Journal of thoracic disease*, 8(Suppl 6), S509.
99. Boffa DJ, Kosinski AS, Furnary AP, et al. Minimally Invasive Lung Cancer Surgery Performed by Thoracic Surgeons as Effective as Thoracotomy. *J Clin Oncol* 2018;36:2378-85.
100. Suzuki, K. (2017). Whack-a-mole strategy for multifocal ground glass opacities of the lung. *Journal of thoracic disease*, 9(Suppl 3), S201.
101. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non- small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615-22; discussion 622-3.
102. Petrella, F., Diotti, C., Rimessi, A., & Spaggiari, L. (2017). Pulmonary metastasectomy: an overview. *Journal of thoracic disease*, 9(Suppl 12), S1291.
103. Numan, R. C., Baas, P., Klomp, H. M., & Wouters, M. W. (2016). Optimal surgical management of pulmonary metastases: VATS versus thoracotomy. *Respirology*, 21(1), 188-190.
104. Fang, R., Yang, Y., Han, H., Fu, X., Dong, L., Xie, B., & Wang, J. (2018). Analysis of risk factors for stage I lung adenocarcinoma using low-dose high-resolution computed tomography. *Oncology letters*, 16(2), 2483-2489.
105. Tseng, F. Y., Marlene, J. C., & Robert, R. V. (2009). Causas más frecuentes de nódulo pulmonar solitario y su relación con el cáncer de pulmón. *Acta Médica Costarricense ISSN 0001-6012*, 48(2).
106. Mainieri JA. (1998) S13 Nódulo pulmonar solitario. *Acta Médica Costarricense ISSN 0001 6002*, 40(4).
107. Eisenberg, R. L., Bankier, A. A., & Boiselle, P. M. (2010). Compliance with Fleischner Society guidelines for management of small lung nodules: a survey of 834 radiologists. *Radiology*, 255(1), 218-224.

108. Shi, C. Z., Zhao, Q., Luo, L. P., & He, J. X. (2014). Size of solitary pulmonary nodule was the risk factor of malignancy. *Journal of thoracic disease*, 6(6), 668.
109. Clinton Hidalgo, C. (2015). Propuesta de una guía técnica para la evaluación y el manejo del nódulo pulmonar solitario en función de las características radiológicas obtenidas por tomografía computarizada.