

# CÁNCER PULMONAR: PREVENCIÓN Y PESQUISA PRECOZ

## LUNG CANCER. SCREENING AND PREVENTION

DR. RODRIGO GIL D., DR. MATÍAS FLORENZANO V, DR. CRISTIÁN IBARRA D, DR. FRANZ BAEHR M, DR. JOSÉ ANTONIO DEL SOLAR H, DR. MARÍA TERESA PARADA C, DR. JUAN CARLOS RODRÍGUEZ D. (1)

1. CENTRO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS; DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, CLÍNICA LAS CONDES.

Email:rgil@clc.cl

### RESUMEN

*El cáncer pulmonar es el más mortal de todos los cánceres. Debido a que la gran mayoría de los cánceres pulmonares son causados por el hábito de fumar, su erradicación es la mejor estrategia de prevención primaria. El diagnóstico del cáncer pulmonar en etapas tempranas mejora significativamente su pronóstico, por lo que ésta es la mejor estrategia de prevención secundaria. Recientemente se ha reportado que un programa de pesquisa de cáncer pulmonar con escáner de tórax (TAC) reduce la mortalidad por cáncer. El objetivo de esta revisión es, en primer lugar, apelar a la evidencia en cuanto al rendimiento de los programas de pesquisa de cáncer pulmonar en poblaciones de alto riesgo, y en segundo lugar, analizar las distintas estrategias que tiene un médico cuando se enfrenta a un paciente a quien se le ha encontrado incidentalmente un nódulo pulmonar.*

*Palabras clave: Pesquisa de cáncer pulmonar, tabaquismo.*

### SUMMARY

*Lung cancer is a deadly disease. Since this cancer is closely related to tobacco smoke, the best way to avoid this disease is smoking prevention. Unfortunately smoking is a worldwide epidemic and in Chile its prevalence is not decreasing. The second best strategy is an early detection. For the first time there is a report showing that screening with the use of low-dose CT reduces mortality from lung cancer. The prognosis is much better in early stages. The purpose of this publication is to review the evidence about screening of lung cancer, and to analyze the different strategies to deal, in the general practice, with a finding of a lung nodule.*

*Key words: Lung cancer screening, tobacco.*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer pulmonar es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres en EE.UU., aunque no es el cáncer más frecuente. Esta discordancia se debe, en parte, a que entre el 75 a 80% de los cánceres pulmonares son diagnosticados en etapas tardías de la enfermedad (1). En el mismo país, entre los años 1979 y 1998 la mortalidad por cáncer pulmonar en hombres disminuyó en 11,8%, mientras que en mujeres aumentó en 63,3%, probablemente por los cambios en el hábito tabáquico. En los países en desarrollo la mortalidad por cáncer pulmonar va en aumento, en Chile por ejemplo, entre 1989 y 1999, ha aumentado en 57% en mujeres y 26% en hombres, siendo actualmente, la segunda causa de muerte de todos los cánceres (2).

## PREVENCIÓN DEL CÁNCER PULMONAR

**Prevención primaria:** como el tabaquismo es un hábito adquirido y es la causa del cáncer pulmonar en el 90% de los casos, la suspensión del hábito de fumar prácticamente eliminaría este tipo de cáncer, además de otras enfermedades de alta prevalencia y morbi mortalidad como las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Ésta es sin duda la mejor estrategia de prevención del cáncer pulmonar.

En EE.UU. la prevalencia de tabaquismo ha disminuido en hombres y mujeres entre 1975 y 2006 (3). Sin embargo, en Chile la prevalencia sigue siendo muy alta y no muestra declinación. El consumo diario se mantiene alrededor de 30% entre 2006 y 2008 (4). Además, como el riesgo de cáncer se mantiene alto varios años después de dejar de fumar (5), esta estrategia va a tener un importante tiempo de latencia en nuestro país hasta que se tomen medidas efectivas para lograr un aumento significativo de las tasas de cese.

**Prevención secundaria:** la sobrevida del cáncer pulmonar depende de la etapa en que se diagnostique, desde 60% de sobrevida a 5 años en etapa I, hasta menos de 5% en etapa IV. Varias características del cáncer pulmonar sugieren que la pesquisa precoz podría ser efectiva: alta mortalidad, alta prevalencia, factores de riesgo conocidos, fase pre clínica prolongada y que el tratamiento es más efectivo en etapas precoces que en etapas tardías.

Hasta hace algunos años se asumía que cualquier nódulo pulmonar no calcificado era potencialmente canceroso y que para descartar esa probabilidad había que constatar que éste no creciera en dos años mediante un estrecho seguimiento radiológico (6). Esta conducta se basaba en que un alto porcentaje de los nódulos pulmonares detectados por radiografía de tórax demostraban ser cánceres. La mayoría de estos nódulos tenían un diámetro entre 1 y 3 cm. Desde la introducción de la TAC de tórax, especialmente los modelos con detectores múltiples, se ha hecho muy común detectar nódulos, especialmente menores a 5 mm. Sin embargo, la gran mayoría de estos nódulos son benignos, como se demuestra en varios estudios de pesquisa de cáncer pulmonar con TAC de tórax (7).

La mayoría de las guías que recomiendan conductas sobre nódulos pulmonares provienen de estudios de pesquisa precoz de cáncer pulmonar, las que no pueden aplicarse literalmente a pacientes con un hallazgo incidental de un nódulo pulmonar.

## PESQUISA PRECOZ DE CÁNCER PULMONAR

Los datos del USA Surveillance Epidemiology and End Results Registry mostraron que en ausencia de campañas de pesquisa, solo 16% de los casos de cáncer pulmonar en la población general fueron detectados en estadios I y II (8).

Desde 1960 se han hecho estudios de diagnóstico precoz de cáncer pulmonar. Los primeros utilizaron radiografía de tórax y citología de expectoración. Se detectaron más cánceres en etapas precoces (proporción en estadio I y II = 30-45%), pero la mortalidad por cáncer no mejoró en los grupos de pesquisa comparados con los grupos de control. Un metanálisis que incluye 5 de los estudios previos tampoco encontró beneficio en hacer pesquisa de cáncer en población de riesgo.

En los estudios iniciales de pesquisa con TAC de tórax de baja dosis, la proporción de enfermedades detectadas en estadio I fue de 50-85%.

Al momento de escribir esta revisión se publica el estudio NLT5 (9) (The National Lung Screening Trial Research Team). Se estudian 53.454 personas con alto riesgo de cáncer pulmonar que se dividen aleatoriamente en dos grupos, 26.722 se someten a seguimiento anual por 3 años con TAC de tórax de baja dosis y 26.732 a radiografía de tórax. El estudio se detuvo antes del tiempo planificado ya que se demostró que el grupo seguido con TAC tenía una disminución de mortalidad de 20% (IC 95% 6,8 a 26,7;  $p=0,004$ ) en relación al grupo control. Este es el primer estudio de pesquisa de cáncer pulmonar que demuestra una reducción de mortalidad. Sin embargo antes de iniciar un programa de pesquisa de cáncer que intente replicar estos resultados, hay que considerar los siguientes puntos:

1. Como era de esperar se encontraron muchos pacientes con nódulos pulmonares sospechosos de cáncer (39%), los que en su gran mayoría (96%) fueron falsos positivos. Sin embargo el estudio de ellos se hizo con un porcentaje bajo de procedimientos invasivos y de complicaciones (1,4%).
2. Es probable que el éxito de este programa se deba en gran parte a que la mortalidad asociada a la cirugía de resección fue muy baja, 1% comparada con un 4% en la población general de EE.UU.
3. Los dos puntos anteriores se pueden explicar por el cumplimiento estricto del protocolo diagnóstico, y que se realiza en centros de excelencia en el diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar en EE.UU.
4. Falta por hacer una evaluación económica, que permita analizar la relación costo beneficio de esta estrategia para reducir las muertes por cáncer pulmonar.

El estudio DANTE (10) en Italia está siguiendo a 2.811 fumadores por 10 años, haciendo TAC de tórax de baja dosis y comparando con control médico habitual. Los resultados preliminares a 3 años no muestran beneficio del grupo experimental en relación al control.

El estudio NELSON, en Holanda y Bélgica está siguiendo a 7.557 fumadores o ex fumadores por 10 años comparando TAC de tórax contra seguimiento sin TAC. Este estudio evalúa los nódulos de acuerdo a su volumen. Se publicaron resultados parciales que muestran que utilizando este algoritmo la sensibilidad de la pesquisa fue de 94,6%, y el valor predictivo negativo 99,9% (11).

El Danish Lung Cancer Screening Trial (12) está siguiendo a 4.104 fumadores o ex-fumadores con TAC de tórax de baja dosis o sin TAC. El efecto de este sistema de pesquisa en los hábitos de tabaquismo 1 año después, reflejaron una tasa de cese de 11,9% en el grupo de TAC y 11,8% en el grupo control. Las tasas de cese fueron mayores y las recaídas menores en los sujetos con hallazgos anormales en los TAC basales y que requirieron control a los 3 meses (13).

En enero de 2008 el Centro de Enfermedades Respiratorias y Cirugía de Tórax, en conjunto con la Unidad de Medicina Preventiva, de Clínica Las Condes, comenzaron a ofrecer un chequeo respiratorio para fumadores y ex fumadores  $\geq 40$  años. Este examen tiene por objeto detectar EPOC, cáncer pulmonar y bronquiolitis respiratoria en fumadores y ex fumadores aparentemente sanos, de acuerdo a una pauta diagnóstica previamente definida por neumólogos, radiólogos, y cirujanos de tórax (14).

El examen consiste en una espirometría con broncodilatador, una prueba difusión pulmonar de gases, una TAC de tórax y una evaluación posterior por médico neumólogo. Hasta ahora se han evaluado 210 personas, edad mediana 55 años (rango 40 a 83), fumadores de mediana de 33 paquetes año (rango 5 a 96), fumadores activos 80%, ex fumadores 20%. La espirometría es normal en 87% según criterio GOLD (VEF1/CVF <70%), y 80% según criterio de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (SER, percentil 95%). Sin embargo la TAC mostró enfisema en 46%, siendo este leve en 71% y bronquiolitis respiratoria en 19%.

De 146 pacientes con seguimiento 68% tenían al menos un nódulo pulmonar en el TAC de tórax, de los cuales el 13% eran mayores de 5 mm. A 4 de esos pacientes se le diagnosticó cáncer, lo que significa una prevalencia de cáncer de 2,7% (4 de 146). A otros 2 pacientes se les diagnosticó cáncer durante el seguimiento. 4 de los 6 pacientes tenían lesiones en etapas precoces (1 hiperplasia adenomatosa atípica y 3 cánceres de células no pequeñas en etapa 1 A).

Otra experiencia chilena es la publicada el año 2009 por Canals y colaboradores quienes realizan TAC a 239 voluntarios, fumadores, mayores de 38 años, reportando nódulos pulmonares en 21% de los

hombres y 25% de las mujeres, de los cuales 7 en hombres y 10 en mujeres tendrían indicación de biopsia por su tamaño (15).

### **Daños potenciales de un programa de pesquisa de cáncer pulmonar.**

Aunque la pesquisa tiene el beneficio potencial de reducir la morbilidad y mortalidad por cáncer pulmonar también tiene alto costo y los siguientes daños potenciales:

1. Morbilidad y mortalidad asociada a procedimientos diagnósticos en un nódulo pulmonar que resulta ser benigno.
2. Riesgo de cánceres asociados a radiación derivada de las TAC. Ansiedad derivada de seguimiento de nódulos pulmonares por varios años.
3. Riesgo de resultados falsos negativos, en que se concluye que no hay cáncer pulmonar cuando en realidad lo hay.

Los estudios de pesquisa tiene que realizarse dentro de un programa que cumpla con una metodología estructurada y en el que participen en forma coordinada los neumólogos, cirujanos de tórax, radiólogos, oncólogos, internistas y patólogos, como el que está en curso actualmente en Clínica Las Condes.

### **NÓDULOS PULMONARES**

Un nódulo pulmonar solitario se define como una opacidad esférica que mide menos de 3 cm y está rodeado completamente de pulmón o adyacente a una superficie pleural. Sobre los 3 cm se denomina masa pulmonar, y debe ser manejada como una lesión con una alta probabilidad de ser maligna (16).

Los nódulos pulmonares se clasifican radiológicamente como sólidos y sub sólidos. Los primeros se caracterizan por que no permiten ver el parénquima pulmonar a través de ellos. Los segundos si permiten verlo. Los analizaremos en forma separada.

#### **Nódulos sólidos**

En estudios de pesquisa en personas fumadoras, la prevalencia de nódulos en TAC de baja dosis alcanza el 50%, de éstos, solamente entre el 2 al 13% terminan siendo malignos (17). La probabilidad de malignidad aumenta con el tamaño, existiendo marcada diferencia en el riesgo si el nódulo es <1 cm, entre 1 y 2 cm y > 2 cm.

Las causas de nódulos pulmonares benignos más frecuentes son los granulomas antiguos, infecciones granulomatosas activas (tuberculosis, aspergilosis, histoplasmosis y otras micosis endémicas etc.) y hamartomas. Sus características se resumen en la Tabla 1. Causas más raras incluyen fibrosis focal inespecífica, abscesos, neumonías redondas, atelectasias redondas, quistes broncogénicos, residuos de infartos pulmonares, hemorragias focales, hemangiomas y malformaciones arterio venosas.

**TABLA 1. CRITERIOS RADIOLÓGICOS SUGERENTES DE BENIGNIDAD DE NÓDULO PULMONAR (23)**

<b>TAMAÑO</b>	< 5 mm
<b>BORDES</b>	Lisos
<b>DENSIDAD</b>	Denso, sólido
<b>CALCIFICACIÓN</b>	Concéntrica, central, como palomita de maíz u homogénea
<b>TIEMPO DE DOBLAJE</b>	Menos de un mes o más de 1 año

Entre las causas malignas de nódulos pulmonares, la más frecuente es el adenocarcinoma pulmonar, luego el carcinoma de células escamosas, las metástasis solitarias, el cáncer de células pequeñas y el carcinoma bronquiolo alveolar. Mucho menos frecuentes son el carcinoma de células grandes, el tumor carcinoide y los linfomas intra pulmonares.

Antes de solicitar exámenes complementarios al pesquisar un nódulo pulmonar, es necesario determinar la probabilidad de que este sea maligno (probabilidad previa al examen). Existen varios modelos cuantitativos que usan el sistema de Bayes (18) o modelos de regresión logística multivariada (19, 20). Estos modelos han sido validados (21) y se pueden aplicar mediante ecuaciones, sin embargo no se utilizan frecuentemente en la práctica médica.

Una forma más descriptiva de análisis de un nódulo pulmonar se puede ver en la tabla 2. (22)

Cuando se analiza un nódulo pulmonar, es fundamental comparar con imágenes previas. En términos generales, sin un nódulo no crece no es cáncer. Para ser más específico, habría que estimar la tasa de crecimiento, en términos del tiempo de doblaje del volumen del nódulo. Un doblaje de volumen de una esfera corresponde a un aumento de alrededor de 26% de su diámetro. Los nódulos malignos tienen habitualmente un tiempo de doblaje entre 20 y 300 días, sin embargo, la mayoría se dobla en <100 días. Considerando estas cifras se acepta que si un nódulo sólido, no crece más de un 30% en un plazo de 2 años no es cáncer y se puede suspender su seguimiento radiológico. Por la misma razón, si un nódulo sólido crece más de un 30% en menos de 1 mes, la probabilidad de que sea cáncer también es muy baja. Este análisis es más complicado de hacer en nódulos pequeños, por ejemplo un nódulo que inicialmente mide 4 mm al doblar su tamaño medirá 5 mm, lo que es muy difícil de medir con exactitud. En el caso de opacidades en vidrio esmerilado, el control debe prolongarse más allá de 2 años, como se analiza posteriormente.

Si se diagnostica un nódulo pulmonar en una radiografía de tórax, su estudio se debe complementar con una TAC de tórax, excepto en los casos en que el nódulo se ha mantenido sin cambios de tamaño por varios años, ya que el TAC entrega información más específica de su ubicación, densidad, bordes y relación con otras estructuras. Además, muestra el mediastino, el resto del parénquima y el abdomen superior.

En el TAC se pueden analizar detalladamente algunas características sugerentes de malignidad de un nódulo, como los bordes espiculados, la convergencia vascular al nódulo, (que sugiere invasión vascular y/o linfática), un bronquio dilatado que lleva al nódulo, y la presencia de una cavitación, especialmente con pared gruesa e irregular en la cara interna. Los hamartomas generalmente son pequeños (< 20 mm), de bordes lisos y con densidad grasa menor a 25 unidades Hounsfield (UH).

**TABLA 2. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER EN PACIENTES CON UN NÓDULO PULMONAR**

VARIABLE	RIESGO DE CÁNCER EN PACIENTE CON NÓDULO PULMONAR		
	Bajo	Medio	Alto
<b>Diámetro del nódulo (cm)</b>	<1,5	1,5 a 2,2	≥2,3
<b>Edad (años)</b>	<45	45 a 60	>60
<b>¿Fuma?</b>	No, nunca	≤20 paquetes año	>20 paquetes año
<b>¿Dejó de fumar?</b>	Sí, hace ≥ 7 años	Sí, hace < 7 años	No
<b>Bordes del nódulo</b>	Lisos	Lobulados	Espiculados

Otra característica que ayuda en el diagnóstico diferencial de un nódulo pulmonar es su comportamiento con la inyección de medio de contraste. El aumento de su densidad con el contraste hace más probable que sea neoplásico. Sin embargo este hallazgo no es muy específico. Por el contrario, la ausencia de ganancia con contraste es altamente sugerente de patología benigna (24).

El riesgo de la radiación emanada en una TAC única es bajo. Sin embargo, la radiación acumulativa de estudios seriados puede ser significativa. Por esto surge la necesidad de establecer algoritmos formales, con la menor cantidad de TAC posibles y definiendo aquellos TAC que se pueden realizar con baja dosis (25).

Uno de los estudios más modernos que se utiliza en el análisis de un nódulo pulmonar es la tomografía con emisión de positrones (PET) con F-18 fluorodeoxiglucosa. El rendimiento diagnóstico del PET para caracterizar nódulos, muestra una sensibilidad entre 80 y 100%, y una especificidad entre 40 y 100%. (16) La sensibilidad disminuye mucho cuando los nódulos miden menos de 8 mm. También se pueden dar falsos negativos en PET en carcinoma bronquiolo alveolar, en tumores carcinoides y en adeno carcinomas mucinoso. Los falsos positivos se ven en patologías infecciosas como tuberculosis, neumonías bacterianas, por hongos o por parásitos y en patologías inflamatorias como nódulos reumatoides, neumonía en organización o sarcoidosis.

El escenario más costo-efectivo para la indicación de PET en nódulos pulmonares es cuando hay una probabilidad pre prueba de malignidad baja a moderada y la TAC es indeterminada (26).

Un paso intermedio entre el estudio de imágenes y la resección quirúrgica, es el intento de obtener histología por métodos menos invasivos. Uno de estos métodos es la biopsia con aguja guiada por TAC que cuando es positiva tiene una alta especificidad (84%) en lesiones entre 2 y 4 cm (27). Sin embargo, hasta un 40% de las biopsias no hacen diagnóstico (28). La biopsia trans bronquial por fibrobroncoscopia en nódulos periféricos tiene un rol limitado. Nuevas técnicas de mapeo y navegación, como la electromagnética abren nuevas alternativas de estudio (29).

La resección quirúrgica permite un diagnóstico definitivo y debe llegarse a ella cuando todo el proceso diagnóstico no permite descartar la incertidumbre de malignidad. La decisión de cirugía debe siempre sopesar el riesgo de ser sometido a ella. La cirugía toracoscópica video-asistida, con anatomía patológica intraoperatoria, se ha convertido en la técnica preferida para la resección diagnóstica de nódulos pulmonares periféricos (sensibilidad y especificidad cercana al 100% y menos de 1% de complicaciones en manos entrenadas) (30).

Debido a que más del 50% de las TAC de tórax realizadas en fumadores encuentran nódulos pulmonares es necesario restringir los criterios de seguimiento y de procedimientos de ellos.

#### Recomendaciones de manejo de nódulos pulmonares sólidos

Existen numerosos esquemas diagnósticos frente al hallazgo de nódulos pulmonares. Sin embargo, hasta ahora ninguno tiene un sustento suficientemente sólido como para ser tomado como una norma. El siguiente es el esquema sugerido por la Fleischner Society (31). Estas recomendaciones se refieren al hallazgo incidental de nódulos, esto es un estudio radiológico que no está motivado por síntomas del paciente.

**1. Nódulos  $\leq$  a 4 mm:** el hallazgo incidental de nódulos sólidos no calcificados  $\leq$  a 4 mm en pacientes de bajo riesgo de cáncer (no fumadores y sin otro factor de riesgo) no requiere seguimiento. Por otra parte el hallazgo de estos mismos nódulos en fumadores o con otros factores de riesgo (alto riesgo) debieran controlarse en 12 meses y si no hay crecimiento no es necesario seguirlos. Esta recomendación se basa en que en el estudio pionero de pesquisa de cáncer pulmonar con TAC de tórax no se detectó ningún cáncer en el seguimiento de este tipo de nódulos de 378 pacientes fumadores, considerados de alto riesgo de cáncer pulmonar. (7)

**2. Nódulos  $>4$  y  $<6$  mm:** en población de bajo riesgo se recomienda hacer un control de TAC en 12 meses, y si no hay cambio, no volver a controlar. En población de alto riesgo, control de un primer TAC entre 6 y 12 meses, y si no hay crecimiento un segundo TAC entre los 18 y 24 meses. Si persiste sin crecer no hacer más controles. Si hay crecimiento en cualquiera de los controles se requiere biopsia.

**3. Nódulos  $>6$  y hasta 8 mm:** en pacientes de bajo riesgo se recomienda hacer un primer control de TAC entre 6 y 12 meses, y si no hay crecimiento un segundo TAC entre los 18 y 24 meses. Si persisten sin crecer no hacer más controles. Si hay crecimiento en cualquiera de los controles se requiere biopsia.

En pacientes de alto riesgo, hacer un primer control de TAC entre 3 y 6 meses, luego un segundo TAC entre los 9 a 12 meses y un tercero a los 24 meses si no ha habido cambios. Si hay crecimiento en cualquiera de los controles se requiere biopsia.

**4. Nódulos mayores de 8 mm:** pacientes de bajo y de alto riesgo: Controles con TAC a los 3, 9 y 24 meses. Si hay crecimiento en cualquiera de los controles se requiere biopsia. Esta conducta se basa en que entre los nódulos mayores de 8 mm hay un 10 a 20% de cánceres (31).

En este tipo de nódulos es posible utilizar, además de biopsia, otros métodos diagnósticos, como el uso de TAC con contraste dinámico y PET/CT integrado. La elección de alguno de ellos depende de la disponibilidad de esos equipos y de la experiencia de los grupos de trabajo.

Una forma más sencilla (32) de enfrentar el hallazgo de nódulos pulmonares, basada en los resultados hasta ahora publicados de estudios de pesquisa es:

**1. Nódulos < 10 mm:** seguimiento con TAC de tórax con alguno de los esquemas previamente mencionados.

**2. Nódulo  $\geq$  10 mm o con morfología muy sospechosa de cáncer:** biopsia con aguja, FBC o cirugía.

### Nódulos sub sólidos

Los nódulos sub sólidos se dividen en nódulos en **vidrio esmerilado** y **nódulos mixtos**. Los primeros permiten ver a través de ellos completamente las estructuras del parénquima pulmonar como vasos, bronquios y líneas septales, los segundos son una mezcla de nódulo sólido y en vidrio esmerilado. (33)

Se justifica analizar a los nódulos sub sólidos en forma separada de los sólidos porque tienen una epidemiología y pronóstico distintos.

Aunque los nódulos sólidos son el tipo de lesión más frecuentemente descrita, es menos probable que sean malignas, en comparación con los nódulos sub sólidos (32).

Los nódulos sub sólidos pueden ser malignos o benignos. Entre los primeros están;

- (1) la hiperplasia adenomatosa atípica (HAA), una lesión considerada pre maligna, cuyo tiempo de doblaje de volumen es de  $988 \pm 470$  días,
- (2) el carcinoma bronquiolo alveolar (CBA) de crecimiento lento, con un tiempo de doblaje de volumen de  $567 \pm 168$  días, menos asociado a tabaquismo que los otros cánceres de pulmón, con mayor incidencia en mujeres jóvenes, asociado a zonas de fibrosis pulmonar, multi focal y que responde a tratamiento con inhibidores de tirosina kinasa y
- (3) el adeno carcinoma mixto, más agresivo, con un tiempo de doblaje de  $384 \pm 212$  días.

A pesar de sus diferencias, los nódulos sub sólidos malignos tienen un mejor pronóstico que los nódulos sólidos malignos. Por ejemplo el tiempo de doblaje de un carcinoma escamoso periférico es  $122 \pm 68$  días, mucho menor que los sub sólidos descritos.

Entre los nódulos sub sólidos benignos están la neumonía en organización, la fibrosis focal o una inflamación focal.

La utilidad del TAC de tórax en el diagnóstico diferencial de los nódulos sub sólidos está en pleno desarrollo y hay hallazgos contradictorios. En un estudio retrospectivo (34) el 81% de nódulos sub sólidos persistentes fueron hiperplasia adenomatosa atípica, carcinoma bronquiolo alveolar o adeno carcinomas con componente de carcinoma bronquiolo alveolar, mientras que el 19% restante fueron benignos. En este estudio la caracterización de los nódulos en cuanto a su forma, presencia de lobulaciones, o de espículas no permitió diferenciar los benignos de los malignos. Por el contrario otro estudio (35) describe que la presencia de lobulaciones es un factor pronóstico para nódulos malignos.

En general mientras mayor sea el componente de vidrio esmerilado

mejor el pronóstico de la lesión (36). Un hallazgo importante es que la probabilidad de que un nódulo sub sólido sea una metástasis pulmonar de un cáncer extra torácico es muy baja (37).

Seguimiento radiológico: como los nódulos sub sólidos malignos tienen un tiempo de crecimiento lento, la falta de crecimiento en 2 años de uno de ellos no significa que sea benigno. Hay estudios que incluso reportan nódulos malignos que disminuyen de tamaño en intervalos cortos de seguimiento (38). Por otra parte un aumento en la densidad radiológica del nódulo o de una parte de él, hace probable que se trate de una lesión neoplásica. Estas características de los nódulos sub sólidos obligan a usar TAC de tórax de cortes finos, con algoritmos adecuados, que maximicen su sensibilidad reduciendo al mínimo la exposición a radiaciones.

El rol de la tomografía de emisión de positrones (PET) en el diagnóstico de los nódulos sub sólidos no está definida. No está tampoco bien definido el rol de la citología y de la biopsia por punción bajo TAC o por fibrobroncoscopia.

### Recomendaciones de manejo de los nódulos sub sólidos (33)

#### **A. Nódulos únicos**

1. Nódulos en vidrio esmerilado, menores de 5 mm, muy probablemente no son malignos y no requieren ser seguidos.
2. Nódulos en vidrio esmerilado entre 5 y 10 mm requieren un control de TAC en 3 a 6 meses para ver si han desaparecido. Si persisten, es preferible seguirlos con TAC, en vez de resecarlos. El seguimiento debiera ser anual por al menos 3 años. El uso de PET es de dudosa utilidad en este tipo de lesiones. Si se quisiera hacer diagnóstico histológico, se debe preferir una biopsia bajo TAC con aguja gruesa.
3. Nódulos en vidrio esmerilado mayores de 10 mm, que persisten en control a los 3 o 6 meses deben ser resecaados.
4. Nódulos mixtos (componente sólido y en vidrio esmerilado), deben enfrentarse como los nódulos en vidrio esmerilado mayores de 10 mm, independientemente de su tamaño, por que tienen mayor probabilidad de ser malignas. En estas lesiones se justifica el uso de PET o preferible PET/CT por su mayor rendimiento en el diagnóstico de la lesión y posibles metástasis.

#### **B. Nódulos múltiples**

1. Nódulos múltiples, todos en vidrio esmerilado y menores de 5 mm, deben seguirse al menos por 1 año.
2. Nódulos múltiples, todos en vidrio esmerilado y entre 5 y 10 mm, deben manejarse igual que en el caso de ser únicos (grupo número 2).
3. En caso de nódulos múltiples en que alguno sea mayor de 10 mm o de aspecto mixto, la conducta se basa en el nódulo más sospechoso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:225-49.
2. Undurraga A. Cáncer pulmonar. En: Rodríguez JC, Undurraga A. *Enfermedades Respiratorias*, segunda edición, Santiago, Mediterráneo, 2011; 989-1029.
3. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses-United States, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:1226.
4. Consejo Nacional para el Control de Estupefacientes del Gobierno de Chile. CONACE. [www.conace.cl](http://www.conace.cl)
5. Primary prevention, smoking, and smoking cessation: implications for future trends in lung cancer prevention. Burns DM. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2506-9.
6. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348:2535-2542.
7. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004;231(1):164 - 168.
8. SEER. November 2005. [http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html?\\_statfacts\\_page=lungb.html&x=14&y=15](http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html?_statfacts_page=lungb.html&x=14&y=15).
9. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. The National Lung Screening Trial Research Team. *N Engl J Med* (10.1056/NEJMoa1102873) at NEJM.org
10. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:445-45.
11. Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-2229.
12. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial: overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009;4:608-614.
13. Ashraf H, Tonnesen P, Holst PJ, et al. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax* 2009;64:388-392.
14. Gil R, Florenzano M, Fica M, Pefaur R, Bitar P, Parada MT. Emphysema and other smoking related lung diseases detected by screening with spiral chest tomography. European Respiratory Society Meeting, Austria 2009 (Abstract). [www.ersnet.org](http://www.ersnet.org).
15. Canals L, Mauricio et al. Hallazgos de imagen en tomografía computada de voluntarios fumadores de larga data. *Rev. chil. radiol.* [online]. 2009, vol.15, n.3 [citado 2011-06-08], pp. 105-109
16. Gould MK, Fletcher J, Lannettoni MD, et al. Evaluation of Patients With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *CHEST* 2007; 132:1085-1305
17. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? An ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition). *Chest* 2007; 132:945-1075.
18. Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: a Bayesian approach. *Am Rev Respir Dis* 1986;134: 449-52.
19. 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; 157:849-855.
20. Gould MK, Ananth L, Barnett PG. A clinical model to estimate the pre-test probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest* 2007;131:383-388.
21. Schultz E, Sanders G, Trotter P et al. Validation of two models to estimate the probability of malignancy in patients with solitary pulmonary nodules. *Thorax* 2008;63:335-341.
22. Ost D, Fein A, Feinsilver S. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003;348:2535-42.
23. Ross, AH, Russell JJ. *Am Fam Physician* 2009; 80(8); 827-31.
24. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthum DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000; 214:73-80.
25. Mayo JR, Aldrich J, Muller NL. Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2003;228:15-21.
26. Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med* 2003; 138:724-735)
27. Berquist, TH, Bailey, PB, Cortese, DA, et al. Transthoracic needle biopsy: accuracy and complications in relation to location and type of lesion. *Mayo Clin Proc* 1980;55,475-481.
28. Levine, MS, Weiss, JM, Harrell, JH, et al. Transthoracic needle aspiration biopsy following negative fiberoptic bronchoscopy in solitary pulmonary nodules. *Chest* 1988;93,1152-1155.
29. Gildea, TR, Mazzone, PJ, Karnak, D, et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174,982-989.
30. McCormack PM, Bains MS, Begg CB, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:213-216.
31. MacMahoun H, Austin JH, Gauser G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scanning: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237:395-400.
32. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE. Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2003;41(suppl 2):S40.
33. Godoy M, Naidich D. Subsolid Pulmonary Nodules and the Spectrum of Peripheral Adenocarcinomas of the Lung: Recommended Interim Guidelines for Assessment and Management. *Radiology* 2009; 253:606-622.
34. Libby DM, Smitj JP, Altorki NK, et al. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest* 2004; 125:1522-1529.

**35.** Kim HY, Shim YM, Lee KS, Han J, Yi CA, Kim YK. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons. *Radiology* 2007; 245:267-275.

**36.** Lee HJ, Goo JM, Lee CH, et al. Predictive CT findings of malignancy in ground-glass nodules on thin-section chest CT: the effects on radiologist performance. *Eur Radiol* 2009; 19:552-560.

**37.** Park CM, Goo JM, Kim TJ, et al. Pulmonary nodular ground-glass opacities in patients with extrapulmonary cancers: what is their clinical significance and how can we determine whether they are malignant or benign lesions? *Chest* 2008;133:1402-1409.)

**38.** Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, et al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology* 2007;242:555-562.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.