

# Evaluación de nódulos pulmonares con TC mediante el sistema Lung-RADS. Valor clínico

**Autores:** Dra. Nadia M. Figueroa, Dr. Alberto A. Marangoni

Sanatorio Allende. Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Córdoba. Argentina

## Resumen

**Introducción:** Inspirado en el sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting), el American College of Radiology (ACR) desarrolló el sistema Lung-RADS, con la intención de realizar informes estandarizados sobre los nódulos pulmonares detectados en el TC. En Argentina y en muchos lugares del mundo, no se realiza el Lung Cancer Screening (LCS) debido a los altos costos; sin embargo, en las TC de tórax los hallazgos incidentales de nódulos pulmonares, es frecuente. Para evaluarlos, existen diversos sistemas basados en características que permiten establecer un seguimiento. Entre ellos, Guía Fleischner, British Thoracic Society Guidelines y Lung-RADS, siendo este último el único que posee una categorización numérica. En este artículo se estudia la utilidad del Lung-RADS, como método de diagnóstico y seguimiento en la clasificación de los nódulos pulmonares.

**Objetivo:** Evaluación del nódulo pulmonar diagnosticado en la TC de Tórax, mediante el uso del Lung-RADS para determinar su valor clínico, comparando la correlación entre esta clasificación y la malignidad o benignidad en el examen histopatológico.

**Material y Método:** Estudio descriptivo, estadístico, observacional, retrospectivo y prospectivo. Se estudiaron un total de 100 pacientes adultos, de ambos sexos, con diagnóstico de nódulo pulmonar, comprendidos entre Enero del año 2017 hasta Diciembre del 2019, de los cuales se excluyeron aquellos que no tuvieron un seguimiento. Estudio tomográfico realizado en tomógrafo de 128 hileras de detectores. Las variables estudiadas incluyeron: sexo y edad de los pacientes, tamaño y densidad del nódulo, malignidad de la lesión en el estudio anatomopatológico, categoría del Lung-RADS y terapéutica realizada y sugerida. Para el análisis descriptivo, se utilizaron frecuencias relativas (porcentajes) y absolutas (número de casos) para las variables cualitativas; y para las variables cuantitativas se utilizó media y desvío estándar, y rango de valores mínimomáximo. Para las pruebas de hipótesis, se realizaron pruebas de Chi cuadrado para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se realizaron, en primer lugar, pruebas de Shapiro Wilks y de Kolmogorov.

**Resultados:** En 100 pacientes en los que se aplicó el Lung-RADS para determinar seguimiento y tratamiento, se identificaron diferentes tipos de escenarios tanto en el comportamiento como en el seguimiento de los mismos, algunos con necesidad de recategorización y cambios en conducta diagnóstica y tratamiento. En cuanto al análisis estadístico se analizó la asociación entre la Clasificación Lung-RADS obtenida y la presencia o ausencia de malignidad en el examen anatomopatológico obteniendo resultados estadísticamente significativos ( $p$ -valor  $<0,0001$ ) para esta asociación.

**Discusión:** Actualmente se utiliza en sistema Lung-RADS y las guías de recomendaciones de los nódulos pulmonares de la Sociedad Fleischner. Ambas tienen criterios similares y se basan en la sospecha morfológica de malignidad, que incluye la densidad del nódulo (sólido, parcialmente sólido o en vidrio esmerilado), tamaño y, cuando está disponible, el crecimiento o evolución, que se aplican en distintos grupos de pacientes. La determinación del puntaje Lung-RADS ha demostrado su utilidad en este estudio, dada la correlación patológica del nódulo, con resultado estadísticamente aceptable y buena correlación con la decisión de seguimiento y tratamiento.

**Conclusión:** La aplicación del sistema Lung-RADS en serie ha demostrado un buen manejo de seguimiento de los mismos posibilitando, en algunos casos, la realización de resecciones quirúrgicas y, en otros, una conducta expectante con cierta seguridad evitando, en muchas oportunidades, la adopción de tratamientos agresivos innecesarios.

**Palabras clave:** Nódulo, Lung-RADS, TC, Conducta

Recibido: 13/01/2021 - Aceptado: 09/07/2021

**Correspondencia:** finami15@gmail.com. Nadia M. Figueroa

## Introducción

Inspirado en el sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting y Sistema de Datos), la American College of Radiology (ACR) desarrolló el Lung-RADS, con la meta de realizar informes estandarizados sobre los nódulos pulmonares detectados en los pacientes en los que se realiza el Screening del Cáncer de Pulmón (SCP) (Lung Cancer Screening-LCS-), reduciendo así los riesgos de sobrediagnóstico o de intervenciones innecesarias, teniendo en cuenta que el Cáncer de Pulmón es una de las causas principales de muerte por cáncer en hombres y mujeres en la actualidad<sup>1</sup>. Es por ello que se resalta la importancia de la detección temprana del mismo, con una conducta de seguimiento oportuna de los nódulos pulmonares encontrados, ya sea en programas de detección (realizados en países desarrollados), como en los casos de hallazgos incidentales en países donde no se realiza el SCP.

Precisamente, en Argentina, aún no se realiza el SCP, pero está al alcance de los pacientes y del profesional de salud la realización de CT de tórax, con hallazgos frecuentes de nódulos pulmonares de manera incidental. Para estos casos se utilizan varias guías como las de la Fleischner Society y las de la British Thoracic Society, que comparten criterios de seguimiento y tratamiento con el Lung-RADS, siendo esta última la única con una escala numérica de clasificación.

Teniendo en cuenta las guías disponibles, en este estudio se evalúa la utilidad del sistema Lung-RADS (**Figura Nº 1**) utilizándolo como método de seguimiento (teniendo en cuenta que aporta el valor numérico en base a los hallazgos en las imágenes), para la clasificación de los nódulos pulmonares y para poder así aplicar un esquema de seguimiento para los pacientes con estos nódulos.

En base a este Sistema y a las recomendaciones de la literatura en general, se evalúan en este trabajo en forma retrospectiva y prospectiva, a los pacientes con hallazgo de nódulo pulmonar solitario (NPS) aplicando el sistema Lung-RADS, para determinar si esta forma de clasificación del nódulo puede determinar una conducta específica, expectante o quirúrgica, para considerar su valor real.

## Objetivo

Determinar el valor clínico del uso del Lung-RADS en el estudio del nódulo pulmonar solitario en la determinación de la probabilidad de malignidad del mismo.

## Hipótesis de trabajo

El uso del sistema Lung-RADS aplicado al análisis de un nódulo pulmonar, determina la probabilidad de malignidad de la lesión, aportando datos para tomar conductas expectantes, de vigilancia activa y/o terapéuticas.

## Materiales y métodos

Estudio descriptivo, estadístico, observacional, retrospectivo y prospectivo.

La American College of Radiology (ACR) desarrolló el Lung-RADS utilizando la Tomografía Computada (TC) para el tamizaje del Cáncer de Pulmón (SCP), cuyos criterios establecidos dependen de diferentes organizaciones, entre ellas: ACS (American Cancer Society), ACCP (American College of Chest Physicians), ALA (American Lung Association), ASCO (American Society of Clinical Oncology), ATS (American Thoracic Society) y Centers for Medicare and Medicaid Services, teniendo como factor común la edad (mayor o igual a 55 años) y el antecedente de tabaquismo (si es actual, mayor o igual a 30 paquetes/años, o que hubiesen dejado el hábito 15 años antes o menos).

Criterios de inclusión: Se seleccionaron 100 pacientes adultos con diagnóstico de nódulo pulmonar solitario, detectados mediante TC de tórax, a partir de la base de datos del Servicio de Diagnóstico por Imágenes.

Criterios de exclusión: pacientes pediátricos, pacientes con Lung-RADS 0 y 1, como así también los pacientes con neoplasias ya conocidas.

Categoría	Descripción	Lung-RADS	Hallazgos	Conducta	Probabilidad de Malignidad
Incompleta	–	0	- TC previa - Áreas pulmonares no evaluadas	Se necesitan imágenes adicionales y/o comparación.	n/a
Negativo	Sin nódulos o nódulos claramente benignos.	1	- Sin nódulos. - Nódulos con calcificaciones específicas.	Continuar con TC anual.	1%
Apariencia benigna	Nódulos sin apariencia de transformarse en un cáncer clínicamente activo por su tamaño o falta de crecimiento	2	- Nódulos sólidos < 6 mm o nuevos < 4 mm. - Parte sólida del nódulo < 6 mm del diámetro total del nódulo sobre la línea basal del screening. - Nódulo no sólido < 20 mm o > 20 mm sin cambios o lento crecimiento. - Nódulos 3 o 4 sin cambios en > de 3 meses		1-2%
Probablemente benigno	Probablemente benignos pero con seguimiento a corto plazo: Incluye nódulos con apariencia de transformarse en cáncer clínicamente activo.	3	- Nódulos sólidos > 6 < 8 mm o nuevos de 4 a 6 mm. - Parte sólida del nódulo: > 6 mm (diámetro total del nódulo) y componente sólido < a 6 mm. - Nódulo subsólido > 20 mm o nódulo nuevo.	TC a los 6 meses	5-15%
Sospechoso	Hallazgos en los que se recomienda otro estudio o toma de biopsia	4 A	- Nódulo (s) sólido (s) ≥ 8 mm a < 15 mm al inicio - Nódulo (s) en crecimiento < 8 mm - Nuevo nódulo de 6 mm a < 8 mm - Nódulo (s) subsólidos: ≥ 6 mm de diámetro total con componente sólido ≥ 6 mm a < 8 mm, componente sólido nuevo o en crecimiento < 4 mm - Nódulo endobronquial	TC a los 3 meses. PET/TC en caso de un componente sólido mayor a 8 mm.	> 15%
		4B	- Nódulo (s) sólido (s): ≥ 15 mm al inicio, o nuevo o en crecimiento, y ≥ 8 mm. - Nódulo (s) subsólidos: componente sólido ≥ 8 mm, o componente sólido nuevo o en crecimiento ≥ 4 mm. - Para nuevos nódulos grandes que se desarrollan en una TC de detección repetida anual, se puede recomendar una LDCT de 1 mes para tratar afecciones potencialmente infecciosas o inflamatorias.	TC de tórax con o sin contraste según corresponda; PET y biopsia.	> 15%
		4X	- Nódulos de categoría 3 o 4 con características adicionales o hallazgos de imágenes que aumentan la sospecha de malignidad. Incluye: espiculación, nódulos de vidrio esmerilado que duplican su tamaño en 1 año, ganglios linfáticos regionales agrandados. - Para nuevos nódulos grandes que se desarrollan en una TC de detección repetida anual, se puede recomendar una LDCT de 1 mes para tratar afecciones potencialmente infecciosas o inflamatorias.		

Figura 1. Clasificación de Lung-RADS.

**Para el estudio tomográfico torácico**, se utilizó un tomógrafo multicorte de 128 filas de detectores, GE®, modelo Optima 660. El examen fue realizado con o sin inyección de contraste en forma indistinta, utilizando adquisición volumétrica multicorte y reconstrucción de 0,63 mm de espesor; cada 5 mm en planos axial, sagital y coronal para el sistema de alta resolución, en apnea inspiratoria y completando con cortes no continuos en espiración sostenida y, para la adquisición convencional, un espesor de 3,75/4 mm, cada 4 mm. También se efectuaron y analizaron las reconstrucciones MIP (Máxima Intensidad de Proyección) y MINIP (Mínima Intensidad de Proyección) densitométrica. Los parámetros de los estudios de TC, fueron: exploración helicoidal; tiempo de rotación del tubo de 0,6 seg.; longitud de exploración full; con 120 Kv; de 100 a 500 mAs determinado automáticamente; 1,375:1 de pitch; 40 mm de cobertura del detector; un porcentaje de reducción automática y variable de dosis, en un promedio de 20% y con un DLP (Producto Dosis-Longitud) promedio de 900 a 1300 mGy (dependiendo del espesor y altura del paciente –por la dosificación automática del equipo–), con un tiempo de barrido de 9 segundos para la secuencia. Para los estudios de baja dosis, se aplicaron 120 Kv y de 18 a 200 mAs (porcentaje de reducción de dosis de entre 40 y 50%), con un tiempo de barrido de 7 segundos y determinando un DLP promedio de 500 a 700 mGy. (DLP: [mGy \*cm] = CTDIvol [mGy] \* Largo escáner [14 cm]).

**Para el Estudio Histopatológico**, se realizaron tinciones con hematoxilina y eosina para el análisis. En los casos en los que se necesitó Inmunomarcación se utilizaron anticuerpos específicos para cada estirpe tumoral, dependiendo del resultado obtenido en el estudio histopatológico realizado en primera instancia.

**Las cirugías indicadas** para el tratamiento fueron en su mayoría lobectomías y la técnica quirúrgica utilizada fue convencional o videoasistida, dependiendo del requerimiento de cada caso en particular.

**Procedimiento diagnóstico:** Los datos fueron obtenidos de los registros de pacientes que se realizaron TC de tórax desde el año 2017. Se realizó una revisión de las TC de Tórax y se evaluaron aquellas con nódulos pulmonares, realizando la medición de los diámetros de los mismos en la ventana pulmonar (siguiendo a las recomendaciones vigentes de las Guías Fleischner), obteniendo un diámetro promedio entre el eje largo y el eje corto del mismo, incluyendo decimales, midiéndose en caso de múltiples nódulos, solo el más sospechoso. El aumento de tamaño se consideró con un aumento mayor o igual a 1,5 mm.

Se excluyeron los pacientes con Lung-RADS 1 (que abarca a los granulomas y a los hamartomas) como así también los pacientes con procesos neoplásicos ya conocidos.

Las variables estudiadas incluyeron: sexo y edad de los pacientes, tamaño y densidad del nódulo, la malignidad de la lesión en el estudio anatomopatológico, la categoría del Lung-RADS y la terapéutica realizada y sugerida, conducta expectante o quirúrgica y determinando si la enfermedad estaba avanzada o no al momento del diagnóstico. Se consideró un estadio avanzado cuando se identificó infiltración local, de estructuras vecinas (pleura, pericardio, bronquios centrales), corazón y/o grandes vasos, óseo; y/o extensión a distancia (metástasis en órganos extrapulmonares o en el pulmón contralateral).

Se obtuvieron datos de los pacientes en forma retrospectiva para favorecer un estudio más preciso y efectivo, además de los pacientes que se evaluaron en forma prospectiva en aquellos pacientes que se examinaron a partir de enero del año 2018. Destacamos en este punto que en la Argentina no se realiza el LCS. Por lo tanto, los nódulos pulmonares categorizados fueron analizados en base a los hallazgos obtenidos en la imágenes en razón de un hallazgo incidental o por estudio pulmonar por síntomas clínicos y no mediante el cribado, por lo tanto no se tuvo en cuenta el tabaquismo como variable, debido que el objetivo es valorar puramente el score, sin datos adicionales.

Los pacientes que fueron evaluados en forma prospectiva, en algunos casos, necesitaron de una recategorización del Lung RADS en los controles de seguimiento. Para el análisis estadístico fue utilizada esta última recategorización. La descripción de éstos se especifica más adelante.

Por otro lado, los pacientes que luego de controles periódicos se mantuvieron estables fueron recategorizados a Lung-RADS 2, por lo que se continuó el seguimiento anual, sin signos de malignidad hasta la fecha.

Los nódulos pulmonares categorizados fueron analizados en base a los hallazgos visualizados en la TC de tórax en todos los pacientes adultos, sin discriminación entre tabaquistas y no tabaquistas, ni de sexo ni de edad, pero comprendiendo a pacientes mayores de 18 años. Se utilizó el sistema Lung-

RADS para el análisis, la categorización y la decisión de conductas de seguimiento de los pacientes con nódulos pulmonares detectados mediante TC.

**Análisis Estadístico:** Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias relativas (porcentuales) y absolutas (número de casos) para las variables cualitativas; y para las variables cuantitativas se utilizó media y desvío estándar, y rango de valores mínimo-máximo. Para las pruebas de hipótesis, se realizaron pruebas de Chi Cuadrado para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se realizaron, en primer lugar, pruebas de Shapiro Wilks y de Kolmogorov para analizar la distribución de las variables. Luego, se realizaron pruebas de Wilcoxon para observar las diferencias entre grupos. El valor  $P < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

Se utilizaron Excel e Infostat profesional versión 2019, como software para el análisis de los datos.

## Resultados

Se analizaron los datos de 100 pacientes, con un promedio de edad de 60 ( $\pm 14$  años) y un rango etario de entre 22 y 90 años. En relación con el sexo, 52 pacientes fueron de sexo masculino (52%) y 48 de sexo femenino (48%).

El tamaño promedio de los nódulos fue de  $23,97 \pm 16,61$  mm, con un diámetro mínimo de 5 mm y máximo de 80 mm.

En el total de casos estudiados ( $n = 100$ ) se encontraron 84 casos (84%) en donde los pacientes presentaron tumores sólidos. El 57% del total de pacientes ( $n = 57$ ) tuvieron una clasificación de Lung-RADS 4X; y el 71% de la población estudiada presentó tumores malignos ( $n = 71$ ). Con respecto al estado de avance de los tumores, el 44% del total de pacientes no presentaban un estado avanzado ( $n = 44$ ). Recurrieron a cirugía 41 pacientes.

**TABLA 1.** Características generales de la población estudiada

Variables	Categorías	N	Porcentajes
Sexo	Masculino	48	48
	Femenino	52	52
Densidad	Solido	84	84
	Mixto	12	12
	Subsolido	4	4
Lung rads	2	16	16
	3	9	9
	4 A	9	9
	4 B	9	9
	4 X	57	57
Malignidad	Sí	71	71
	No	29	29
Avanzado	Sin datos	28	28
	Sí	28	28
	No	44	44
Cirugia	Sin datos	10	10
	Sí	41	41
	No	49	49

El análisis entre la conducta sugerida por el Lung-RADS y la conducta final adoptada para el diagnóstico y/o tratamiento, analizando el total de la muestra ( $n = 100$ ) ha demostrado que en el 66% de los casos ( $n = 66$ ) la conducta Lung-RADS indicó la realización de una biopsia, o efectuar un estudio PET, o indicar cirugía; mientras que en el 16% de los casos ( $n = 16$ ), sugirió un control anual. Al analizar la conducta realizada, abarcando a todos los pacientes, en el 34% de los casos ( $n = 34$ ) se solicitó biopsia y en el 28% de los casos ( $n = 28$ ) se solicitó cirugía.

**TABLA 2.** Conductas sugeridas y adoptadas

VARIABLES	CATEGORÍAS	N	Porcentajes
Conducta Lung-RADS sugerida	Biopsia-pet-cirugia	66	66
	Cirugía	1	1
	Control-biopsia-pet	8	8
	Control anual	16	16
	Control en 6 meses	9	9
	Total	100	100
Conducta realizada	Biopsia	34	34
	Cirugía	28	28
	Control	5	5
	Control anual	10	10
	Control en 6 meses	11	11
	Pet	12	12
	Total	100	100

En base a las conductas adoptadas, se analizó si esta tuvo concordancia con la conducta sugerida por el Lung-RADS (**Tabla 3**). De los 100 pacientes, en 87 la conducta realizada fue acorde al Lung-RADS sugerido (87%). Los resultados fueron estadísticamente significativos ( $p$ -valor  $< 0,001$ ).

**TABLA 3.** Conductas sugeridas y adoptadas

Conducta sugerida	Conducta realizada		
	Sí	No	Total
Biopsia-pet-cirugia	65	1	66
Cirugía	1	0	1
Control-biopsia o pet	7	1	8
Control anual	8	8	16
Control en 6 meses	6	3	9
Total	87	13	100

Luego, se analizó la asociación entre la Clasificación Lung-RADS obtenida y la presencia o ausencia de malignidad en el examen anatómico-patológico (**Gráfico 1**). El 100% de los casos clasificados como Lung-RADS 2 no presentaron malignidad y este porcentaje fue disminuyendo a medida que la graduación de la Clasificación de Lung-RADS aumentaba. En Lung-RADS 3, solo el 22,2% presentó malignidad; en Lung-RADS 4A, este porcentaje aumentó al 66,7%; y ascendió al 77,8% en los pacientes con Lung-RADS

4B. En los pacientes con Lung-RADS 4X, el 98,2% de los casos presentaron malignidad. Los resultados de esta asociación, fueron estadísticamente significativos ( $p$ -valor < 0,0001).

Para un mejor análisis estadístico, la clasificación de Lung-RADS se redujo a dos grupos: casos positivos y casos negativos. Los casos considerados como negativos fueron los pacientes con Lung-RADS 2 ( $n = 16$ ); y los casos positivos fueron pacientes con Lung-RADS 3 y 4 ( $n = 84$ ). Con esta forma de agruparlos, se analizó la asociación con la malignidad del tumor (**Gráfico 2**) y se observó que ninguno de los pacientes que tuvieron Lung-RADS negativos presentaron tumores con malignidad en la histopatología. En los pacientes que tuvieron Lung-RADS positivos, hubo un 15,5% ( $n = 13$ ) de casos en los que los tumores no fueron malignos. Esta asociación fue estadísticamente significativa ( $p$ -valor < 0,0001).

A partir de este análisis, se calcularon los valores predictivos del estudio realizado y la sensibilidad/especificidad del mismo. El valor predictivo positivo (VPP) de la población estudiada fue de 100%, es decir que todas las personas que tuvieron un resultado maligno en el estudio histopatológico fueron categorizados como Lung-RADS 3 o 4.

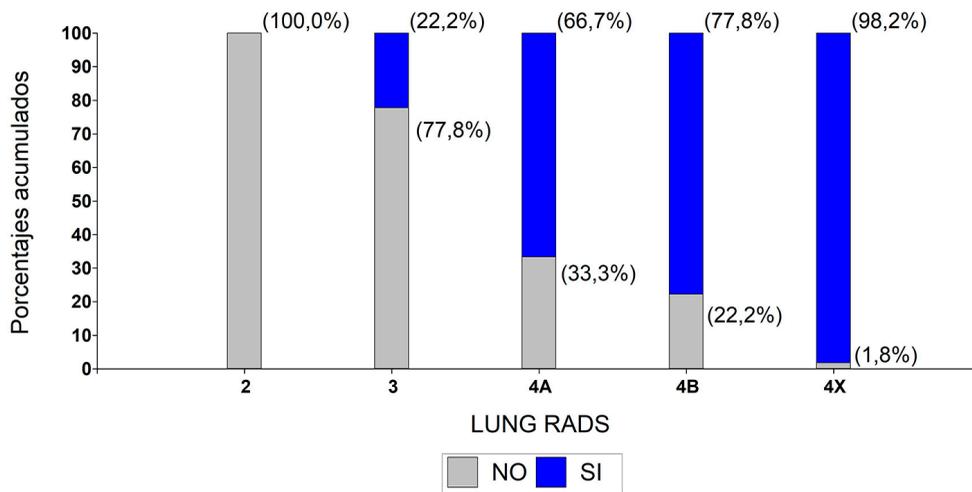


Gráfico 1

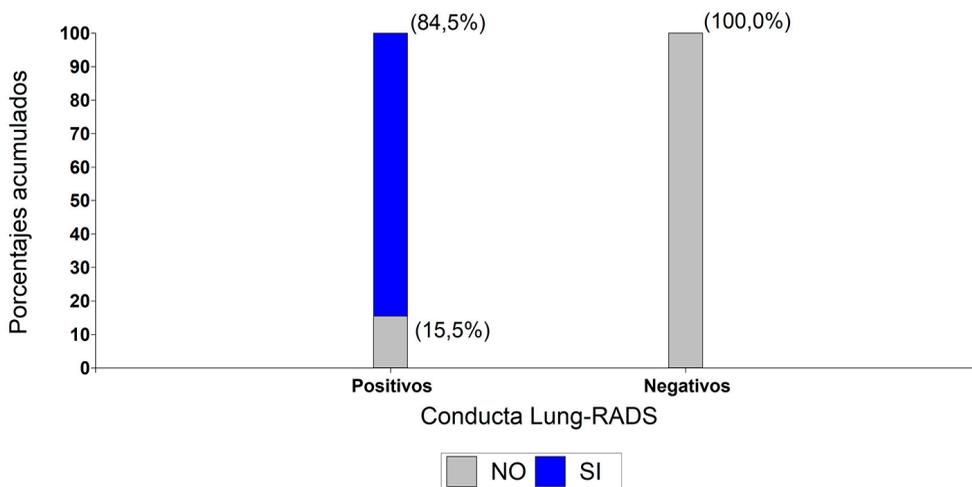


Gráfico 2

El valor predictivo negativo (VPN) de la población estudiada fue de 55,2%, es decir que de todos los pacientes que tuvieron resultado histopatológico benigno (100%:  $n = 29$ ), el 55,2% ( $n = 16$ ) fueron categorizados como Lung-RADS 2.

La sensibilidad del estudio fue del 84,6%, y la especificidad fue del 100%. Es decir que, realizando estos estudios, la probabilidad de que un nódulo Lung-RADS 3 ó 4 tenga un resultado positivo (tumor maligno) es de un 84,6%; mientras que la posibilidad de que nódulo Lung-RADS 2 tenga un resultado negativo (tumor benigno) fue del 100%.

Se analizó también si la edad de los pacientes se asociaba con la malignidad del tumor (**Gráfico 3**). En este caso, la edad promedio observada en cada grupo fue similar y las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p$ -valor: 0,1963). En el grupo de pacientes con malignidad, la edad promedio fue de  $61 \pm 14$  años, mientras que en el grupo que no presentaron malignidad este promedio fue de  $59 \pm 13$  años.

El mismo análisis se realizó para observar si existía relación con el estado avanzado o no que presentaban los pacientes y su edad. Los pacientes con estado avanzado tuvieron un promedio de edad de  $59 \pm 17$  años, mientras que los que no tuvieron estado avanzado tenían en promedio  $62 \pm 12$  años. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas ( $p$ -valor: 0,7374) (**Gráfico 4**).

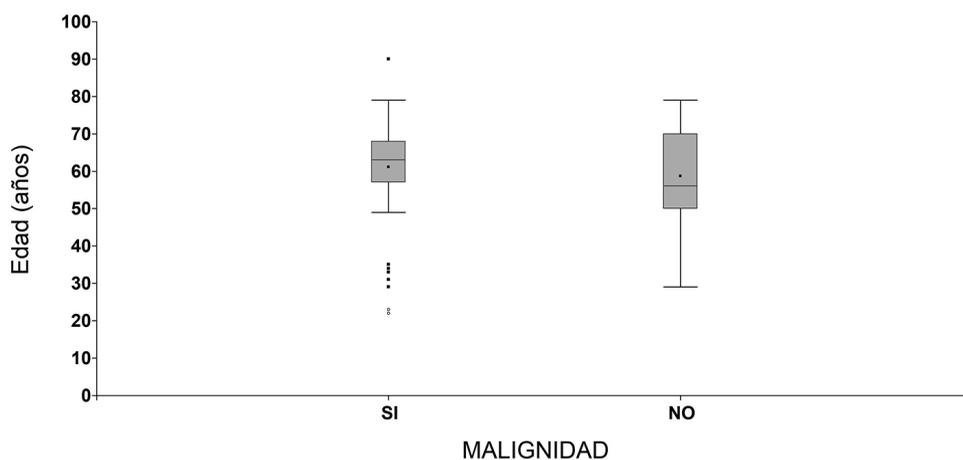


Gráfico 3

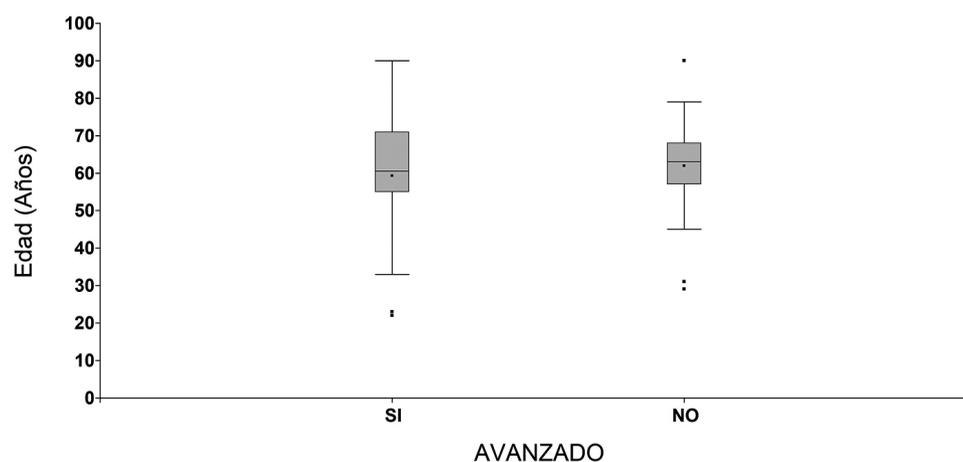


Gráfico 4

En los pacientes que tuvieron tumores con malignidad, se observó si existía asociación entre el hecho que estuviese avanzado o no y la clasificación obtenida de Lung-RADS (**Gráfico 5**). En los pacientes con clasificación Lung-RADS 3 no hubo casos avanzados. En los pacientes con Lung-RADS 4A se observaron dos casos (que representó un 33,3% de los pacientes de ese grupo). En los pacientes con Lung-RADS 4B y 4X los porcentajes de casos avanzados fueron similares: 42,9% y 41,1% respectivamente. Los resultados no fueron estadísticamente significativos (p-valor: 0,7090).

Por último, se analizó si existía asociación entre el hecho que estuviese avanzado o no y la clasificación obtenida de Lung-RADS en pacientes con tumores malignos; según cuál fue la densidad obtenida en los estudios. En los pacientes con tumores malignos solo se observaron casos de densidad sólida y mixta (**Tabla 4**).

En los pacientes con densidad mixta no se observaron casos de pacientes con estadios avanzados, siendo la totalidad de los casos no avanzados (n = 7).

En los pacientes con densidad sólida las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas entre casos avanzados y casos no avanzados (p-valor: 0,8116).

Los pacientes con Lung-RADS 4A con tumores avanzados representaron el 50% de ese grupo (n = 2), mientras que en los pacientes con Lung-RADS 4B y 4X este porcentaje fue de 50% (n = 3) y 42,6% (n = 23) respectivamente.

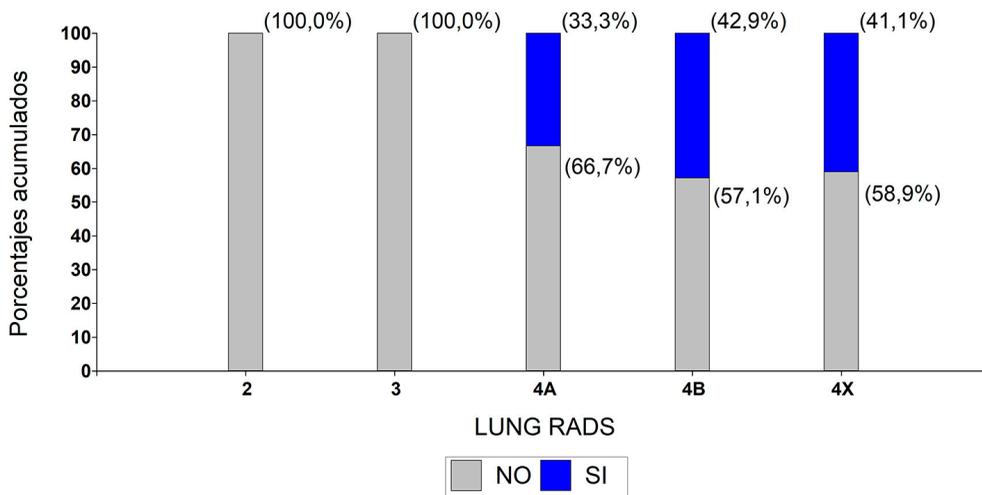


Gráfico 5

**TABLA 4.** Asociación entre el hecho que estuviese avanzado o no y la clasificación obtenida de Lung-RADS en pacientes con tumores malignos

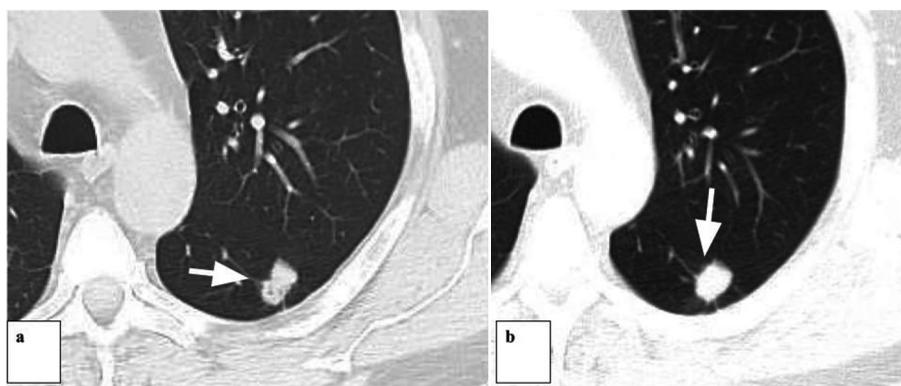
Densidad	Avanzado	Lung-RADS				Total	P-valor
		3	4A	4B	4X		
Sólido	No	0	2	3	31	36	0,8116
	Si	0	2	3	23		
	Total	0	4	6	54		
Mixto	No	2	2	1	2	7	-
	Si	0	0	0	0		
	Total	2	2	1	2		

En el estudio descriptivo, se observaron casos en los que, tras realizar controles, fue necesaria la recategorización del Lung RADS, y con ello el cambio de conducta diagnóstica/terapéutica al respecto.

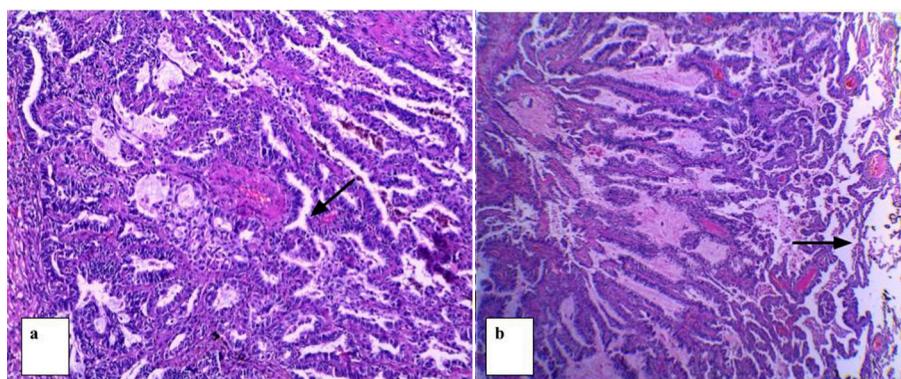
Entre ellos, uno de los pacientes de categoría Lung RADS 2, presentó recategorización a 4A, por aumento de tamaño y cambio de la densidad de la lesión, con posterior cirugía y diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar. Se continuaron los seguimientos con estudios tomográficos anuales.

Otro paciente con nódulo pulmonar, también categorizado como Lung RADS 2 en primera instancia, presentó un nódulo sub-sólido que se mantuvo estable durante 4 años (en este caso se realizó una revisión de los estudios tomográficos previos), identificándose un crecimiento transcurrido ese tiempo. Fue tratado con cirugía y el diagnóstico definitivo fue Adenocarcinoma de Crecimiento Lepídico.

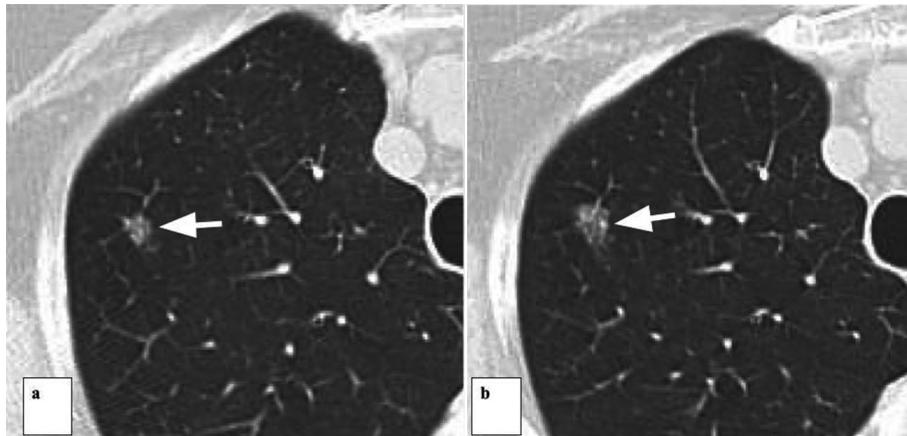
Por otro lado, también algunos pacientes fueron categorizados en primera instancia como Lung-RADS 3, con necesidad de recategorización a Lung-RADS 4 por su crecimiento, observado en 2 pacientes, con posterior cirugía y diagnóstico de cáncer de pulmón en ambos.



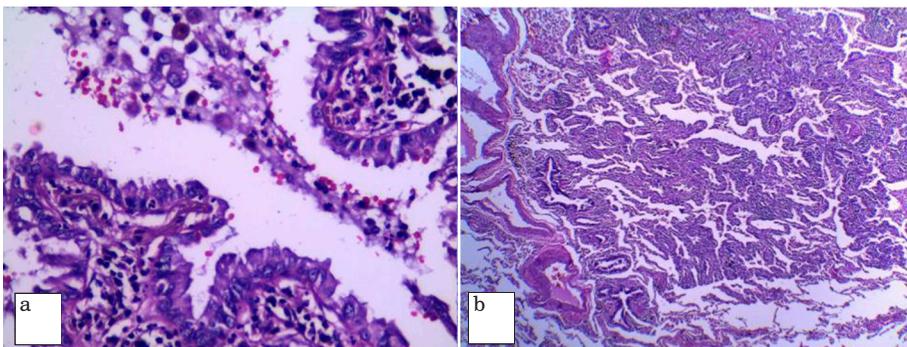
**Figura 2.** TC con ventana pulmonar (filtro óseo y alta resolución): Control de nódulo pulmonar del segmento apical del lóbulo inferior izquierdo. En (a) se visualiza componente graso hipodenso (flecha). En el estudio posterior, un año después (b), se objetivó desaparición del contenido de baja densidad y un crecimiento moderado, con ligera modificación de la morfología y aparición de espiculado en los bordes (flecha), por lo que fue recategorizado como Lung-RADS 4A



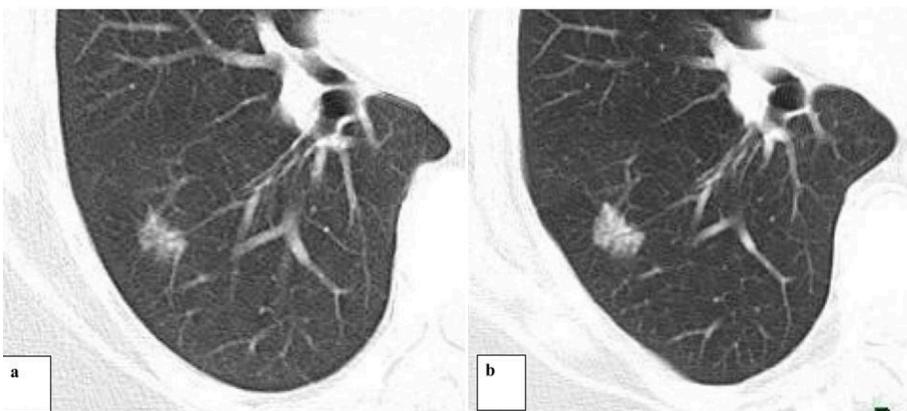
**Figura 3.** Microscopía del paciente correspondiente al caso de la Figura 1 (Tinción con hematoxilina-eosina): Proliferación celular atípica a nivel alveolar, con áreas de adenocarcinoma invasor (flecha) (a), con aumento inicial. A mayor aumento, presencia de áreas de alvéolo normal, con zonas de HAA (Hiperplasia Adenomatosa Atípica) (flecha) (b)



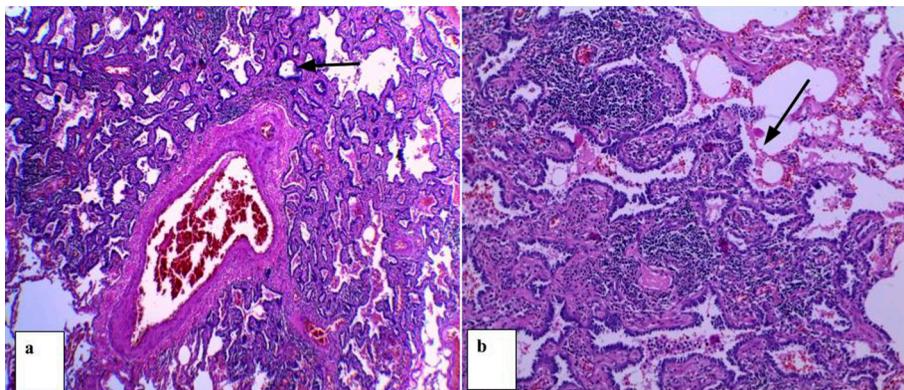
**Figura 4.** TC con ventana pulmonar (filtro óseo y alta resolución): Paciente con nódulo sub-sólido, categorizado como Lung-RADS 2, con seguimientos anuales. En (a) se identifica al nódulo en el estudio tomográfico del año 2014 (flecha). En (b), el estudio del año 2018. Se observó crecimiento de la lesión (flecha), por lo que se decidió realizar tratamiento quirúrgico.



**Figura 5.** Resultado anatomopatológico correspondiente al paciente de la Figura 4. Tinción con Hematoxilina-eosina (mayor aumento en a y menor aumento en b): Proliferación celular atípica de los neumocitos tipo II a nivel alveolar. Adenocarcinoma In Situ de Crecimiento Lepídico.

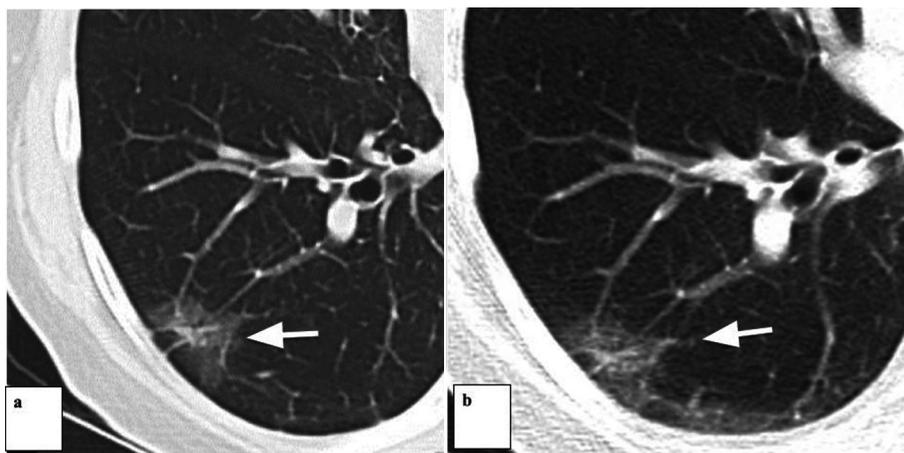


**Figura 6.** TC con ventana pulmonar (filtro óseo y alta resolución). Lung-RADS 3 con posterior recategorización a Lung-RADS 4: seguimiento de un nódulo subsólido, objetivándose crecimiento del mismo y con aumento de la densidad (desde 2016 en a y 2018, en b) con posterior resección (Resultado anatomopatológico de Adenocarcinoma Lepídico)

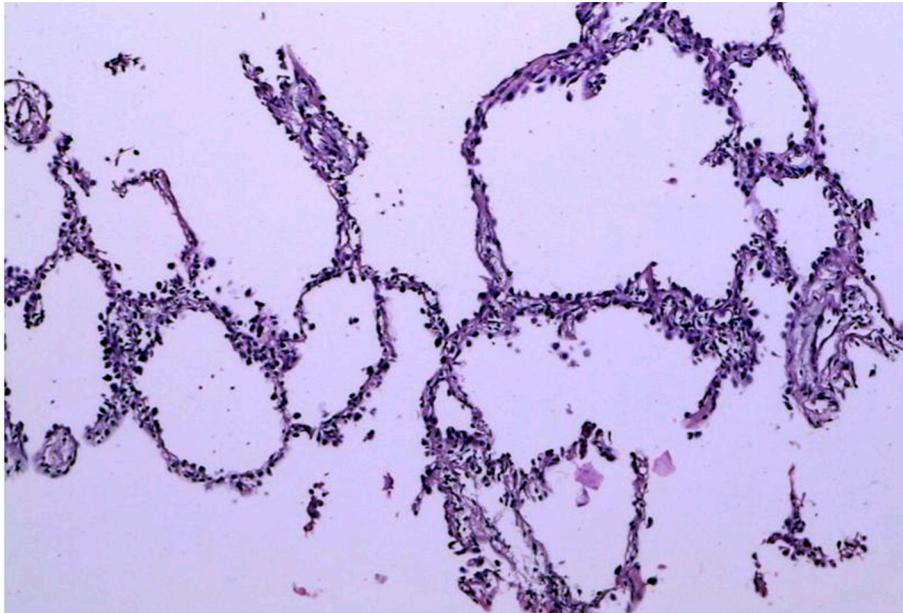


**Figura 7.** Anatomía patológica correspondiente al paciente de la Figura 6. Tinción con Hematoxilina-eosina, (mayor aumento en **a** y menor aumento en **b**): Proliferación alveolar atípica: diagnóstico de Adenocarcinoma de crecimiento lepidico

A uno de los pacientes, que presentó un nódulo sub-sólido con un componente sólido central menor de 6 mm de diámetro, categorizado como Lung RADS 4A, se le efectuó una biopsia percutánea bajo guía tomográfica, con diagnóstico histopatológico de HAA (Hiperplasia Adenomatosa Atípica). Se realizó control a los 6 meses con estabilidad de la lesión, por lo que se mantiene en controles periódicos por TCy fue recategorizado como Lung RADS 3.

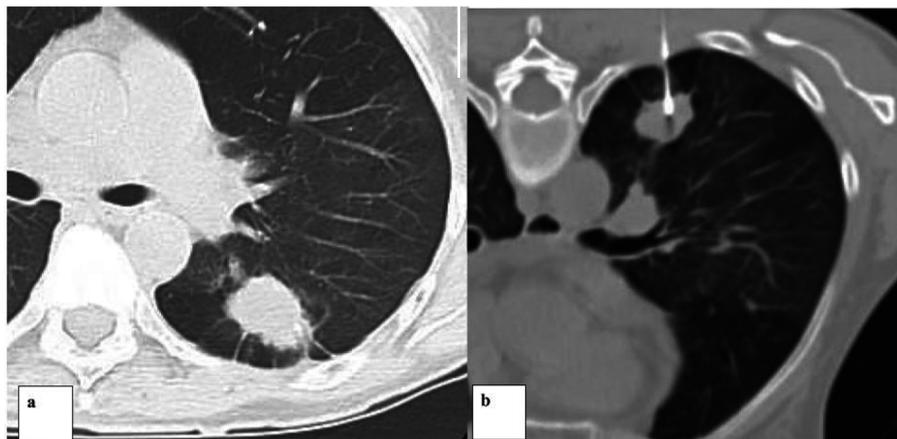


**Figura 8.** TC de tórax en ventana pulmonar y alta resolución: Nódulo sub-sólido con componente sólido central, categorizado como Lung-RADS 3 (flechas en **a** y **b**). Realización de biopsia percutánea bajo control tomográfico, con resultado de HAA. Se realizó control a los 6 meses, determinándose estabilidad de la lesión. Continúa con controles periódicos

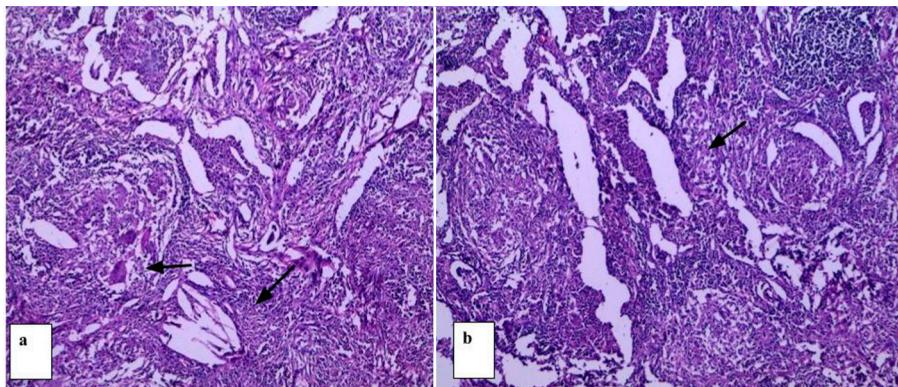


**Figura 9.** Anatomía patológica correspondiente al paciente de la **Figura 8**. Tinción con Hematoxilina-eosina: se observan a las células del revestimiento alveolar reemplazadas por células cúbicas bajas, redondeadas, con núcleos uniformes, variablemente atípicos, citoplasma escaso y figuras mitóticas mínimas. Proliferación atípica de  $\leq 0,5$  cm de células cuboides a lo largo de los alvéolos. Diagnóstico final: HAA

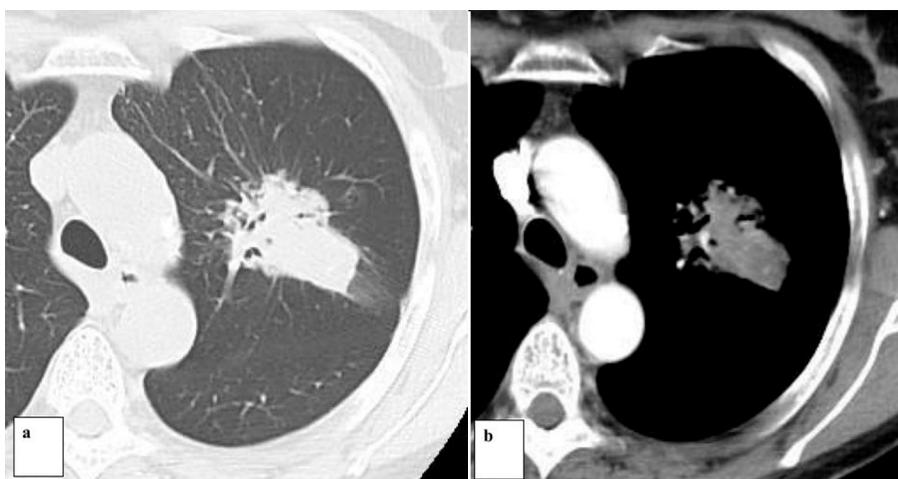
A otro de los pacientes categorizados como Lung RADS 4X se le realizó biopsia percutánea con guía tomográfica, que tuvo un diagnóstico de Alveolitis Granulomatosa por Hipersensibilidad.



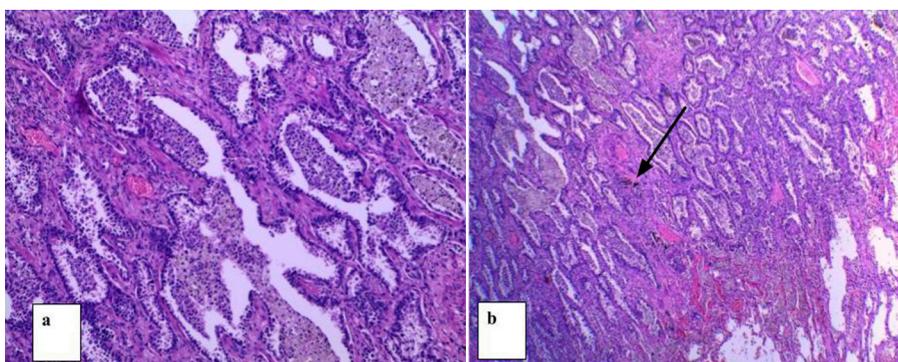
**Figura 10.** TC de tórax con ventana pulmonar, filtro óseo y alta resolución: Nódulo pulmonar con bordes espiculados, categorizado como Lung-RADS 4X. Se visualizó un aumento del tamaño de la lesión, 3 meses después del primer control (**a**). Se realizó biopsia percutánea guiada por tomografía (**b**), con resultado anatomopatológico de Alveolitis Granulomatosa por Hipersensibilidad



**Figura 11.** Anatomía patológica correspondiente al paciente de la Figura 10. Tinción con Hematoxilina-eosina, (mayor aumento en **a** y menor aumento en **b**): granulomas con células gigantes multinucleadas en **a** (cabecera de flecha), con cleft de colesterol evidenciado en **b** (flechas)



**Figura 12.** TC de tórax con ventana pulmonar, con filtro óseo y alta resolución (a) y con ventana de mediastino pos inyección de contraste e-v (b): lesión sólida, con bordes espiculados, con aspecto de masa, con algunos cambios retráctiles cicatrizales, localizada en el sector medio del segmento apicoposterior del lóbulo superior izquierdo. Cirugía y Anatomía Patológica: Adenocarcinoma Invasor



**Figura 13.** Anatomía patológica correspondiente al paciente de la Figura 12. Tinción con Hematoxilina-eosina, (mayor aumento en a y menor aumento en b): proliferación celular atípica, correspondiente a un Adenocarcinoma Invasor. En b, pueden evidenciarse también algunas células con hemosiderosis (flecha).

## Discusión

La evaluación de los nódulos pulmonares ha tenido una importante evolución en los últimos años, con el objetivo de reducir la morbimortalidad, buscar la detección oportuna y temprana del cáncer de pulmón y el tratamiento adecuado en cada caso en particular<sup>3</sup>. Desde hace mucho tiempo se evalúan las características de estos nódulos, buscando respuestas para el manejo óptimo del nódulo pulmonar<sup>4</sup>, teniendo en cuenta el tamaño, los bordes y el rendimiento de métodos específicos para tal fin. El primer avance destacado en el área, corresponde al NTLs (The National Lung Screening Trial), que fue el primer estudio multicéntrico randomizado que comparó el cribado de cáncer de pulmón en la Rx de Tórax con la Tomografía Computada de baja dosis, demostrando la posibilidad de detectar el cáncer de pulmón en estadios más tempranos<sup>4</sup>, obteniendo una buena sobrevida de los pacientes con resección quirúrgica en estos casos (índice de supervivencia del 70% a 5 años). A partir de este estudio, se crearon diversas escalas para la clasificación de nódulos pulmonares para evitar excesos tanto de tratamientos y procedimientos invasivos, como de radiación de los pacientes. Actualmente, se utiliza ampliamente el sistema Lung-RADS, las guías de recomendaciones de los nódulos pulmonares de la Sociedad Fleischner y las de la British Thoracic Society para el seguimiento de nódulos pulmonares<sup>5</sup>. Todas ellas tienen criterios similares y se basan en la sospecha morfológica de malignidad, que incluyen la densidad del nódulo (sólido, parcialmente sólido o en vidrio esmerilado), tamaño y, cuando está disponible, el crecimiento o evolución, que se aplican en distintos grupos de pacientes.

Por otro lado, estas recomendaciones aclaran el panorama ante el hallazgo de un nódulo pulmonar, para que el profesional pueda brindar una información específica y concisa al paciente, reduciendo también factores psicosociales negativos<sup>6</sup>.

En este punto debemos aclarar que, si bien el tabaquismo es un factor predisponente importante en la detección del cáncer de pulmón, en este estudio prescindimos del mismo dado que el fin fue valorar el score sin datos adicionales.

Asimismo, las diferentes guías poseen algunos puntos prácticos que también comparten, para una clasificación más específica. Entre ellas, el nódulo debe ser medido en la ventana pulmonar, con cortes de 1,5 mm de espesor y obteniendo un promedio de tamaño en caso de que la morfología sea irregular<sup>7</sup>.

El sistema Lung-RADS<sup>8</sup> es actualmente aplicable para el cribado del cáncer de pulmón, sigue el formato de la clasificación del cáncer de mama y convierte los datos continuos en información categorizada según la gradación sistemática de los nódulos en 4 categorías básicas, determinadas por la sospecha morfológica de malignidad, basándose en el nódulo más sospechoso en caso de existir más de uno<sup>9</sup>. Además, el sistema Lung-RADS posee guías de recomendación para el seguimiento de los casos particulares en los cuales los pacientes no puedan ser categorizados de manera específicas por poseer escenarios ambiguos<sup>10</sup>; sin embargo, esos escenarios no fueron planteados en los casos incluidos en este estudio, debido a que se han usado estas guías pero fuera de un programa de screening.

En Argentina no se han publicado datos de screening reales para la detección de nódulos en forma temprana y no se lo utiliza habitualmente dentro de los estudios de rutina. De todas formas, dado que la incidencia y detección accidental de nódulos pulmonares en estudios de rutina es muy alta, se aplicó el sistema Lung-RADS en los pacientes de esta serie para el estudio de los nódulos pulmonares que se hubieren descubierto por otras causas o en la búsqueda individual de patología tumoral dado que, por el hecho de contar con una escala numérica, brinda una practicidad de clasificación mayor que las otras guías disponibles con el mismo fin, permitiendo un mejor diálogo y comprensión entre los diferentes profesionales involucrados en el manejo del nódulo pulmonar.

Dentro de lo establecido en las guías, los nódulos sólidos de pequeño tamaño o que estén asociados a un componente lipídico o con calcificaciones centrales o tipo “pop-corn” (Lung-RADS 1) suelen ser hamartomas o granulomas, los cuales se mantienen estables. En este estudio, se excluyeron los pacientes con categoría Lung RADS 1, pero se han incluido los pacientes Lung RADS 2, o sea, nódulos de tamaño pequeño (mayores de 4 mm). Entre los nódulos estudiados de esta serie de pacientes (categorizados como Lung-RADS 2), existió una excepción debido a la necesidad de recategorización y el hallazgo final de malignidad, dado que por su crecimiento y cambio morfológico, se realizó punción biopsia percutánea

con posterior cirugía que arrojó como resultado el diagnóstico final de Adenocarcinoma. Entonces, a pesar de la estadificación inicial no preocupante desde el punto de vista clínico, es necesario y muy importante realizar los controles indicados por las guías actualmente disponibles, en los lapsos previstos por las mismas, ante la eventualidad de un falso negativo de los Lung-RADS 2.

En efecto, muchos de los casos necesitaron ser recategorizados en los posteriores controles. Un estudio realizado en el Centro Hospitalario Nacional de Cáncer de Pulmón, en Tokyo, Japón, describe que los nódulos sub-sólidos, menores de 5 mm y con patrón de vidrio esmerilado puro, suelen ser lesiones correspondientes a Hiperplasia Adenomatosa Atípica (HAA) en su mayoría<sup>11</sup>. Según las guías de anatomía patológica, éstos representan una lesión precursora del adenocarcinoma, debido a que se trata de una proliferación atípica menores de 0,5 mm de células cuboides, a lo largo de los alvéolos y en un gran número de casos han sido visualizados en asociación con piezas de adenocarcinoma<sup>12</sup>. Algunas de ellas pueden presentar aumento de su tamaño o desarrollo de un componente sólido recién pasados los 3 a 5 años aproximadamente y, por tal razón, algunas guías no recomiendan su seguimiento anual<sup>4</sup>.

Otro estudio realizado en Tokio también asocia el desarrollo de la HAA con una predisposición genética y han demostrado su coexistencia con lesiones malignas tanto pulmonares primarias como secundarias, estableciendo además que, si bien el tabaco no juega un rol en su aparición, sí lo hace en la transformación y evolución hacia una lesión neoplásica<sup>13</sup>.

Los hallazgos de este estudio se correlacionan con estos datos, dado que se realizó un seguimiento durante 4 años en 2 de los pacientes, con posterior comprobación de un aumento de tamaño del nódulo en el último control, lo que llevó a una recategorización del Lung-RADS y a una decisión de resección quirúrgica, obteniendo como resultado anatomopatológico final el diagnóstico de Adenocarcinoma Lepídico en estadio inicial.

En nuestro análisis estadístico, se estudió la asociación entre la Clasificación Lung-RADS obtenida y la presencia o ausencia de malignidad en el examen anatomopatológico (**Figura 2**). El 100% de los casos clasificados como Lung-RADS 2, actualmente con seguimientos anuales, no presentaron malignidad. Pero, este porcentaje fue disminuyendo a medida que la graduación de la Clasificación de Lung-RADS aumentaba. En Lung-RADS 3, solo el 22% presentó malignidad; en Lung-RADS 4A, este porcentaje aumentó al 67% y ascendió al 77% en los pacientes con Lung-RADS 4B. En los pacientes con Lung-RADS 4X<sup>14</sup>, el 98% de los casos presentaron malignidad. Los resultados de estas asociaciones entre la categorización tomográfica/clínica y la histopatología, fueron estadísticamente significativos (p-valor < 0,0001).

En concordancia, un artículo publicado en el año 2016 en la revista del Colegio Americano de Radiología, demostró que la aplicación del ACR Lung-RADS aumentó el valor predictivo positivo en una cohorte de cribado pulmonar TC en un factor de 2.5, a 17.3%, sin aumentar el número de exámenes con resultados falsos negativos<sup>15</sup>.

Si bien es probable que el número, tal vez no suficiente de pacientes, sea una debilidad de este trabajo, podemos deducir que el empleo de un sistema de categorización como el Lung-RADS, es de vital importancia en el seguimiento de los nódulos pulmonares, dado que los pacientes a los que se les realizaron los controles tomográficos, según la categoría correspondiente y que presentaron cambios visibles en la tomografía, se beneficiaron de un diagnóstico precoz con una buena sobrevida, persistiendo los pacientes detectados en estadios iniciales con lesiones en “vidrio esmerilado”, o con componente mixto, sin signos de progresión al momento de la recolección de datos. (n = 12).

Los pacientes que fueron detectados en estadios tempranos, fueron operados. Solo un 27% de los pacientes (n = 27) se encontraban en un estadio avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Por otro lado, los pacientes con aspecto benigno en las imágenes persisten con seguimientos anuales sin el empleo de métodos invasivos, lo que genera también mayor tranquilidad en el paciente.

De entre los pacientes categorizados como Lung-RADS 4, solo uno tuvo diagnóstico de benignidad, de origen infeccioso, por lo que recibió tratamiento específico, no presentando ninguna alteración en controles posteriores y sin signos de alteraciones hasta el momento del cierre de esta investigación.

A los pacientes con nódulos que se encontraron dentro de la categoría 4 del Lung-RADS, se les brindó la posibilidad de realizar un tratamiento precoz, sin necesidad de controles posteriores ni demoras del

mismo y, en algunos casos, la realización de métodos más específicos como PET<sup>16</sup> o biopsia de pulmón, para obtener un diagnóstico anatómico-patológico de certeza previo a la conducta a determinar o para iniciar los tratamientos de quimioterapia, como la neoadyuvancia, por ejemplo.

La patología pulmonar, destacándose entre ellas el cáncer de pulmón, ha tomado fuerza en este último tiempo, debido a factores no necesariamente asociados al tabaquismo, ya que hay tipos histológicos que afectan no solo a pacientes fumadores (como el adenocarcinoma), dado que la contaminación ambiental, el trabajo y el estilo de vida son factores importantes que tienen un rol esencial en el desarrollo del mismo, además del tabaquismo. El aporte de las nuevas tecnologías, la tomografía computada volumétrica multicorte de fino espesor, como así también la posibilidad de emplear bajas dosis de radiación, obliga al médico actual a poner todo su empeño en ayudar al paciente, con la premisa de prolongar la supervivencia y calidad de vida, teniendo la obligación de actualizarse y aplicar dichos conocimientos para brindar información, educación y la mejor atención para el paciente. De esta manera, se puede avanzar médicamente y lograr integrar en nuestro esquema de "screening" al cáncer de pulmón aplicando guías adecuadas, con el objetivo de detectar esta patología en estadios tempranos.

Cerca de la mitad de los cánceres pulmonares recién diagnosticados se presentan como enfermedad avanzada, con una supervivencia promedio a los 5 años del 17%. La identificación en el tiempo adecuado y el tratamiento óptimo de los cánceres pulmonares en su etapa inicial, es esencial ya que, aquellos con enfermedad localizada, elevan la supervivencia a los 5 años al 55%. Para ello, es necesario utilizar sistemas de "cribado" de detección de cáncer que, como se señaló más arriba, no se encuentran establecidos aún en los sistemas de salud de Argentina. Sin embargo, aplicando los criterios de las guías establecidas para categorización y seguimiento de los nódulos pulmonares que se descubren incidentalmente en estudios convencionales, se puede contribuir a un buen seguimiento de pacientes, con mayor probabilidad de detección precoz de la patología maligna.

## Conclusión

La aplicación del sistema Lung-RADS en esta serie de pacientes ha demostrado un buen manejo de seguimiento de los mismos, posibilitando en algunos casos, la realización de resecciones pulmonares y, en otros, la conducta expectante con cierto margen de seguridad, evitando en muchas oportunidades la adopción de conductas agresivas innecesarias.

## Bibliografía

1. Yip R, Henschke C, Yankelevitz D, Smith P. Thoracic Imaging: Alternative Definitions of Positive Test Result at CT Lung Cancer Screening. *Radiology* 2014; 273(2): 591-6.
2. Sistema de datos e informes pulmonares (Lung-Rads). Medical Criteria. <http://medicalcriteria.com/web/es/lung-rads/>. Acceso en la web: 30/08/2019.
3. Kathleen L. Lung Cancer Screening Update. *J Thorac Imaging* 2016; 31: 190-200.
4. Govert JA, Wahidi MM, Goudar RK, Gould MK. Evidence for the Treatment of Patients With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? *Journal Chest* 2007; 132(3): 94-100.
5. Knipe H. Fleischner Society pulmonary nodule recommendations: Guidelines 2017. *Radiopaedia*. <https://radiopaedia.org/articles/fleischner-society-pulmonary-nodule-recommendations>. Acceso en la web: 12/06/2018.
6. Martin MD, Kanne JP, Broderick LS, Constantine AG. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. *Radiology* 2011; 258(1): 243-53.
7. Wiener RS, Gould MK, Woloshin S, Schwartz LM, Clark JA. What do you mean, a spot? a qualitative analysis of patients' reactions to discussions with their physicians about pulmonary nodules. *Chest* 2013; 143(3): 672-7.
8. MacMahon H, Naidich N, Goo JM, Lee KS, Leung A. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017; 284(1): 230-1.
9. Kakinuma R, Muramatsu Y, Kusumoto M, Tsuchida T, and cols. Solitary Pure Ground-Glass Nodules 5 mm or Smaller: Frequency of Growth. *Radiology* 2015; 276 (3): 873-82.
10. Kazerooni EA, Meyer CA. Lung-RADS: Pushing the Limits. *RadioGraphics* 2017; 37: 1975-93.
11. Di Muzio B, Morgan M. Lung-RADS. *Radiopaedia*. <https://radiopaedia.org/articles/lung-cancer-screening>. Acceso en la web: 04/03/2018.

12. WU R. Lung tumor. Dysplasia / carcinoma in situ. Bronchioloalveolar atypical adenomatous hyperplasia (AAH). Pathology-Outlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumorbronchAAH.html>. Acceso en la web: 02/10/2019.
13. Kitagawa H, Goto A, Niki T, Hironaka M, Nakajima J, Fukayama M. Lung adenocarcinoma associated with atypical adenomatous hyperplasia. A clinicopathological study with special reference to smoking and cancer multiplicity. *Pathology International* 2003; 53(12): 826-7.
14. Chung K, Jacobs C, Scholten E, Goo J, Prosch H, Col. Lung-RADS Category 4X: Does It Improve Prediction of Malignancy in Subsolid Nodules? *Radiology* 2017; 284(1): 269-70.
15. McKee J, Regis S, McKee A, Flacke S, Wald C. Performance of ACR Lung-RADS in a clinical CT lung screening program. *JACR* 2016; 13(2): 25-9.
16. Sim YT, Goh YG, Dempsey MF, Has S, Poon FW. PET-CT evaluation of solitary pulmonary nodules: correlation with maximum standardized uptake value and pathology. *Lung* 2013; 191(6): 623-7.