

# ACTUALIZACIÓN EN EL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

F.J. Gómez de Terreros Caro, C. Gómez-Estern Aguilar, C. Disdier Vicente

Sección de Neumología y Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

## INTRODUCCIÓN

La detección de un nódulo pulmonar solitario (NPS) es un motivo de consulta frecuente en Neumología. Se estima que en las radiografías de tórax realizadas por cualquier motivo aparece un NPS en el 0,09 al 0,2%<sup>1</sup> y esta incidencia es muy superior en la tomografía computarizada de tórax (TC) donde se encuentran hasta en el 51% de los pacientes fumadores de más de 50 años de edad<sup>2</sup>. El diagnóstico diferencial es amplio (Tabla 1), pero la posibilidad de que el NPS sea la expresión de una neoplasia maligna exige realizar una evaluación cuidadosa de cada paciente con el fin de obtener un diagnóstico final de certeza empleando las técnicas que ofrezcan un mejor balance riesgo beneficio. O dicho de otro modo, remitir para una resección quirúrgica aquellos casos de nódulos malignos en los que la cirugía vaya a ser además su tratamiento y evitar la toracotomía en los casos de nódulos benignos.

El conocimiento científico sobre el NPS se ha multiplicado en los últimos años como consecuencia, fundamentalmente, de los distintos estudios de detección precoz de cáncer de pulmón mediante TC. Por otra parte, las técnicas de imagen continúan evolucionando, mejorando su resolución y disminuyendo la radiación aportada al paciente. Además, la tomografía por emisión de positrones (PET) es cada día más accesible en la práctica clínica habitual y disponemos de más conocimiento y experiencia sobre su utilidad en este proceso.

## DEFINICIÓN

Se define como nódulo pulmonar solitario a aquella lesión única, redondeada, rodeada de parénquima pulmonar de menos de 3 cm de diámetro y sin adenopatías mediastínicas ni atelectasia asociada<sup>3,4,5,6</sup>. Aunque distintas publicaciones han considerado diferentes tamaños en el NPS, dado que la mayoría de estas lesiones mayores de 3 cm son malignas, existe actualmente consenso en

establecer en 3 cm de diámetro la diferencia entre nódulo y masa pulmonar.

## APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

La aproximación al diagnóstico y tratamiento del NPS se inicia con una evaluación de la probabilidad de malignidad del mismo que se establece a partir de unos criterios clínicos y radiológicos<sup>3,4,5,6</sup>. El inicio del estudio consiste en la realización de la historia clínica, insistiendo sobre los antecedentes de tabaquismo, la exploración física, la valoración de la radiografía de tórax y, si no se dispone de él, hacer una TC de tórax. Las siguientes decisiones y la indicación de las sucesivas exploraciones complementarias son más difíciles. La conveniencia de realizar una fibrobroncoscopia, una punción aspiración con aguja fina guiada por TC (PAAF), una TC-PET, todas ellas o indicar una toracotomía, va a venir determinada por la probabilidad de malignidad del nódulo, la accesibilidad del mismo, la disponibilidad de las diversas técnicas, la experiencia y rentabilidad de las mismas en cada centro, así como de la situación clínica del paciente.

## EVALUACIÓN CLÍNICA

Como hemos comentado anteriormente la valoración clínica es el primer paso en el estudio del NPS y de hecho, la determinación de la probabilidad pretest de la malignidad del NPS debe realizarse en todos los casos, ya sea de una modo cualitativo mediante la valoración subjetiva de las características del paciente y los hallazgos radiológicos (Tabla 2) o mediante un cálculo cuantitativo utilizando fórmulas validadas<sup>7</sup>. Ambos modelos de estimación han demostrado tener una precisión similar. Varios trabajos han intentado averiguar cuáles son los aspectos clínicos más importantes a tener en cuenta cuando estudiamos un paciente con un NPS. En un estudio clásico realizado en la Clínica Mayo por Swensen et al<sup>7</sup> se analizaron de forma retrospectiva las historias clí-

Recibido: 19 de septiembre de 2007. Aceptado: 15 de enero de 2008

Correspondencia:  
Francisco Javier Gómez de Terreros Caro  
Avd. Ruta de la Plata 42, 4º b  
10001 Cáceres  
jagoteca@gmail.com

TABLA 1  
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL NÓDULO  
PULMONAR SOLITARIO

<b>NEOPLASIAS</b>	
Malignas	
-	Carcinoma primario de pulmón
-	Linfoma pulmonar
-	Tumor carcinoide
-	Metástasis solitaria
Benignas	
-	Hamartoma
-	Condroma
<b>INFLAMATORIOS</b>	
Infecciosos	
-	Granulomas (Tuberculosis, hongos)
-	Nocardiosis
-	Neumonía redonda
No infecciosos	
-	Artritis reumatoide
-	Granulomatosis de Wegener
<b>VASCULARES</b>	
-	Malformación arteriovenosa
-	Infarto pulmonar
-	Hematoma
<b>MALFORMACIONES CONGÉNITAS</b>	
-	Quiste broncogénico
-	Atresia bronquial con impacto mucoso
-	Secuestro pulmonar

nicas y los exámenes radiológicos de 419 pacientes con un NPS. Estos autores seleccionaron mediante modelos de regresión logística una serie de variables, tanto clínicas como radiológicas, que se asociaban de forma independiente a la probabilidad de malignidad del nódulo. De las variables clínicas la edad, el tabaquismo y los antecedentes de neoplasia extratorácica en los cinco años anteriores a la detección del nódulo, fueron las que se asociaban a mayor probabilidad de malignidad.

Más recientemente, Gould et al<sup>8</sup> han analizado de forma prospectiva las características de 375 pacientes con un NPS de los que 204 de ellos fueron finalmente malignos. En este trabajo encontraron como predictores de malignidad el tabaquismo activo, el antecedente de tabaquismo así como la edad. Los pacientes fumadores o exfumadores tenían ocho veces más probabilidad de tener un nódulo maligno que los que no habían fumado. También, un menor tiempo desde el abandono del tabaco hasta la aparición del nódulo se asoció a una mayor probabilidad de que la lesión fuese tumoral. Por otra parte, la edad duplicaba la probabilidad de malignidad por cada 10 años cumplidos.

Así pues, distintos trabajos han encontrado de forma consistente que la edad, el tabaquismo y los antecedentes de neoplasia son las variables clínicas más importantes para la predicción de la malignidad del NPS y en consecuencia, los pacientes fumadores o exfumadores, de mayor edad y con antecedentes de neoplasia van a ser los que tengan más posibilidades de tener un nódulo maligno<sup>7,8,9</sup>.

### RADIOLOGÍA DEL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

En el estudio del NPS el análisis de las características radiológicas es de gran importancia. El objetivo ideal sería obtener mediante técnicas de imagen un diagnóstico definitivo, pero hoy por hoy, a pesar del impresionante desarrollo tecnológico, sólo la biopsia nos ofrece ese resultado en todos los casos.

TABLA 2  
ESTADIFICACIÓN DEL RIESGO DE MALIGNIDAD DEL NÓDULO PULMONAR SEGÚN CRITERIOS CLÍNICOS RADIOLOGÍCOS

Variable	Riesgo de malignidad		
	Bajo	Intermedio	Alto
Tamaño del nódulo (cm)	<1,5	1,5-2,2	≥2,3
Edad	<45	45-60	>60
Historia de tabaquismo	Nunca fumador	Fumador de menos de 20 cigarrillos al día	Fumador de más de 20 cigarrillos al día
Años de abandono del tabaquismo	Nunca fumador o abandono hace más de 7 años	Abandono hace menos de 7 años	Fumador activo
Bordes	Lisos	Lobulados	Espiculados

Modificado de Ost D, et al. (5)

El estudio radiológico del NPS incluye fundamentalmente los siguientes aspectos: tamaño del nódulo, localización, calcificación, bordes, cavitación, presencia de grasa, densidad, crecimiento y captación de contraste<sup>6,10,11</sup>.

#### Tamaño

Dentro de la definición de NPS se incluyen sólo los de menos de 3 cm, pues lesiones de mayor tamaño son malignas con mucha más frecuencia<sup>3</sup>. Así, cuanto mayor es un nódulo pulmonar, más probabilidad de malignidad tiene. Más del 90% de los NPS menores de 2 cm son benignos<sup>12,13</sup>, sin embargo el diámetro de un NPS no debe considerarse como indicador absoluto de benignidad, o dicho de otro modo, un NPS de 1 cm de diámetro no debe ser considerado a priori como benigno y exige una actitud similar a otro de mayor tamaño.

La radiografía convencional de tórax no es una buena técnica para detectar lesiones de tamaño inferior a 0,9 cm de diámetro<sup>14</sup>, incluso algunos nódulos más grandes pueden quedar ocultos tras las costillas o estructuras vasculares. El estudio comparativo con radiografías previas facilita la identificación de lesiones nuevas y es además de inestimable ayuda, pues un nódulo que permanece sin cambios durante al menos dos años es casi siempre benigno y en principio no requerirá más exploraciones<sup>3,4,5,15,16</sup>.

La TC permite detectar nódulos más pequeños. La práctica de la TC torácica se encuentra hoy en día muy extendida y forma parte de la práctica clínica diaria. Este hecho ha motivado que el hallazgo casual de pequeños nódulos pulmonares sea frecuente, en torno al 9% de los TC hechos fuera de los programas de detección precoz del cáncer de pulmón y en hasta del 50% de los realizados por este motivo<sup>17</sup>. Incluso dentro de estos programas el tamaño del nódulo influye en su probabilidad de malignidad. En fumadores, nódulos de 4 mm o menores tienen una probabilidad de malignidad menor del 1%, mientras que cuando alcanzan los 8 mm son malignos más del 10%<sup>18</sup>. Existen recomendaciones específicas para el seguimiento de lesiones de menos de 8 mm, dependiendo de los factores de riesgo asociados del paciente (Tabla 3).

Así pues, sabemos que a mayor tamaño del nódulo más probabilidad de malignidad tiene, que los detectados en una TC y son menores de 4 mm más del 99% carecen de trascendencia clínica, pero aún así todos ellos exigen un seguimiento apropiado<sup>18</sup>.

#### Localización

El cáncer de pulmón se localiza con más frecuencia en el pulmón derecho (1,5 veces) y algunos trabajos han encontrado que el 70% de los tumores aparecen en los lóbulos superiores, siendo la localización más prevalente el lóbulo superior derecho<sup>19,20</sup>. Al contrario, los nódulos benignos tienen una distribución sin preferencias entre ambos hemitórax y tampoco entre los distintos lóbulos. No obstante, el hecho de que un NPS se halle en una u otra localización no hace cambiar la actitud clínica hacia el mismo.

Los distintos tipos histológicos de cáncer de pulmón tienen también algunas localizaciones más habituales. Más del 50% de los adenocarcinomas aparecen como lesiones periféricas, mientras que el carcinoma epidermoide es con más frecuencia central<sup>16,21</sup>.

El consumo de cigarrillos bajos en nicotina se ha asociado con algunos cambios en la incidencia y localización de los distintos tipos de cáncer de pulmón. Se piensa, que los fumadores de estos cigarrillos, al inhalar el humo más profundamente, éste se distribuye más distal en los pulmones favoreciendo la aparición de tumores periféricos, fundamentalmente adenocarcinomas<sup>6</sup>.

#### Calcificación

Algunos patrones de calcificación de los nódulos pulmonares permiten considerarlos como benignos con mucha fiabilidad. Las calcificaciones que indican benignidad son: patrón difuso, nido central, patrón laminar y en palomita de maíz. Los tres primeros se ocasionan después de procesos infecciosos, en España fundamentalmente por tuberculosis. El patrón en palomita de maíz es típico de la calcificación condroide que aparece en los hamartomas con una frecuencia variable según las series, entre el 5% y el 50% aproximadamente<sup>10,11</sup>. La apreciación de uno de estos tipos de calcificación se asocia a una probabilidad de benignidad muy próxima al 100%.

TABLA 3  
PROPUESTA DE SEGUIMIENTO CON TC DE LOS NÓDULOS PULMONARES DE MENOS DE 8 MM

Tamaño	Pacientes de bajo riesgo	Pacientes de alto riesgo
≤4 mm	No precisan seguimiento	TC en 1 año, si no hay crecimiento no precisan más seguimiento
>4- 6mm	TC en 1 año, si no hay crecimiento no precisan más seguimiento	TC en 6-12 meses y si no hay cambios después en 18-24 meses
>6-8 mm	TC en 3, 9 y 24 meses, con evaluación de captación de contraste, PET y/o biopsia	TC en 3, 9 y 24 meses, con evaluación de captación de contraste, PET y/o biopsia
La evaluación del riesgo depende fundamentalmente de la edad e historia de tabaquismo		

Modificado de McMahon H, et al. (9)

Por desgracia sólo entre el 38% y el 63% de los nódulos benignos muestran calcificaciones y además la radiografía de tórax puede inducir a errores en este sentido. Como hemos mencionado anteriormente, la radiografía convencional no permite ver nódulos menores de 9 mm y, por lo tanto, las lesiones de pequeño tamaño son difícilmente caracterizables si empleamos sólo esta técnica. Sabemos que si se estudian lesiones de 13 mm mediante radiografía convencional, un 7% de las que se estiman como calcificadas no lo están tras su análisis con TC, por lo que podrían ser potencialmente malignas<sup>22</sup>. Este hecho aconseja el empleo de la TC para el estudio de lesiones de pequeño tamaño y así evitar errores inducidos por la limitación de la radiografía simple de tórax.

Otra consideración importante es que las calcificaciones que no se ajustan a los patrones típicos mencionados no sirven como indicadores de benignidad. En general un 13% de los cánceres de pulmón muestran algún tipo de calcificación, si bien sólo un 2% de los de diámetro inferior a 3 cm la presentan<sup>23,24</sup>. También es necesario resaltar que en un mismo nódulo se pueden apreciar simultáneamente características de benignidad con otras de malignidad. Por ejemplo, si se observa una calcificación central en un nódulo de bordes espiculados ha de hacernos sospechar sobre la posible naturaleza maligna de la lesión.

#### *Bordes*

El estudio de los bordes del NPS tiene una gran importancia. Las características de malignidad incluyen: los bordes irregulares, espiculados y lobulados. Los bordes irregulares y espiculados se asocian a la diseminación de células malignas por pequeños vasos, linfáticos y septos interlobulillares y su presencia se posee un valor predictivo positivo de malignidad del 90% y apoyaría tomar una actitud agresiva<sup>6,10,11</sup>. Los bordes irregulares son también apreciables en patologías granulomatosas, en la neumonía lipoidea, la fibrosis masiva progresiva y la neumonía organizada.

Las lesiones lobuladas son malignas hasta en un 40%<sup>25</sup>. En ocasiones, la presencia de nódulos satélites producen la apariencia de bordes lobulados por lo que cuando vemos este tipo de márgenes debemos examinarlos con mucho detenimiento para evitar este error. La presencia de nódulos satélites es un indicador bastante fiable de benignidad, aunque sin olvidar que pueden existir en un 10% de nódulos malignos<sup>6</sup>.

Por lo tanto, se puede resumir que los bordes espiculados son predictores de malignidad, pero al contrario, los bordes lisos no indican benignidad, más de un tercio de las lesiones malignas tienen esta apariencia, y en especial, las metástasis tienen bordes lisos.

#### *Cavitación*

La cavitación es una característica que se aprecia con más frecuencia en lesiones pulmonares de mayor tamaño. Su presencia no tiene por sí misma valor en la tipificación de la naturaleza del NPS. Sí que se ha evaluado el grosor de la pared de la cavidad como indicador de benignidad o

malignidad. Cuando las paredes tienen un grosor mayor de 16 mm las lesiones tienen una alta probabilidad de malignidad, estimada por encima del 84%, mientras que cuando tienen un grosor inferior a 4 mm el 95% aproximadamente son benignas<sup>26,27</sup> (figura 1).

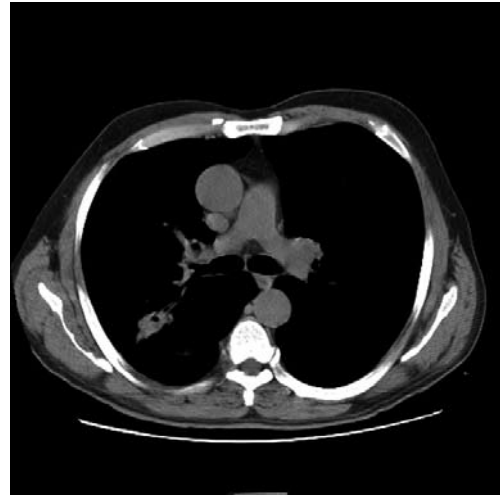


Figura 1. Nódulo pulmonar cavitado.

#### *Presencia de grasa*

La TC nos permite detectar la presencia de tejido adiposo en el NPS con mucha fiabilidad. En nódulos muy pequeños se pueden producir errores al existir más volumen parcial, pero si identificamos valores de atenuación de entre -40 a -120 UH se puede asegurar el contenido graso en la imagen analizada. Este hecho aplicado al NPS quiere decir que los diagnósticos se reducen al hamartoma (figura 2) o lipoma, siendo este último mucho menos frecuente<sup>28</sup>. La especificidad de este hallazgo es muy alta de benignidad, pero debemos conocer las excepciones, y es que también se identifica grasa en los liposarcomas y en ocasiones en las metástasis del carcinoma renal.



Figura 2. Hamartoma.

### Densidad del nódulo

El desarrollo de la TC y en especial el conocimiento científico derivado de los distintos programas de detección precoz del cáncer de pulmón con esta herramienta ha puesto de manifiesto la importancia de que un NPS sea sólido, parcialmente sólido o no sólido. La gran mayoría de los nódulos que se identifican son sólidos. En el estudio *Early Lung Cancer Action Project* (ELCAP)<sup>29</sup>, más del 80% de los nódulos identificados eran sólidos mientras que un 19% fueron parcialmente sólidos o no sólidos. En estos últimos la frecuencia de malignidad fue muy superior que en los de características sólidas. Así, de los nódulos parcialmente sólidos resultaron ser malignos un 63% y de los no sólidos un 18% frente al 7% de los sólidos (figura 3).

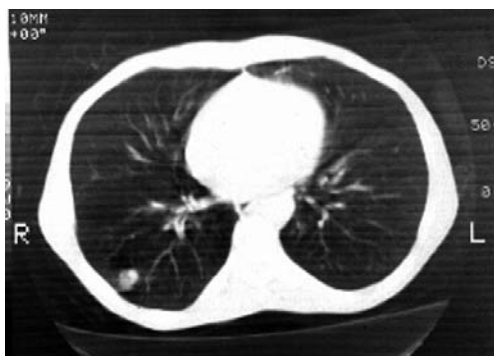


Figura 3. Nódulo pulmonar parcialmente sólido.

Hay que destacar que la histología de estas lesiones no sólidas es distinta de las sólidas, con un predominio del carcinoma bronquioloalveolar y el adenocarcinoma con rasgos bronquioloalveolares<sup>29</sup> y además tienen una biología peculiar, con un crecimiento más lento que puede requerir un tiempo de seguimiento superior a los dos años habituales<sup>17</sup>. Así, se ha demostrado la importancia que tiene el hallazgo de lesiones nodulares no sólidas o parcialmente sólidas en una TC torácica, al ser malignas con una frecuencia muy superior a la de las lesiones sólidas.

### Crecimiento

La determinación del crecimiento del nódulo pulmonar, comparando una imagen actual con otra previa, es una herramienta muy utilizada en el estudio del NPS. Como regla general asumimos que una lesión que duplica su volumen en menos de 30 días o en más de 400 es benigna y por lo tanto no sería necesario practicar otras exploraciones. Sin embargo, Yanckelewitz y Henschke<sup>30</sup> calcularon el valor predictivo positivo para benignidad cuando una lesión permanece estable durante dos años y el resultado fue tan solo del 65%, con una sensibilidad del 40% y una especificidad del 72%. Así, aunque en la práctica se siga empleando la ausencia de crecimiento durante dos años como signo de benignidad, no se puede considerar un método infalible y es preciso

investigar si hay pruebas de imagen realizadas con más de dos años de anterioridad con las que comparar las actuales y en los casos en los que coexistan otras variables confieran a la lesión una mayor probabilidad de malignidad puede ser recomendable ampliar el plazo de seguimiento.

La comparación de dos radiografías de tórax o incluso de dos imágenes de TC no es sencilla y está sujeta a varias limitaciones. Un aumento del diámetro de un nódulo del 26% se corresponde con un incremento del volumen del 100%. De esta forma, determinar con seguridad el crecimiento o no de una lesión de menos de 1 cm es difícil, más aún si se están comparando exámenes realizados con técnicas y equipos diferentes y cuando las imágenes no están hechas con ese propósito específico. De la misma manera, un crecimiento de 2 mm puede pasar desapercibido si no se usan métodos digitales. Por ejemplo, un nódulo de 5 mm se duplica si incrementa su diámetro en 1,25 mm y esto sería indicador de malignidad si ocurre en más 30 días y menos de dos años. Esta duplicación del volumen es muy compleja de apreciar sólo con el examen visual de la imagen.

A medida que se van renovando los equipos de TC, con la incorporación de los modelos multicorte, se está disminuyendo el tiempo de adquisición de la imagen, mejorando resolución anatómica, reduciéndose los artefactos por movimiento y el efecto de volumen parcial que obtienen. Además, los programas informáticos de tratamiento de la imagen permiten realizar estimaciones volumétricas que han demostrado detectar con más precisión los cambios en el tamaño de los nódulos. Aún así, muchos nódulos están rodeados de un componente inflamatorio u otros tipos de alteraciones que pueden incluirse por error al tomar las mediciones y provocar falsos positivos. Del mismo modo, en aquellos de características semisólidas, que tienen mayor probabilidad de malignidad, se corre el riesgo de dejar fuera del análisis e área no sólida que es parte de la misma.

### Captación de contraste

La TC sin contraste torácica en el NPS permite determinar si hay o no otras lesiones satélites u otros hallazgos como adenopatías mediastínicas o derrame pleural. Los cortes más finos (1-3 mm) aportan más datos sobre la densidad de la lesión, la posible cavitación, calcificación o presencia de grasa. Así, la aparición de grasa o una calcificación con patrón típico son suficientes para determinar la benignidad de la lesión. Aún así, la gran mayoría de los NPS al final del análisis son caracterizados y clasificados como indeterminados y requieren más exploraciones. La TC permite evaluar el patrón de captación de contraste intravenoso en nódulos de al menos 1 cm de diámetro. Desde hace años se conoce que los nódulos malignos o con más actividad metabólica están más vascularizados y se realzan con contraste y se ha puesto de manifiesto, entre otras técnicas, mediante angiografía, tomografía convencional y TC. El patrón de realce ha servido para diferenciar lesiones benignas de malignas en otras localizaciones como la mama, las

glándulas suprarrenales o el riñón y del mismo modo se ha estudiado en el NPS.

Swensen et al<sup>19</sup> realizaron un trabajo multicéntrico para determinar la relevancia de la captación de contraste en el NPS. Después de estudiar 356 NPS encontraron que las lesiones malignas tenían una media de incremento de 38 UH con el contraste y las benignas de 10 UH aunque con solapamiento entre ambos tipos de nódulos. Con un punto de corte de 15 UH, se consigue con valores inferiores un valor predictivo positivo de benignidad de cerca del 99% y por lo tanto es un potente predictor de benignidad. Este dato puede tenerse en cuenta en aquellos centros con experiencia en el análisis del realce del contraste de los NPS<sup>17</sup>. Los falsos negativos son raros y suelen deberse a necrosis o carcinomas bronquioloalveolares.

De los nódulos que captan más de 15 UH sólo un 58% van a ser malignos, por lo que este dato no se puede valorar como buen indicador de malignidad y de hecho los nódulos que captan contraste, en ausencia de otras características se consideran igualmente indeterminados y exigen proseguir su estudio.

### TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

En los últimos años la PET se ha incorporado progresivamente a la práctica clínica diaria. Desde su introducción el estudio del NPS ha sido una de sus primeras y más aceptadas indicaciones. Al contrario que las técnicas de imagen convencionales la PET proporciona información sobre el metabolismo de una determinada lesión o de todo un órgano y no tanto sobre anomalías macroscópicas como cambios en tamaño o forma.

La técnica consiste en la administración y posterior captación de un radiofármaco, el más extendido es la [2-<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (F-18 FDG), que es captado por las células con diferente velocidad dependiendo de su actividad metabólica y que después es fosforilado a FDG-6-fosfato en el interior celular por una hexoquinasa y se acumula en el interior celular<sup>31</sup>. Las células tumorales tienen un mayor consumo de glucosa y por lo tanto la captan con más avidez que las células no neoplásicas y también tienen más actividad de la hexoquinasa, mostrando más captación del radiotrazador lo que permite diferenciarlas de las células no neoplásicas.

En los diferentes estudios, la sensibilidad de la PET en la identificación de malignidad del NPS es alta, oscilando entre el 80 y el 100%<sup>32</sup>, en cambio la especificidad es más variable y no alcanza de forma consistente valores tan elevados encontrándose entre el 40 y el 100%. Un reciente análisis que resume 17 trabajos sobre PET y NPS<sup>17</sup> ha estimado mediante el cálculo de una curva ROC (*receiver operating characteristic*) un punto de corte óptimo con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 82,6%.

La PET cada día tiene un papel más relevante en la estadificación de cáncer de pulmón, en especial en la detección de afectación de adenopatías mediastínicas y metástasis a distancia. Sin embargo, su posición en el

estudio del NPS aún no está totalmente definida<sup>31</sup>. Aquellos casos en los que exista una alta probabilidad de malignidad y no haya contraindicación para la cirugía, el resultado de la PET no haría cambiar la actitud hacia los mismos, y por lo tanto sería en este caso una prueba innecesaria. Por el contrario, si el riesgo de la intervención es elevado y es necesario ajustar al máximo la necesidad de la intervención, la PET puede apoyar una actitud más agresiva.

La limitación del PET se encuentra en la posibilidad de proporcionar falsos positivos en las infecciones y en procesos inflamatorios como la sarcoidosis o en los nódulos reumatoideos, así como falsos negativos que se dan en los carcinomas bronquioloalveolares y en los tumores carcinoides típicos. Asimismo, lesiones malignas de tamaño inferior a 1 cm tienen una tasa de falsos negativos en torno al 20-30% y por lo tanto un PET negativo puede no evitar tener que obtener un diagnóstico histológico por lo que en estas lesiones podría no ser un método de utilidad<sup>16,17,31,32</sup>.

En definitiva, la PET tiene más importancia en aquellos casos en los que la probabilidad de malignidad del nódulo es intermedia y cuando los resultados del examen radiológico son discordantes con la probabilidad pretest de malignidad, en especial cuando la probabilidad de neoplasia estimada por parámetros clínicos (edad, tabaquismo, antecedentes de tumor) es baja y las características radiológicas del nódulo apuntan a malignidad.

### DIAGNÓSTICO BRONCOSCÓPICO DEL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

El análisis citohistológico de un NPS indeterminado pretende evitar los riesgos de una cirugía innecesaria en las lesiones benignas y apoyar la decisión de un tratamiento radical en caso de neoplasia.

Existe debate sobre la necesidad de intentar o no el diagnóstico citohistológico preoperatorio<sup>4,33</sup>. La baja rentabilidad de la broncoscopia flexible (BF) y de la PAAF, sobre todo en lesiones de muy pequeño tamaño, la posibilidad de complicaciones con la PAAF y el bajo valor predictivo negativo de un resultado negativo (para malignidad) con estas pruebas hacen que algunos autores aconsejen directamente la cirugía. No obstante, la presencia de patología benigna es mayor en lesiones de menor tamaño y la mortalidad quirúrgica puede ser del 2-7% en la resección de nódulos malignos y del 1% en los benignos<sup>5</sup>. Además, con frecuencia, las condiciones clínicas individuales como morbilidad cardiorrespiratoria, edad avanzada, rechazo inicial a la cirugía o neoplasia previa conocida hacen imprescindibles estrategias no quirúrgicas para conocer la naturaleza de estas lesiones.

La BF o PAAF son dos exploraciones mínimamente invasivas que permiten la obtención de material citohistológico del NPS. Aunque se plantean como alternativas, habitualmente se indican de forma secuencial y complementaria para alcanzar la mayor rentabilidad con el mínimo riesgo en un algoritmo diagnóstico.

La BF tiene las ventajas sobre la PAAF de explorar todo el árbol traqueobronquial y, en ocasiones, visualizar la lesión<sup>34</sup> o detectar segundas neoplasias en el tracto respiratorio incluida laringe. Además, durante la BF, pueden analizarse por punción transbronquial adenopatías hiliomediastínicas presentes en la TC. En patología benigna las muestras obtenidas por biopsia transbronquial son de mayor calidad que las obtenidas mediante aspiración transtorácica con aguja fina. Otro aspecto importante es la seguridad, ya que la tasa de complicaciones durante la broncoscopia es inferior a la de la PAAF, para la que se estima una incidencia de neumotórax en torno al 25-30% y se han descrito casos de diseminación de tumor en el tracto de inserción de la aguja<sup>35</sup>. Por último, la BF ofrece rapidez y posibilidad de autogestión de recursos diagnósticos al realizarse por el mismo equipo que estudia clínicamente al paciente.

Si revisamos la bibliografía sobre la rentabilidad de la broncoscopia en nódulos pulmonares podemos apreciar una gran heterogeneidad ya que muchos autores estudian masas pulmonares periféricas y el criterio de nódulo pulmonar puede incluir lesiones de hasta 6 cm de diámetro. La rentabilidad de la BF puede variar entre el 10 y el 80%. Esta rentabilidad dependerá esencialmente de los medios utilizados para su localización endoscópica, de la habilidad del endoscopista, de las características de nódulo (tamaño, localización, naturaleza, etc.) y de la capacidad de los distintos procedimientos endoscópicos para penetrar en la lesión y conseguir muestras de calidad suficiente.

#### *Hallazgos endoscópicos en el NPS*

La mayoría de los nódulos pulmonares se descubren como hallazgos radiológicos en pacientes asintomáticos. Los nódulos malignos pueden visualizarse endoscópicamente con signos directos o indirectos del crecimiento tumoral en el 8-25% de los casos<sup>33,34,36,37</sup>. Ocasionalmente pueden detectarse lesiones contralaterales o en laringe<sup>38</sup>. La TC no tiene sensibilidad suficiente para predecir la posibilidad de afectación endobronquial.

#### *Localización de las lesiones no visibles endoscópicamente*

En el diagnóstico broncoscópico de lesiones pulmonares periféricas es fundamental que el instrumental endoscópico alcance la lesión para la toma de muestras representativas<sup>39</sup>. Desde la aparición del broncoscopio flexible, la radioscopia ha sido el método más utilizado para dirigir el instrumental y confirmar el funcionamiento de pinzas y agujas transbronquiales. La broncoscopia guiada por TC estándar<sup>40</sup> o TC fluoroscopia<sup>41</sup> también ha mostrado ser útil, pero la radiación y sobre todo los tiempos de ocupación de la sala de radiología hacen poco aplicable su utilización rutinaria en nuestro país. En los últimos años se han desarrollado sistemas de guía virtuales (broncoscopia virtual<sup>42</sup>, navegador electromagnético<sup>43</sup>) así como instrumental para localizar nódulos por visión directa (broncoscopios ultrafinos<sup>44</sup>, minisondas ecográficas<sup>45</sup>).

La ecobroncoscopia se realiza mediante sondas radiales de 20 MHz insertadas en una vaina que se introducen por el bronquio sospechoso hasta alcanzar la lesión. Una vez localizada ésta, se retira la sonda y se mantiene la vaina externa que actúa como un canal de trabajo extendido por el que se introducen pinzas y cepillos.

La navegación electromagnética constituye otro avance reciente para el diagnóstico de nódulos periféricos. El equipo utiliza un software que reconstruye las imágenes de una TC del paciente y genera una broncoscopia virtual. En una segunda fase, se marcan la lesión y una serie de referencias anatómicas en la imagen virtual así como en la imagen real broncoscópica para su integración y visualización en un monitor que proporciona durante la broncoscopia imágenes de la situación del sensor en distintos planos tomográficos y una diana que indica la proximidad a la lesión. El campo electromagnético se crea apoyando al paciente sobre una tabla que emite ondas electromagnéticas de baja frecuencia y capta la posición de un catéter-microsensor que se introduce por el canal de trabajo del broncoscopio dentro de una vaina que servirá de canal de trabajo extendido una vez que se alcance el nódulo y se retire el sensor.

#### *Rentabilidad de las técnicas endoscópicas en lesiones periféricas*

La mayoría de las publicaciones de la rentabilidad de la broncoscopia en lesiones periféricas incluyen masas y lesiones nodulares menores de 6 cm, con lo que es difícil conocer la capacidad diagnóstica de la broncoscopia en lesiones menores de 3 cm. Rivera y Mehta<sup>46</sup>, en una reciente revisión de la rentabilidad de la broncoscopia en lesiones periféricas, analizan 34 trabajos con más de 50 casos y encuentran una sensibilidad del 0,57 para la biopsia transbronquial (21 estudios), 0,54 para el cepillado (18 estudios), 0,43 para el lavado broncoalveolar y broncoaspirado (14 estudios) y 0,65 para la punción transbronquial (7 estudios). La combinación de todas las técnicas obtuvo una rentabilidad global del 0,78 (16 estudios).

El número de biopsias tiene importancia para aumentar la rentabilidad de la broncoscopia. Con la primera biopsia se obtiene el diagnóstico en el 45% de los pacientes, con 4 en el 50%, con 6 en el 70% y la máxima rentabilidad se obtendría con 10 BTB<sup>47</sup>. Utilizando sondas ecográficas, con la primera biopsia se obtiene el diagnóstico en el 64,7%, con dos en el 80%, con tres en el 87,1%, con cuatro el 90,6% y con cinco el 96,5%<sup>48</sup>. De la misma manera, es aconsejable repetir el número de cepillados (al menos dos), para obtener la mayor rentabilidad<sup>49</sup>.

#### *Influencia de las características del nódulo en el diagnóstico broncoscópico*

La naturaleza neoplásica o benigna, el tamaño de la lesión, la localización más o menos periférica o apical y la facilidad de acceso a través de un bronquio no obs-

truido, comprimido o angulado son características que van a influir en la rentabilidad de la broncoscopia.

Para las lesiones benignas, salvo ciertos diagnósticos microbiológicos alcanzables por broncoaspirado o lavado broncoalveolar (tuberculosis, otras micobacteriosis, infección por ciertos hongos, etc.), la biopsia transbronquial es más útil que el cepillado o broncoaspirado<sup>37</sup>. La sensibilidad de la broncoscopia en el diagnóstico de patología benigna es menor que en patología neoplásica.

El tamaño de la lesión es el factor más importante en la broncoscopia con biopsia guiada por fluoroscopia. En la revisión anteriormente descrita de Rivera y Mehta<sup>46</sup>, la sensibilidad de la broncoscopia para los tumores menores de 2 cm fue del 0,34 frente al 0,63 en lesiones de mayor tamaño (10 estudios).

La relación entre el bronquio y nódulo pulmonar fue descrita por Tsuboi et al<sup>50</sup> en 1967 que la clasificó en cuatro tipos según el grado de obstrucción o compresión de la luz bronquial por el tumor. Cuando se visualiza el "signo del bronquio" en una TC con cortes finos la biopsia transbronquial puede ser positiva en el 60%, mientras que cuando este signo no está presente la rentabilidad disminuye al 30%<sup>51</sup>. En nódulos de tamaño menor de 3 cm, Gaeta et al<sup>52</sup> obtuvieron el diagnóstico en ocho de diez nódulos con "signo del bronquio" visualizado en divisiones bronquiales entre el 3° y 5° divisiones bronquiales frente a ningún resultado positivo en 16 nódulos más periféricos.

#### *Rentabilidad de la broncoscopia en el estudio del NPS con las nuevas técnicas de localización.*

La endosonografía endobronquial (USEB) con sondas para el diagnóstico de nódulos menores de 3 cm tiene una rentabilidad diagnóstica entre el 60 y 80% y superior a la alcanzada con control fluoroscópico<sup>45,53</sup>. Cerca del 80% de los nódulos se pueden detectar con la sonda. Si no se localizan, se pueden redirigir hacia la lesión, con la ayuda de una cureta doblemente articulada que se introduce por el cateter que recubre la sonda y dirigida por radioscopia. Con la USEB se pueden detectar nódulos no visibles radiológicamente<sup>54,55</sup>.

Los trabajos iniciales que han aplicado la navegación electromagnética en humanos han obtenido una rentabilidad del 69% para el diagnóstico de masas y nódulos periféricos<sup>56,57</sup>. Otras series con más pacientes obtienen una rentabilidad del 74% en nódulos de un tamaño medio de 22,8 mm, con una sensibilidad similar en nódulos menores de 20 mm<sup>58</sup>. Las ventajas de este equipo con respecto a la radioscopia son la ausencia de irradiación al personal sanitario y el pequeño tamaño en comparación con el arco de radioscopia. Otra ventaja adicional puede ser la capacidad de localizar lesiones radiológicamente ocultas por la silueta cardiaca, derrame pleural o diafragma en fluoroscopia<sup>59</sup>. Esta técnica también puede utilizarse simultáneamente para el diagnóstico de adenopatías mediastínicas<sup>58</sup>. En un 1-3% de las ocasiones se ha complicado la biopsia transbronquial con neumotórax<sup>57,58</sup>.

Existen broncoscopios pediátricos de 3,2 mm de diámetro externo y más pequeños (ultrafinos) de 2,8 mm de diámetro, que pueden visualizar bronquios muy periféricos. Estos broncoscopios disponen de un canal de trabajo que permite la introducción de pinzas de biopsia. La rentabilidad con este instrumental ayudado por una TC-fluoroscopia, puede ser del 66% para nódulos menores de 2 cm, dependiendo fundamentalmente de la localización de la lesión<sup>60</sup>.

#### **PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA**

La PAAF guiada por TC ha representado un avance muy importante en los algoritmos de diagnóstico del NPS. En pacientes no candidatos a la cirugía permite diagnosticar y tipificar las lesiones malignas y en aquellos que sí son subsidiarios de tratamiento quirúrgico en ocasiones establece un diagnóstico de benignidad y permite evitar una intervención quirúrgica innecesaria.

Se trata de un procedimiento que tiene pocas contraindicaciones absolutas y bastante seguro. La principal contraindicación es la incapacidad del paciente para cooperar, para mantener una determinada postura, aguantar la respiración o contener la tos. Otras contraindicaciones son la neumonectomía previa, trastornos graves de la coagulación, insuficiencia respiratoria grave, el enfisema extenso o la hipertensión pulmonar.

La rentabilidad de la PAAF depende de varios factores, algunos dependientes del médico que la realiza (entrenamiento y experiencia), y otras relativas a la lesión a biopsiar, fundamentalmente su diámetro y diagnóstico. Como dato general, la PAAF tiene una sensibilidad del 86% y una especificidad de más del 98%<sup>6</sup>, pero si seleccionamos los NPS más pequeños, de entre 5 y 7 mm, la sensibilidad desciende al 50%<sup>61</sup>.

Algunas enfermedades también son más difíciles de diagnosticar con fiabilidad sólo con una muestra de citología. En pacientes con linfoma la rentabilidad de la PAAF desciende al 12% y por este motivo cuando se sospecha un linfoma es preferible practicar una biopsia de la lesión<sup>61,62,63</sup>.

En este aspecto también influye de forma decisiva la presencia en el lugar donde se hace la punción del citopatólogo, que es capaz de decir en pocos minutos si la muestra es válida para su análisis o si es preciso repetir la punción y obtener nuevas extensiones. Por supuesto la experiencia del citopatólogo en el estudio de estas muestras también puede hacer variar la rentabilidad de la técnica<sup>64</sup>.

El resultado de la PAAF puede ser específico para un proceso maligno o benigno y entonces las siguientes decisiones dependen de la naturaleza del diagnóstico obtenido, mientras que un resultado de benignidad no específico no permite excluir con seguridad la posibilidad de que el nódulo sea finalmente maligno.

La utilización de agujas de biopsia incrementa la rentabilidad de la prueba. En un grupo de pacientes con lesiones benignas se obtuvo un diagnóstico específico en el 31% con PAAF y hasta en el 69% al utilizar agujas de biopsia<sup>6</sup>.





Figura 4. Nódulo pulmonar en pulmón con enfisema.

La complicación más frecuente de este procedimiento es el neumotórax, que ocurre hasta en el 25%<sup>65</sup> de los pacientes, pero en la mayoría sin trascendencia clínica y en sólo un 7% es necesaria la colocación de un drenaje torácico. Dado que el neumotórax puede representar una urgencia, el equipo que lleva a cabo la punción ha de estar entrenado en la aspiración de aire del espacio pleural o en la colocación de drenajes torácicos. Los factores de riesgo asociados al neumotórax son: nódulos de tamaño pequeño, la localización central, la proximidad a cisuras, el enfisema y un ángulo de entrada cerrado<sup>65</sup> (Figura 4). La hemorragia es la segunda complicación en orden de frecuencia e importancia y aún así, casi siempre es autolimitada, pero se han comunicado casos de muerte por hemorragia después de una PAAF. El sangrado se da con más frecuencia en pacientes con trastornos de la coagulación o con hipertensión pulmonar. Mucha más rara es la aparición de un embolismo gaseoso que clínicamente se asemeja a un accidente cerebrovascular o causar convulsiones y shock. Si se produce hay que colocar al paciente en decúbito lateral izquierdo o Trendelenburg y aportar oxígeno al 100%. La realización de un TC cerebral o cardíaco puede poner de manifiesto aire dentro de estructuras vasculares y confirmar el diagnóstico<sup>6</sup>.

### TORACOSCOPIA VIDEOASISTIDA

La introducción de las técnicas videoasistidas en el campo de la cirugía torácica ofrece la ventaja de precisar una incisión de menor tamaño, menos dolor postoperatorio, menor pérdida de función pulmonar y una más rápida incorporación del paciente a la actividad diaria, además de tener una menor estancia media hospitalaria que la cirugía convencional. Incluso existen algunos programas de cirugía mayor ambulatoria que incluyen entre otras este tipo de intervenciones. La resección de un NPS por este procedimiento posibilita su análisis histológico intraoperatorio y proceder a practicar una cirugía oncológica igual que con la toracotomía abierta en el caso que fuese necesario<sup>66,67</sup>.

Prácticamente todos los NPS son resecables. La cirugía torácica convencional en los tumores malignos tiene una mortalidad no despreciable, que oscila entre el 3 y el

7% según las series, pero cuando se trata de patología benigna la mortalidad es inferior al 1%. Las cifras de morbi-mortalidad de la toracoscopia videoasistida (VATS) aún no han demostrado con contundencia una mejora en comparación a la cirugía clásica, existiendo datos de mortalidad que varían entre el 0 y el 6%.

Un grupo español<sup>68</sup> publicó los resultados de la VATS en el diagnóstico del NPS en un análisis retrospectivo de 182 casos, en los que hubo sólo un fallecimiento por tromboembolismo pulmonar, lo que supone una mortalidad del 0,55% y sin que se produjeran complicaciones mayores. La rentabilidad de la VATS fue del 98,3% (178 de 182). De los tres casos restantes, en sólo un paciente fue preciso transformar la intervención a una toracotomía convencional y en los otros dos el cirujano practicó una biopsia con aguja durante la cirugía. Sin embargo, no hemos encontrado trabajos amplios prospectivos, aleatorizados que comparen tanto la rentabilidad, la morbilidad, mortalidad y los resultados a largo plazo de la cirugía abierta con la VATS, incluso existen publicaciones que concluyen que la VATS no es más coste-efectiva que la toracotomía convencional<sup>67</sup>.

En muchas ocasiones es necesaria la escisión quirúrgica del NPS para obtener el diagnóstico. La VATS proporciona al paciente tanta seguridad como la cirugía convencional, menos dolor y una más rápida incorporación a su actividad normal. La decisión de practicar una u otra modalidad de cirugía dependerá de la experiencia del equipo quirúrgico y las condiciones del paciente.

### ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO EN EL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

La *American Collage of Chest Physicians* ha publicado recientemente una guía sobre la evaluación del paciente con nódulos pulmonares<sup>16</sup>, en la que se diferencian dos algoritmos de actuación según el nódulo sea mayor o menor de 8 mm. La probabilidad de malignidad de la lesión, la accesibilidad de la misma y la situación del paciente son los puntos clave sobre los que se vertebran los pasos a seguir. En nuestra opinión, la decisión de realizar broncoscopia, punción transtorácica, observación o biopsia quirúrgica debe individualizarse según las características del paciente y la dificultad de localización del nódulo por cualquiera de los métodos menos invasivos. Si existen factores de riesgo para neoplasia (edad avanzada, tabaquismo, bordes espiculados, localización en lóbulos superiores, etc), buen estado funcional, consentimiento para la cirugía y se trata de una lesión menor de 2 cm puede indicarse directamente la resección ya que la broncoscopia no suele ser muy rentable y la posibilidad de detectar segundas neoplasias o afectación de carina por adenopatías es muy poco frecuente en sujetos asintomáticos. En este caso un resultado negativo de la punción tampoco evitaría una resección quirúrgica de la lesión. La PET estaría justificada pero como método de estadificación de una probable neoplasia pulmonar. En pacientes indecisos para la cirugía, mala funcionalidad u otras neoplasias, puede indicarse broncoscopia con con-

trol radioscópico, ecobroncoscopia, navegador electro-magnético, o punción transtorácica guiada por TC. La broncoscopia puede ser preferible a la punción transtorácica en lesiones centrales, con signo del bronquio positivo, visibles en el plano anteroposterior radiológico, con tamaño mayor de 2 cm o cuando la PAAF esté contraindicada. La PAAF tiene mayor riesgo de complicación y suele indicarse cuando la broncoscopia no ha sido concluyente. La PAAF debe evitarse en pacientes con discrasias sanguíneas graves, alto riesgo de neumotórax,

neumonectomizados, poco colaboradores para mantener la apnea o en la hipertensión pulmonar severa.

Chhajed et al<sup>34</sup>, en un intento de optimizar los recursos propone realizar inicialmente una BF y si el resultado es negativo, continuar con una PET antes de indicar la cirugía. Con la broncoscopia podría alcanzarse el diagnóstico en el 53% de los casos y la PET podría ayudar a no intervenir los pacientes con un resultado negativo y baja probabilidad clínica de malignidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Holin SM, Dwork RE, Glaser S, Rikli AE, Stocklen JB. Solitary pulmonary nodules found in a community-wide chest roentgenographic survey. *Am Rev Tuberc* 1959;79:427-439.
- Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-761.
- Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice: the solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003;348:2535-2542.
- Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD. American College of Chest Physicians. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003;123(S1):89S-96S.
- Ost D, Fein A. Evaluation and management of the pulmonary solitary nodule. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:782-787.
- Winer-Muran HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology* 2006;239: 34-49.
- Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997;157:849-855.
- Gould MK, Ananth L, Barnett PG. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest* 2007;131:383-388.
- MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner society. *Radiology* 2005;237:395-400.
- Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000;20:43-58.
- Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of indeterminate nodule. *Radiographics* 2000;20:59-66.
- Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. I. Theory. *Radiology* 1993;186:405-413.
- Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: 5-year prospective experience. *Radiology* 2005;235:259-265.
- Kundel HL. Predictive value and threshold detectability of lung tumors. *Radiology* 1981;139:25-29.
- Libby DM, Smith JP, Altorki NK, Pasmantier MW, Yankelevitz D, Henschke CI. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest* 2004;125:1522-1529.
- Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: When is lung cancer? ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:108S-130S.
- Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: When is it lung cancer? ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:94S-107S.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McCauley DI, McGuinness G, Libby DM, Smith JP, Pasmantier MW, Miettinen OS. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004;23:164-8.
- Winer-Muran HT, Jennings SG, Tarver RD, Aisen AM, Tann M, Conces DJ, et al. Volumetric growth rate of stage I lung cancer prior to treatment: serial CT scanning. *Radiology* 2002;223:798-805.
- Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Muller NL, Sherrick A, Yamashita K, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000;214:73-80.
- Quinn D, Gianlupi A, Broste S. The changing radiographic presentation of bronchogenic carcinoma with reference to cell types. *Chest* 1996;110:1474-1479.
- Berger WG, Erly WK, Krupinski EA, Standen JR, Stern RG. The solitary pulmonary nodule on chest radiography: can we really tell if the nodule is calcified? *Am J Roentgenol* 2001;176:201-204.
- Grewal RG, Austin JH. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:867-871.
- Mahoney MC, Shipley RT, Corcoran HL, Dickson BA. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *Am J Roentgenol* 1990;154:255-258.
- Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, Fishman EK, Braverman RM, Zerhouni EA. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology* 1986;160:307-312.
- Woodring JH, Fried AM, Chaung VP. Solitary cavities of the lung: diagnostic implications of cavity wall thickness. *Am J Roentgenol* 1980;135:1269-1271.
- Woodring JH, Fried AM. Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung: a follow up study. *Am J Roentgenol* 1983;140:473-474.
- Zwirwich CV, Vedal S, Miller RR, Muller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1991;179:469-476.
- Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part solid and non-solid nodules. *Am J Roentgenol* 2002;178:1053-1057.
- Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *Am J Roentgenol* 1997;168:325-328.
- Detterbeck FC, Falen S, Rivera P, Halle JS, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 1. Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. *Chest* 2004;125:2294-2299.
- Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, Rydzak CE, Maclean CC, McClellan MB, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med* 2003;138:724-735.
- Torrington KG, Kern JD. The utility of fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Chest* 1993; 104:1021-4.
- Chhajed PN, Bernasconi M, Gambazzi F, Bubendorf L, Rasch H, Kneifel S, Tamm M. Combining Bronchoscopy and Positron Emission Tomography for the Diagnosis of the Small Pulmonary Nodule < 3 cm. *Chest* 2005;128:3558-3564.
- Matsuguma H, Nakahara R, Kondo T, Kamiyama Y, Mori K, Yokoi K. Risk of pleural recurrence after needle biopsy in patients with resected early stage lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:2026-31.

36. Wallace JM, Deutsch AL. Flexible fiberoptic bronchoscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluating the solitary pulmonary nodule. *Chest* 1982;81:665-71.
37. Gasparini S, Ferretti M, Secchi EB, Baldelli S, Zuccatosta L, Gusella P. Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. Experience with 1,027 consecutive cases. *Chest* 1995;108:131-7.
38. Cazzadori A, Di Peverri G, Marocco S, Mazzi R, Fibbia G, Concia E. Staging bronchoscopy in the preoperative assessment of a solitary nodule. *Chest* 1994;106:653.
39. Mehta AC, Kathawalla S, Chan C, Arroliga A. Role of bronchoscopy in the evaluation of solitary pulmonary nodule. *J Bronchol* 1995;2:315-322.
40. Wagner U, Walthers EM, Gelmetti W, Klose KJ, von Wichert P. Computer-tomographically guided fiberbronchoscopic transbronchial biopsy of small pulmonary lesions: a feasibility study. *Respiration*. 1996;63:181-6.
41. White CS, Weiner EA, Patel P, Britt EJ. Transbronchial needle aspiration: guidance with CT fluoroscopy. *Chest* 2000;118:1630-8.
42. Asano F, Matsuno Y, Shinagawa N, Yamazaki K, Suzuki T, Ishida T, Moriya H. A virtual bronchoscopic navigation system for pulmonary peripheral lesions. *Chest* 2006;130:559-66.
43. Schwarz Y, Greif J, Becker HD, Ernst A, Mehta A. Real-time electromagnetic navigation bronchoscopy to peripheral lung lesions using overlaid CT images: the first human study. *Chest* 2006;129:988-94.
44. Rooney CP, Wolf K, McLennan G. Ultrathin bronchoscopy as an adjunct to standard bronchoscopy in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Respiration* 2002; 69:63-68
45. Herth FJ, Ernst A, Becker HD. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur Respir J* 2002;20:972-4.
46. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:131S-148S.
47. Popovich J, Kvale PA, Eichenhorn MS, Radke JR, Ohorodnik JM, Fine G. Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. A comparison of central versus peripheral carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 521-523.
48. Yamada N, Yamazaki K, Kurimoto N, Asahina H, Kikuchi E, Shinagawa N, Oizumi S, Nishimura M. Factors related to diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath in small peripheral pulmonary lesions. *Chest* 2007;13:603-8.
49. Popp W, Merkle M, Schreiber B, Rauscher H, Ritschka L, Zwick H. How much brushing is enough for the diagnosis of lung tumors? *Cancer* 1992;70:2278-80
50. Tsuboi E, Ikeda S, Tajima M, et al: Transbronchial biopsy smear for diagnosis of peripheral pulmonary carcinoma. *Cancer* 1967; 20: 687-698.
51. Naidich, DP, Sussman, R, Kutcher, WL, et al Solitary pulmonary nodules CT-bronchoscopic correlation. *Chest* 1988;93:595-598
52. Gaeta et al. Small bronchogenic carcinomas presenting as solitary pulmonary nodules: bioptic approach guided by CT positive bronchus sign. *Chest* 1992;102: 1167-70.
53. Paone G, Nicastrì E, Lucantoni G, Dello Iacono R, Battistoni P, D'Angeli AL, Galluccio G. Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Chest* 2005;128:3551-7.
54. Herth FJ, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in fluoroscopically invisible solitary pulmonary nodules: a prospective trial. *Chest* 2006;129:147-50.
55. Yamada N, Yamazaki K, Kurimoto N, Asahina H, Kikuchi E, Shinagawa N, Oizumi S, Nishimura M. Factors related to diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath in small peripheral pulmonary lesions. *Chest* 2007;13:603-8.
56. Schwarz Y, Greif J, Becker HD, Ernst A, Mehta A. Real-time electromagnetic navigation bronchoscopy to peripheral lung lesions using overlaid CT images: the first human study. *Chest* 2006;129:988-94.
57. Becker HD, Herth F, Ernst A, Schwarz Y. Bronchoscopic biopsy of peripheral lung lesions under electromagnetic guidance. A pilot study. *J Bronchol* 2005; 12: 9-113.
58. Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, Meziane M, Mehta AC. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:982-9.
59. Hautmann H, Schneider A, Pinkau T, Peltz F, Feussner H. Electromagnetic catheter navigation during bronchoscopy: validation of a novel method by conventional fluoroscopy. *Chest* 2005;128:382-7.
60. Shinagawa N, Yamazaki K, Onodera Y, Asahina H, Kikuchi E, Asano F, Miyasaka K, Nishimura M. Factors related to diagnostic sensitivity using an ultrathin bronchoscope under CT guidance. *Chest* 2007;131:549-53.
61. Wallace MJ, Krishnamurthy S, Broemeling LD, Gupta S, Ahrar K, Morello FA Jr, et al. CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small (<or=1-cm) pulmonary lesions. *Radiology* 2002;225:823-828.
62. Goralnik CH, O'Connell DM, el Yousef SJ, Haaga JR. CT-guided cutting-needle biopsies of selected chest lesions. *Am J Roentgenol* 1988;151:903-907.
63. Schreiber G, McCrory D. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 2003;123:115S-128S.
64. Austin JH, Cohen MB. Value of having a cytopathologist present during percutaneous fine-needle aspiration biopsy of lung: report of 55 cancer patients and metaanalysis of the literature. *Am J Roentgenol* 1993;160:175-177.
65. Laurent F, Michel P, Latrabe V, Tunon de Lara M, Marthan R. Pneumothoraces and chest tube placement after CT-guided transthoracic lung biopsy using a coaxial technique: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1999;172:1049-1053.
66. Morikawa T. Thoracoscopic surgery for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006;12:383-387.
67. Van Schil P. Cost analysis of videoassisted thoracic surgery versus thoracotomy. Critical review. *Eur Respir J* 2003;22:735-738.
68. Congregado Loscertales M, Girón Arjona JC, Jiménez Merchán R, Arroyo Tristán A, Arenas Linares C, Ayarra Jarne J, et al. Utilidad de la toroscopia videoasistida en el diagnóstico del nódulo pulmonar solitario. *Arch Bronconeumol* 2002;38:415-420.