

## TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN DEL PROYECTO	2
2. INTRODUCCION	3
3. JUSTIFICACION	5
4. MARCO TEORICO	6
4.1 PATOLOGIA NO NEOPLASICA	7
4.2 PATOLOGIA NEOPLASICA	13
5. OBJETIVOS	23
6. METODOLOGIA	23
6.1 TIPO DE ESTUDIO	23
6.2 POBLACION A ESTUDIO	24
6.3 ANALISIS DE LA INFORMACION	26
7. CRONOGRAMA	27
8. DISPOSICIONES ETICAS	27
9. RESULTADOS	28
10. DISCUSION	32
11. BIBLIOGRAFIA	34

# **CONCORDACIA DEL DIAGNOSTICO RADIOLÓGICO VS BIOPSIA EN PATOLOGÍA PULMONAR**

---

**PAULINA OJEDA MD**

**ALEXANDRA GUARIN BARAJAS MD**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
HOSPITAL SANTA CLARA (ESE)**

**XI-2009**

## OYECTO

En Colombia, la patología pulmonar es una de las causas mas frecuentes de consulta y morbilidad de servicios de medicina general y de medicina interna.

Algunas de las patologías que se presentan a nivel neumológico requieren de un diagnostico exacto para su adecuado tratamiento, ya sean estas de índole infeccioso, tumoral u ocupacional. No existen estudios en Colombia que muestren el grado de concordancia diagnostica entre la opinión radiológica y el estudio anatomopatológico en patología pulmonar de manera global, bien sea con lavado broncoalveolar, biopsia transbronquial o biopsia abierta según lo amerite el caso como método diagnostico Gold Standar. Este estudio busca evaluar grado de concordancia del diagnostico radiológico en relación al diagnostico definitivo dado en el estudio de patología.

El Hospital Santa Clara (ESE) es una institución pública de referencia en enfermedades neumológicas en Bogota y durante muchos años en el país. El servicio de anatomía patológica cuenta con un archivo sistematizado desde 1997 en el cual se identificó cada paciente con los diagnósticos emitidos por estudio de lavado broncoalveolar (BAL), biopsia transbronquial y biopsia abierta. Con los datos de este archivo y teniendo acceso a las historias clínicas de los pacientes fue revisado el diagnostico radiológico previo a las pruebas de patología para evaluar el grado de correlación entre los mismos.

Se encontró registro de 268 pacientes en la base de datos ya mencionada, sobre los cuales se realizo el análisis por variables encontrando que la mayoría de procedimientos se realizo en hombres, con una edad promedio de 51 anos y diagnostico mas frecuente con el estudio anatomopatológico son las neoplasias primarias y el menos frecuente como es de esperarse por el fácil diagnostico de la misma con estudios no invasivos es la TBC,

diagnostica solo se tubo acceso a la información completa de 58 pacientes sobre los cuales se hizo el análisis encontrando un grado de concordancia débil (Kappa de 0.3236).

El bajo grado de concordancia diagnostica encontrado podría estar influenciado por los problemas metodológicos propios de un estudio en el cual la información es tomada de historias clínicas, teniendo en cuenta que no se pudo hacer control de sesgos tan importantes como el grado de entrenamiento y experiencia de los diferentes radiólogos que realizaron la lectura, lo cual tiene también gran influencia en los resultados.

Es necesario realizar estudios futuros donde se tenga en cuenta las dificultades técnicas que se tuvieron durante el desarrollo de este trabajo por la metodología utilizada y la influencia que pueden tener en los resultados para mejorarlos.

**PALABRAS CLAVES:** Lavado broncoalveolar (BAL), biopsia transbronquial (BTB), biopsia abierta (BA), Tuberculosis (TBC), Tomografía Axial Computarizada (TAC) , Organización Mundial de la Salud (OMS)

## 2. INTRODUCCION

La importancia de la enfermedad pulmonar en la perspectiva de la patología y la medicina clínica no puede ser subestimada. Las infecciones respiratorias primarias como la bronquitis y la neumonía son comunes en la práctica clínica, y en la mayoría de los casos no requieren más que estudios clínicos para su adecuado diagnostico. Por otro lado en los últimos tiempos con el incremento de patologías neoplásicas secundarias al cigarrillo y agentes ambientales, asociado a los procesos infecciosos de pacientes inmunosuprimidos antes poco mencionadas

diagnostico especifico para su manejo, se ha hecho necesario el estudio histopatológico como método gold estándar en el diagnostico de patología pulmonar. <sup>(1)</sup> Esto ha sido posible gracias a los avances hechos en procedimientos como la fibrobroncoscopia, teniendo así los pacientes la posibilidad de un acercamiento diagnostico más certero y por ende con un manejo más adecuado desde el inicio de la enfermedad.

Dentro del espectro de las enfermedades pulmonares se encuentran algunas patologías en las que el diagnostico clínico es en la gran mayoría de los casos certero, principalmente las de tipo reactivo e infeccioso. Las patologías neoplásicas por su parte así como los agentes infecciosos atípicos, hongos, micobacterias, enfermedades exposicionales y de tipo autoinmune son de difícil diagnostico clínico siendo necesario llegar a procedimientos invasivos para un adecuado diagnostico. <sup>(2)</sup>

En países como Colombia el diagnostico especialmente de enfermedades infecciosas tales como la tuberculosis (TBC) o el Pneumocistis Carini tienen un alto grado de certeza diagnostica con los estudios clínico radiológicos <sup>(3)</sup>, sin embargo muchos de estos pacientes son llevados a estudios invasivos como la fibrobroncoscopia con diferentes diagnósticos. Por otro lado las patologías neoplásicas también diagnosticadas inicialmente de manera clínica requieren siempre de los estudios histopatológicos para un diagnostico exacto que las subclasifique y permita un manejo dirigido.

En instituciones especializadas en neumología, el entrenamiento de neumólogos y radiólogos sugiere que el grado de certeza diagnostica sea alto, sin embargo no se han realizado estudios hasta el momento en Colombia que permitan definir que grado de concordancia real que tienen los estudios radiológicos respecto al diagnostico definitivo dado por el estudio histopatológico en enfermedades pulmonares en general, encontrándose estudios en los cuales se hace correlación

en casos específicos tales como angeitis, granulomatosis, carcinoma endobronquial, entre otras. <sup>(4, 5, 6, 7)</sup> Sin embargo no se encuentran estudios en los cuales se de un valor estadístico específico a la concordancia radiológica y anatomopatológica para las enfermedades pulmonares de manera global. El presente estudio pretende hacer esta medición objetiva en un hospital de referencia neumológica donde se encuentra personal con un alto nivel de entrenamiento en esta área con lo cual estaríamos obteniendo los valores de concordancia mas altos en relación al promedio de instituciones nacionales.

### 3. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad pulmonar es una patología de alta incidencia y prevalencia con una alta morbilidad la cual es además directamente dependiente del manejo temprano y sobre todo adecuado, el cual depende en gran parte de un diagnóstico certero. Hasta el momento se ha utilizado como estudio confirmatorio de los diagnósticos radiológicos mas frecuentemente el lavado bronco alveolar (BAL), la biopsia transbronquial (BTB) o biopsia abierta (BA) de pulmón especialmente en aquellos casos en los que existe duda diagnóstica o en pacientes que a pesar de tratamiento persisten con el cuadro clínico y se sospecha un error en el diagnóstico inicial dado con base en los estudios radiológicos y la clínica del paciente.

No existen estudios en nuestro país que puedan mostrar el grado de concordancia del diagnóstico radiológico en relación al resultado de la prueba Gold Estándar en las diferentes patologías pulmonares, encontrándose algunos estudios solo para patologías específicas en los que presentan la correlación clínico-radiológica y patológica de casos especiales mas no de la patología pulmonar general. En muchas regiones donde no hay la posibilidad de métodos diagnósticos invasivos es importante saber hasta que grado se puede ser certero con la utilización únicamente de los hallazgos clínicos y radiológicos en los cuales se basen los

antes de pensar en enviar a estos a un hospital de IV nivel donde se lleven a cabo procedimientos mas complejos.

Debemos recordar además que en su mayoría las enfermedades infecciosas difícilmente llegan a requerir un procedimiento invasivo para su diagnostico, con lo cual en el presente estudio podremos discernir también en que porcentaje se termina en un procedimiento de alta complejidad para diagnostico de una patología infecciosa.

## 4. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE

Se ha predicho que el número de muertes por enfermedades pulmonares, especialmente por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer de pulmón y TBC, seguirá aumentando hasta el año 2020. Se calcula que, de los 68 millones de muertes en todo el mundo, 11,9 millones serán causadas por enfermedades pulmonares (4,7 millones por EPOC, 2,5 por neumonía, 2,0 por TBC y 2,3 por cáncer de pulmón).

Globalmente, en términos de mortalidad, incidencia, prevalencia y costos, las enfermedades respiratorias ocupan el segundo lugar (después de las enfermedades cardiovasculares). En algunos países (p. ej., en el Reino Unido), ocupan ya el primero en términos de mortalidad. <sup>(8)</sup>

Dos de las principales enfermedades pulmonares (EPOC y cáncer de pulmón) son generalmente, pero no exclusivamente, consecuencia del tabaquismo. No obstante, es importante destacar que las enfermedades pulmonares no están exclusivamente relacionadas con el tabaco. Existe un amplio abanico de otras causas que van desde los factores genéticos hasta los alimentarios, medioambientales y socioeconómicos.

enfermedad necesita de un diagnóstico y una aproximación terapéutica específicos según el tipo de factores que la provocan. Dado que el medio ambiente está sujeto a cambios constantes, se necesita investigar más sobre los factores que pueden originar o influir en las enfermedades pulmonares.

#### **4.1 PATOLOGIA NO NEOPLASICA**

Desde un punto de vista exclusivamente radiológico, las enfermedades pulmonares se clasifican en alveolares e intersticiales. El patrón alveolar se caracteriza por la presencia de múltiples opacidades de aspecto algodonoso y márgenes mal definidos, que tienden a la coalescencia y que se acompañan de broncograma aéreo en su interior. Por el contrario, el patrón intersticial se caracteriza por la presencia de múltiples imágenes lineales o nodulares que presentan una distribución bilateral y dispersa. Esta clasificación, aunque aceptada y útil para el manejo radiológico de muchas lesiones difusas, es en algunos casos limitada y en ocasiones equívoca. <sup>(9)</sup>

Algunas enfermedades clasificadas radiológicamente como alveolares muestran histológicamente una clara localización intersticial de las lesiones y viceversa. La dificultad en la lectura de algunos patrones radiológicos se demuestra cuando, entre un grupo de expertos radiólogos torácicos, existe un desacuerdo de interpretación en un 30% de los casos. Con el único objetivo de estandarizar una determinada terminología descriptiva, algunos problemas de interpretación se intentaron resolver adaptando a la lectura de las enfermedades infiltrativas difusas el método descriptivo establecido por la ILO (International Labour Office) para el diagnóstico de las neumoconiosis. <sup>(10)</sup>

Es importante resaltar que ante un paciente sintomático, la normalidad del estudio radiológico convencional no descarta la existencia de una enfermedad infiltrativa

revisión de 458 pacientes diagnosticados de enfermedad infiltrativa difusa crónica mediante biopsia pulmonar, Epler y col. <sup>(7)</sup> demostraron que la placa simple de tórax fue normal en el 9.6 % de los casos; las enfermedades que mas frecuentemente se presentaron con un estudio radiológico simple normal fueron: a) sarcoidosis, b) neumonía intersticial descamativa, c) alveolitis alérgica extrínseca, d) linfangitis carcinomatosa y e) bronquiolitis obliterante.

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) alcanzó protagonismo en el estudio y diagnóstico de la enfermedad pulmonar infiltrativa difusa hacia la mitad de la década de los 80. En ella se utiliza un grosor de corte de 1-2 mm y una reconstrucción utilizando un algoritmo óseo. Su resolución espacial permite obtener imágenes anatómicas tan precisas que son morfológicamente comparables con los cortes macroscópicos obtenidos directamente del pulmón. <sup>(11)</sup>

#### **4.1.1 ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR**

El espacio intersticial se divide en tres compartimentos: 1) compartimento central o axial, que rodea las estructuras bronco-vasculares, arterias y venas bronquiales y linfáticos centrales, 2) compartimento periférico, que rodea los lobulillos pulmonares y forma los septos interlobulillares donde se localizan las venas y linfáticos encargados del drenaje lobulillar y 3) compartimento parenquimatoso situado en la pared alveolar. <sup>(11)</sup>

La patología intersticial pulmonar, también denominada enfermedad parenquimatosa difusa pulmonar, es un grupo heterogéneo de enfermedades no neoplásicas, resultado de una variable expresión de procesos de inflamación y fibrosis del parénquima pulmonar. En general estos procesos se desarrollan en el intersticio con variable compromiso del alvéolo y otras estructuras del tejido pulmonar. Cuando se habla de patología %difusa+ es con referencia a la enfermedad que involucra ambos pulmones, todos los lóbulos, aunque en las distintas patología ellos no están afectados uniformemente. <sup>(12)</sup>

ciales idiopáticas en el momento del diagnóstico es de fundamental importancia diferenciar entre el cuadro de fibrosis intersticial idiopática o neumonía intersticial usual (FII) y los otros cuadros de neumonía intersticial idiopática, éstos últimos incluyen: neumonía intersticial descamativa (DIP), neumonía intersticial aguda (AIP), neumonía intersticial inespecífica (NIP), bronquiolitis respiratoria-enfermedad intersticial pulmonar (RB-ILD), neumonía en organización criptogenética o bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (COP, BOOP) y neumonía intersticial linfocitaria (LIP). Esta diferencia básica es de fundamental importancia dado el diferente y mal pronóstico que conlleva el diagnóstico de fibrosis intersticial idiopática (neumonía intersticial usual). <sup>(13)</sup>

#### **4.1.1.1 DIAGNOSTICO RADIOLOGICO**

El estudio radiológico de las enfermedades intersticiales deberá realizarse mediante TC de alta resolución.

Existen cuatro patrones radiológicos básicos en TC de alta resolución: 1) **Patrón Linear-Reticular**, 2) **Patrón nodular**, 3) **Patrón en "vidrio esmerilado"** y 4) **Patrón quístico**. Anatómicamente las lesiones se localizan en uno de los tres compartimentos intersticiales (central, periférico o alveolar) o son mixtas afectando a más de un compartimento. No es habitual que las enfermedades infiltrativas difusas se presenten con un patrón único. Normalmente los patrones son mixtos y el tipo de patrón radiológico y la distribución anatómica de las lesiones serán los que determinaran el diagnóstico de la enfermedad infiltrativa difusa. <sup>(14)</sup>

##### **- Patrón Lineal-Reticular**

El patrón lineal-reticular aparecerá cuando se produzca un engrosamiento intersticial a nivel de los septos interlobulillares, a nivel intralobulillar o cuando

una menor organización anatómica lobulillar, el engrosamiento de los septos interlobulillares en la porción central del parénquima pulmonar producirá imágenes lineales de varios centímetros de longitud. El engrosamiento de los septos interlobulillares localizados en la periferia del parénquima pulmonar y situados perpendicularmente a la superficie pleural, se corresponderán con las denominadas líneas B de Kerley. <sup>(14)</sup>

#### - Panalización

La presencia de fibrosis asociada a desestructuración de la arquitectura pulmonar y a la presencia de imágenes quísticas de pequeño y gran tamaño produce una imagen característica en la TCAR descrita como **panalización**. La fibrosis pulmonar establecida se acompañará de una retracción y desestructuración del parénquima y de un estiramiento y dilatación a nivel bronquial/bronquiolar que se corresponderán con la imagen característica en TCAR de **bronquiectasias/bronquiolectasias de tracción**. <sup>(14)</sup>

Desde un punto de vista exclusivamente radiológico la dificultad en la lectura de algunos patrones difusos se demuestra cuando, entre un grupo de expertos radiólogos torácicos, puede existir un desacuerdo de interpretación en dichos procesos hasta en un 30% de los casos. <sup>(15)</sup>

En 1969, Liebow describió una clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas que incluían: a) Neumonía intersticial usual (UIP), b) Neumonía intersticial descamativa (DIP), c) Bronquiolitis obliterante asociada a neumonía intersticial (BIP), d) Neumonía intersticial linfocítica (LIP), y e) Neumonía intersticial de células gigantes (GIP). Otras clasificaciones de las neumonías intersticiales idiopáticas han aparecido en los últimos años. Estas clasificaciones se han basado en criterios tanto anatomopatológicos como radio-patológicos. <sup>(16)</sup>

Para el diagnóstico anatomopatológico de la patología infiltrativa difusa pulmonar se puede obtener una muestra de parénquima por BTB, con BAL u obtener una biopsia quirúrgica, la cual es de menor riesgo desde la aplicación de la videotoracoscopia.

#### - **Lavado bronquio alveolar**

Es muy útil en el diagnóstico de procesos infecciosos con la identificación del agente causal. También es útil para el diagnóstico de hemorragia alveolar al hallarse abundantes macrófagos con hemosiderina en el mismo, para el diagnóstico de bronco aspiración con el hallazgo de frecuentes macrófagos con gotas lipídicas, algunos multinucleados, para el diagnóstico de proteinosis alveolar con la presencia de abundante material proteináceo de fondo. En algunos casos de histiocitosis de células de Langerhans podemos identificar las células con las características de las células de Langerhans y confirmar su presencia con inmunohistoquímica. En casos de bronquiolitis respiratoria también hallamos abundantes macrófagos con gránulos parduscos intracitoplasmáticos que se colorean con coloraciones para hierro: en estos casos se debe hacer diagnóstico diferencial con hemorragia alveolar, en general el cuadro clínico, factores predisponentes y asociados son diferentes. En cuanto a la celularidad del BAL (conteo diferencial de células) y su significado en la patología intersticial se puede decir que es más que nada orientadora y es una información complementaria al resto de los datos del paciente. <sup>(17)</sup>

#### - **Biopsia transbronquial**

Es útil para el diagnóstico de enfermedades granulomatosas, sarcoidosis, a veces en el diagnóstico de bronquiolitis obliterante, neumonía intersticial descamativa, daño alveolar difuso, bronquiolitis respiratoria, histiocitosis de células de Langerhans. Para el diagnóstico de fibrosis intersticial idiopática y de fibrosis

Biopsia transbronquial no es útil. En el primer caso el muestreo debe ser suficiente para descartar posibles etiologías del proceso y los otros tipos de neumonitis intersticial idiopática. El diagnóstico de certeza en esta patología es muy importante dado que la respuesta terapéutica es muy pobre y el pronóstico sombrío, se deben descartar las otras patologías mencionadas con posibles tratamientos y pronóstico mejor. <sup>(17)</sup>

Ante la presencia de bronquiolitis obliterante en una biopsia endoscópica debe correlacionarse estrechamente este hallazgo con el cuadro clínico, las alteraciones radiológicas y funcionales y se debe tener en cuenta que algunas patologías, como por ejemplo la neumonitis por hipersensibilidad, tienen focos de bronquiolitis obliterante en el contexto de otras alteraciones. Del mismo modo el hallazgo de cambios vinculables a neumonitis descamativa debe correlacionarse con la clínica y radiología para determinar que son representativos de dicha entidad y no corresponden a un área de una lesión más compleja.

Sin el conocimiento de la clínica y la radiología del paciente los alcances de una biopsia endoscópica se reducen ampliamente.

#### - **Biopsia abierta:**

Cuando no se logra tener un diagnóstico mediante una biopsia endoscópica y los hallazgos no posibilitan una determinada conducta o terapéutica a aplicar en el paciente se debe recurrir a este método diagnóstico. Actualmente esta se realiza por toracoscopia video asistida. El cirujano debe conocer las características radiológicas de la lesión para orientar los sitios de toma de muestras, debe tomar fragmentos de más de un sector (diferentes lóbulos), en el caso de pulmón con panalización y áreas de fibrosis confluyente se recomienda hacer las tomas de las zonas con menos lesión que es donde podemos hallar características que nos lleven a determinar la etiología de esas otras lesiones más avanzadas. <sup>(17)</sup>

El cáncer de pulmón es el segundo tipo más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer en varones y mujeres en los EE UU, puede ser clínicamente silente o puede presentarse con signos y síntomas torácicos o asociados a la enfermedad metastásica. <sup>(18)</sup>

Las variedades de presentación originan que diagnosticarlo clínicamente sea un desafío y establecer el estadio en que se encuentra la enfermedad es muy importante. En los estadios iniciales de cáncer de pulmón de células pequeñas el mejor tratamiento es el quirúrgico, y en estadios finales el mejor tratamiento será quimioterapia, radioterapia o una combinación de ambos. Por estas razones, la evaluación clínica inicial debe individualizarse.

La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón presentan síntomas relacionados con el tracto respiratorio. Los síntomas causados por el crecimiento local del tumor dependen del tamaño inicial, de su localización y de la afectación de las estructuras adyacentes. <sup>(18)</sup>

Los tumores se clasifican según su localización como centrales (endobronquiales o mediastínicos), o periféricos (distales al bronquio principal). Los localizados en las vías aéreas centrales o superiores pueden producir síntomas locales incluyendo tos, dificultad respiratoria, hemoptisis, atelectasia focal, disnea o neumonitis post obstructiva.

El 95% de los cánceres primarios de pulmón son carcinomas broncogénicos de cuatro tipos celulares: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado de células grandes y carcinoma de células pequeñas. Estos tipos celulares ocurren solos o en combinación. El 5% restante de tumores lo componen varios tipos de neoplasias infrecuentes. <sup>(19)</sup>

El carcinoma broncogénico es el tipo más frecuente de los tumores pulmonares, y el tumor que con mayor frecuencia causa la muerte tanto en mujeres como en varones. La incidencia del carcinoma broncogénico es claramente más elevada en fumadores y está relacionada con el número de paquetes de tabaco fumados al año. Dependiendo de la línea celular predominante se clasifica en carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes y carcinoma adenoescamoso (mixto).

#### **4.2.1. HALLAZGOS ANATOMOPATOLOGICOS**

##### **4.2.1.1 ADENOCARCINOMA**

Es el tipo más frecuente de cáncer de pulmón, alrededor del 30-35% de todos los casos. En los últimos treinta años la frecuencia de adenocarcinoma ha aumentado, mientras que el cáncer de células escamosas ha disminuido. El adenocarcinoma es la causa más frecuente de cáncer de pulmón en mujeres y en no fumadores. La mayoría ocurren en la periferia del pulmón, y a menudo son asintomáticos hasta el final de su curso. Suelen encontrarse justo debajo de la pleura y causan retracción pleural y engrosamiento en RX. A menudo son descubiertos en los exámenes radiológicos rutinarios o en una búsqueda del primario de metástasis a distancia. La necrosis es infrecuente, sin embargo, los tumores grandes pueden presentar necrosis central y cavitación. La mayoría de los adenocarcinomas son de entre 2 y 5 cm en el momento de la resección. <sup>(20)</sup>

Macroscópicamente el adenocarcinoma es periférico, pigmentado y rugoso. Las lesiones están cerca de la superficie pleural que se halla retraída cerca de la neoplasia. La superficie de corte es blanco-grisácea con pigmento antracótico, y brillan si hay mucina. Las reacciones desmoplásicas se asocian con frecuencia con los adenocarcinomas

fibrosa. Tienden a estar bien circunscritos y a tener el centro necrótico. Con menor frecuencia presentan lesiones cavitarias.

Microscopicamente La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los adenocarcinomas como un tumor epitelial maligno con patrón de necrosis tubular, acinar o papilar, y/o producción de moco en las células tumorales. Actualmente la OMS reconoce cuatro tipos de adenocarcinoma

- “ Acinar
- “ Papilar
- “ Bronquio alveolar
- “ Carcinoma sólido con producción de mucina

Sin embargo otros han sugerido grupos diferentes. La producción de mucina se demuestra con tinción con mucicarmin o Azul Alcían. La demostración de mucina es esencial cuando hay que diferenciar una variante sólida de un carcinoma de células grandes del pulmón, que por definición se tiñe negativamente para mucina.

Son clasificados basándose en su grado de diferenciación en bien, moderado o pobremente diferenciado. Esta subclasificación se basa en el grado de formación glandular, regularidad de la arquitectura glandular, rasgos citológicos, presencia de cantidad de áreas sólidas, nivel de actividad mitótica y presencia y cantidad de necrosis. Una gradación exacta requiere un muestreo adecuado, biopsias pequeñas tienden a ser de poco valor, y la gradación inicial a menudo se cambia con más muestreo. <sup>(20)</sup>

La gradación histológica no es fiable en casos con enfermedad metastásica o tras tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Los grados histológicos tienden a correlacionarse pobremente con la data de supervivencia, sin embargo los adenocarcinomas pobremente diferenciados tienen un peor pronóstico y son fatales rápidamente.

La variante acinar es la más frecuente y es definida por la OMS como de

olo acinos y túbulos con o sin áreas sólidas o papilares.

Los adenocarcinomas papilares se reconocen por tener un predominio de las estructuras papilares. La arquitectura papilar comienza con profusión de las células dentro de la luz glandular. Generalmente la variantes mejor diferenciadas de los papilares tienen un centro de tejido fibroso, que está cubierto por una sola \capa de células uniformes cuboidales o columnales. La estratificación y pérdida de uniformidad se asocia con pérdida de diferenciación. Los carcinomas sólidos con formación de moco se reconocen como adenocarcinomas pobremente diferenciados que carecen de acinos, lóbulos y papilas pero que contienen vacuolas con mucina. Si la variante sólida es muy indiferenciada, puede ser difícil percibir la formación glandular. Tinciones de mucina serán necesarias para demostrarla y diferenciar el tumor de un carcinoma de células grandes <sup>(20)</sup>

#### **4.2.1.2 CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR**

Es un subtipo de adenocarcinoma y representa un 2-6% de todos los cánceres de pulmón. Típicamente surge distal al bronquiolo terminal y se extiende a lo largo de los septos alveolares preexistentes sin causar una gran destrucción pulmonar.

Histológicamente, los tumores son bien diferenciados, con un crecimiento celular a lo largo de las paredes alveolares. Las células secretan mucina y apoproteína surfactante. Aunque el carcinoma broquioloalveolar generalmente se extiende a través de las vías aéreas, puede también metastatizar por las vías linfáticas y hemáticas. Debido a este patrón de crecimiento, el potencial invasor de este tumor local y metastático es impredecible. En consecuencia, los hallazgos histológicos no se usan para predecir la supervivencia.

A diferencia de otros adenocarcinomas, el carcinoma bronquioloalveolar a menudo se desarrolla multifocalmente. Los pacientes con consolidación

...enen un peor pronóstico. En unos pocos casos el tumor se asemeja a una neumonía lobar, y este patrón también tiene un peor pronóstico. <sup>(21)</sup>

El carcinoma bronquioloalveolar puede manifestarse como un nódulo periférico solitario o como una masa generalmente en el lóbulo superior. La mayoría de los casos se presenta como un nódulo bien circunscrito. Esta forma de tumor tiene un mejor pronóstico para la resección quirúrgica, sin embargo, a causa de la posible presentación multifocal, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente antes de realizarla.

#### **4.2.1.3 CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS**

Es un tipo frecuente de cáncer de pulmón, representa aproximadamente un tercio de todos los casos de carcinoma broncogénico. A diferencia del adenocarcinoma, está estrechamente relacionado con el hábito del tabaco. Su histogénesis puede derivar de una lesión e inflamación crónica del epitelio bronquial que ocasiona un reemplazo del epitelio columnar ciliado normal a epitelio escamoso. Esta transformación de un epitelio glandular a un epitelio escamoso es conocida como metaplasma escamosa. <sup>(21)</sup>

Los estudios citológicos e histológicos han revelado una serie de cambios que ocurren durante muchos años y representan una progresión morfológica a carcinoma broncogénico. Los cambios precoces incluyen una pérdida del epitelio ciliar columnar, hiperplasia de células basales y la formación de un epitelio bajo columnar sin cilios. Estos cambios se continúan con una metaplasia escamosa desarrollándose una atipia celular que progresa desde displasia leve, moderada y severa a carcinoma in situ.

El carcinoma in situ no tiene potencial metastático, sin embargo, una vez que el carcinoma in situ penetra en la membrana basal e implica a la lámina propia, es un carcinoma invasor y capaz de diseminarse. La mayoría de los carcinomas de

bronquio principal, lobar o segmentario. Esta localización central tiende a producir síntomas antes que en los tumores localizados periféricamente. Aunque los síntomas no son específicos, lo más frecuente es una tos productiva. Los tumores grandes se asocian a dolor torácico, pérdida de apetito, pérdida de peso y disnea de esfuerzo, siendo además la causas más frecuentes de síndrome de Pancoast.

Microscópicamente los carcinomas in situ aparecen como un área de proliferación de células escamosas estratificadas con núcleo hiper cromático, con o sin nucleolo y citoplasma eosinófilo. Las células escamosas no muestran maduración hacia la superficie (pérdida de polaridad). Los puentes intercelulares son prominentes. La clave que permite distinguir el carcinoma in situ del carcinoma invasor de células escamosas es la presencia de una membrana basal intacta, sin invasión de la lámina propia. El carcinoma invasor de células escamosas tiene características similares a las descritas anteriormente, pero presenta invasión desde la membrana basal a la lámina propia. <sup>(21)</sup>

El diagnóstico y clasificación de células escamosas generalmente no necesita de técnicas histoquímicas. Ocasionalmente estos tumores pueden tener un patrón de arquitectura sugestiva de formación glandular, en este caso las tinciones de mucicarmin serán negativo para mucina citoplásmica. Ciertas técnicas de inmunohistoquímica pueden añadirse para realizar el diagnóstico de carcinoma de células escamosas, la más usadas son queratina y factor receptor de crecimiento epidérmico.

#### **4.2.1.4 CARCIOMAS DE CELULAS GRANDES**

Como su nombre indica, el carcinoma indiferenciado de células grandes no tiene evidencia de maduración escamosa o glandular. Estos tumores suelen diagnosticarse por defecto cuando se han excluido todas las otras posibilidades.

de células grandes son generalmente grandes, voluminosos, bien circunscritos, como masas rosadas sin necrosis y hemorragias extensas. Aunque generalmente tienen necrosis central, rara vez están cavitados. Tienden a presentarse en la periferia del pulmón y pueden extenderse localmente, afectando los bronquios segmentarios o subsegmentarios. Microscópicamente los carcinomas indiferenciados de células grandes los define la OMS como tumores epiteliales malignos con núcleos grandes, nucleolos prominentes, abundante citoplasma y generalmente bordes celulares bien definidos, sin los rasgos característicos de células escamosas, células pequeñas o adenocarcinomas. Las células generalmente son redondeadas o poligonales y se presentan en grupo sin arquitectura bien definida. <sup>(22)</sup>

#### **4.2.1.5 CARCINOMA DE CÉLULAS GIGANTES**

Está considerado por la OMS como una variedad de carcinoma de células grandes. Este subtipo es particularmente agresivo y tiene muy mal pronóstico. Generalmente se presenta como una gran masa periférica con un componente necrótico focal. No afecta a las vías aéreas principales, excepto por invasión directa.

Microscópicamente el carcinoma de células gigantes se reconoce por ser un carcinoma de células grandes multinucleadas altamente pleomórficas. Los núcleos varían en forma y tamaño, estas células generalmente tienen un citoplasma eosinófilo. La cohesión celular se pierde con frecuencia y suelen tener un componente necrótico asociado a un infiltrado inflamatorio neutrofílico o monocítico.

Tinciones inmunohistoquímicas pueden utilizarse para diferenciar estos tumores de gran variedad de otros tumores. La tinción negativa de mucina puede diferenciarlo de un adenocarcinoma. La tinción positiva para citoqueratinas es útil para eliminar la posibilidad de un sarcoma. La pérdida de cohesión celular puede sugerir un linfoma. Sin embargo, a diferencia de los linfomas, los tumores de células gigantes son negativos para el antígeno común leucocitario (CD45).

ivos para gonadotropina coriónica humana (hCG) y puede superficialmente recordar a los carcinomas. <sup>(21)</sup>

#### **4.2.1.6 CARCINOMAS DE CÉLULAS PEQUEÑAS**

Representa aproximadamente el 20% de todos los cánceres de pulmón. Se caracteriza por originarse en las grandes vías aéreas centrales y se compone histológicamente de acúmulos de células pequeñas con escaso citoplasma. Es un tumor de origen neuroendocrino de comportamiento muy agresivo. Metastatiza con frecuencia y muy pronto.

El tabaco es un factor etiológico bien demostrado en el desarrollo de estos tumores, lo cual también se correlaciona con la predilección por las vías aéreas centrales y por la irritación mucosa causada por el tabaco.

Muchos pacientes que se diagnostican de cáncer pulmonar de células pequeñas son sintomáticos, pero lo han sido durante menos de tres meses.

El carcinoma de células pequeñas causa un gran número de síndromes paraneoplásicos, siendo el tipo más frecuente de cáncer que causa síndromes clínicos hormonales. Las células tumorales pueden producir ACTH ectópica, ocasionando un síndrome de Cushing. También es la causa más frecuente del síndrome de vena cava inferior. <sup>(23)</sup>

Microscópicamente los tumores de células pequeñas lo forman grupos de células uniformes separadas por bandas delgadas de tejido conectivo. Pueden observarse núcleos en empalizada y ocasionalmente se hallan rosetas. Áreas de necrosis se presentan típicamente en el centro, y varían de tamaño. Las células son hipercromáticas y tienen un citoplasma muy escaso variando de forma ovoide o fusiforme. Guardan semejanza superficialmente con los linfocitos, sin embargo, los núcleos de las células tumores son el doble del tamaño normal de los núcleos de los linfocitos. El núcleo generalmente se amolda a la forma de la célula y presenta una densa cromatina homogénea y el nucleolo es difícil de identificar. Para realizar el diagnóstico de carcinoma de células pequeñas deben añadirse técnicas inmunohistoquímicas para factores neuroendocrinos que incluyen:

sinaptosina, enolasa neuroespecífica, cromogranina, sinaptosina y marcadores para péptidos neuroendocrinos. El uso de estas técnicas permite hacer el diagnóstico diferencial con otros tumores de células pequeñas como los linfomas. <sup>(23)</sup>

#### **4.2.1.8 CARCINOIDES:**

Se reconocen como neoplasias con bajo grado de malignidad, con rasgos bioquímicos, citoquímicos y ultraestructurales de células neuroendocrinas. Representan el 1-2% de los tumores pulmonares. Se presentan con mas frecuencia en la quinta o sexta década de la vida pero pueden ocurrir a cualquier edad. Estos tumores no parecen relacionados con el tabaco o la exposición a agentes ambientales. Clínicamente los pacientes son asintomáticos o sintomáticos, debido al crecimiento tumoral, presentando tos, dificultad respiratoria, hemoptisis o neumonía obstructiva. El hallazgo radiológico más frecuente es una masa lobulada redondeada u ovoide en la periferia del pulmón. Sólo rara vez los pacientes presentan manifestaciones clínicas de síndrome carcinoide: diarrea, rubor, broncoconstricción y cianosis, propio de la secreción de serotonina. <sup>(24)</sup>

Histológicamente los carcinoides presentan diferenciación neuroendocrina que refleja su origen desde las células de Kulchitsky de la mucosa bronquial. Arquitecturalmente forman nidos y cordones rodeados de un delgado estroma fibroso bien vascularizado que pueden sangrar copiosamente con la biopsia broncoscópica. Las células se caracterizan por su regularidad, forma poligonal, núcleo redondo central con cromatina uniforme, citoplasma eosinofílico, mínimo pleomorfismo y escasas mitosis. Diferentes técnicas inmunohistoquímicas son útiles para confirmar la diferenciación neuroendocrina. <sup>(24)</sup>

El diagnóstico radiológico del cáncer de pulmón se realiza normalmente en el contexto del hallazgo de un nódulo pulmonar en una radiografía o en una TAC en pacientes sintomáticos o asintomáticos.

El diagnóstico de carcinoma de pulmón en pacientes ya sintomáticos suele ser en un estadio avanzado que habitualmente puede presentar diseminación local y a distancia.

La localización de estas lesiones puede describirse como central o periférica, siendo más frecuentes los adenocarcinomas en la zona periférica y los carcinomas escamocelulares en la zona central. La forma de los bordes en las lesiones puede ser sugestiva aunque no conclusiva de una neoplasia maligna, en particular se piensa que la presencia de espiculación indica una mayor probabilidad de malignidad. Las cavitaciones por su parte sugieren una neoplasia de más larga evolución presentándose especialmente en carcinoma escamocelular. <sup>(25)</sup>

La experiencia con el diagnóstico de cáncer de pulmón temprano en pacientes asintomático ha dado lugar a algunas directrices sobre la evaluación de nódulos pulmonares no calcificados que como ya se sabe son los sugestivos de malignidad: márgenes, broncograma aéreo, nódulos satélites, densidad, tamaño, cavitación y calcificaciones. <sup>(26)</sup>

Se ha correlacionado los tumores pulmonares pequeños periféricos con adenocarcinoma, los contornos bien definidos del tumor y un aspecto sólido sin broncograma se identifica con más frecuencia en adenocarcinomas poco diferenciados y la presencia de broncograma aéreo con el bien diferenciado.

Los nódulos por otra parte se han dividido en sólidos, parcialmente sólidos y no sólidos o en vidrio esmerilado. Dentro de estos los que son más sugestivos de malignidad son aquellos con patrón no sólido en aquellos con bordes bien definidos, a diferencia de los que presentan bordes especulados en donde las lesiones sólidas con estas características representan mayor posibilidad de carcinoma. <sup>(27)</sup>

### **5.1 Objetivo general**

- Identificar el grado de concordancia diagnóstica radiológica con el diagnóstico patológico en enfermedad pulmonar

### **5.2 Objetivos específicos**

- Determinar el valor de Kappa para concordancia diagnóstica entre el diagnóstico radiológico y el patológico en enfermedad pulmonar en el Hospital Santa Clara.
- Registrar el porcentaje de pacientes que fueron llevados a procedimientos invasivos y que presentaban patologías infecciosas
- Registrar el comportamiento del grupo de pacientes estudiados en cuanto a edad, sexo y diagnóstico que permita hacernos una idea de las características epidemiológicas de las enfermedades pulmonares relacionadas en este documento en nuestro país.

## **6. METODOLOGIA**

### **6.1 TIPO DE ESTUDIO**

Se realizará un estudio mixto de tipo observacional descriptivo y de concordancia diagnóstica por revisión de base de datos e historias clínicas.

## 6.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población estudiada esta constituida por pacientes del Hospital Santa Clara (ESE) que hayan sido vistos por el servicio de neumología desde Junio de 1997 hasta Febrero 31 de 2009 y que hayan requerido estudios de radiología y procedimientos diagnósticos invasivos tipo BAL, BTB o biopsia abierta cuyos resultados estén ingresados en el archivo del servicio de anatomía patológica de esta institución.

### 6.2.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se tendrán en cuenta todos los pacientes con historia clínica que han asistido a la consulta de neumología desde Junio de 1997 hasta Febrero 31 de 2009 y hayan requerido estudios de radiología y anatomopatológicos.

### 6.2.2 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se utilizo para iniciar el trabajo la base de datos con los diagnósticos e información del paciente del servicio de anatomía patológica, con los cuales se procedió a la búsqueda de historias clínicas en el archivo del hospital.

### 6.2.3. HIPOTESIS

Aunque no hay descripciones exactas en la literatura para correlación radiológica-anatomopatológica para enfermedades pulmonares de manera global sino como se menciona antes descripciones de casos o patologías específicas, podríamos suponer que en un hospital de referencia neumológica como lo es la institución en la cual se realiza el trabajo tengamos un grado de correlación como mínimo moderado lo cual supondría un valor de Kappa por encima de 0.40. Con esto podríamos decir que la hipótesis nula de nuestro trabajo es que el valor de correlación de Kappa entre el diagnostico radiológico y el anatomopatológico con

% es mayor de 0.04, y como hipótesis alterna que

esta sea menor de 0.04

#### **6.2.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todos los pacientes vistos en el hospital Santa Clara (ESE) por el departamento de neumología desde el año 1997 hasta Diciembre de 2008 que hayan requerido estudio radiológico y anatomopatológico por enfermedad pulmonar.

#### **6.2.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- 6.2.5.1 Pacientes en los que no se tenga acceso a la historia clínica o que la misma no de información completa en cuanto a los diagnósticos clínico radiológicos
- 6.2.5.2 Pacientes en los que alguno de los estudios (radiológico o anatomopatológico) no hayan sido realizados en la institución

### **6.3 VARIABLES**

Las variables a correlacionar en el presente estudio son diagnóstico radiológico y diagnóstico anatomopatológico, las cuales con el fin de facilitar el análisis de los datos se agruparan en 6 categorías que pueden aplicarse a los dos tipos de diagnóstico:

1. Infecciosas no TBC: Dentro de estas se incluyen neumonía típica o atípica, de tipo viral, bacteriano o micótico
2. TBC: sin otra denominación
3. Enfermedades intersticiales: Dentro de estas se incluye neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial inespecífica, bronquiolitis respiratoria-enfermedad intersticial pulmonar, neumonía en

bronquiolitis obliterante con neumonía en organización y neumonía intersticial linfocitaria.

4. Neoplasias malignas primarias: Estas incluyen mesotelioma, adenocarcinoma de cualquier tipo, carcinoma escamocelular, carcinoma de célula pequeña, carcinoma de célula grande y carcinoies.

5. Neoplasias metastasicas: lesiones metastasicas con primario conocido o desconocido.

6. Otros: Cualquier diagnostico que no se encuentre dentro de alguno de los grupos anteriormente mencionados tales como hamartomas, fibromas, sarcoidosis o cualquier entidad que no sea mencionada en los grupos anteriores.

La variable diagnóstico anatomopatológico será tomada del dato reportado en la base de datos del departamento de patología.

Para la variable diagnostico radiológico se tomaran en cuenta únicamente los informes radiológicos de TAC adjuntos en las historias clínicas hechos por el radiólogo que reviso los estudios en el momento o la transcripción de los mismos por el clínico a cargo del paciente.

## **6.4 ANALISIS DE LA INFORMACION.**

### **6.4.1 CONTROL DE SEGOS**

En cuanto al control de sesgos podemos decir que no hay sesgos por parte del investigador debido a que no tiene contacto con las personas encargadas de los diagnósticos radiológicos ni influencia en los mismos, ni con los pacientes que se ingresaron en el estudio.

Hay un sesgo importante no controlable y es el relacionado con el entrenamiento y experiencia del radiólogo que realizo la lectura dado que esta ha sido hecha por

erentes épocas. Esto se tendrá en cuenta en el momento de la discusión.

#### **6.4.2 ANALISIS ESTADISTICO**

Se utilizará el programa SPSS para los estadísticos descriptivos y Epidat para el valor Kappa de concordancia diagnóstica teniendo en cuenta la agrupación de las variables anteriormente descritas con una confiabilidad del 95%.

### **7. CRONOGRAMA**

**Enero 01- Junio 30/2009:** Realización del protocolo

**Abril 01- Noviembre 30/ 2009 :** Recolección de datos archivo de historias clínicas y departamento de Patología Hospital Santa Clara (ESE)

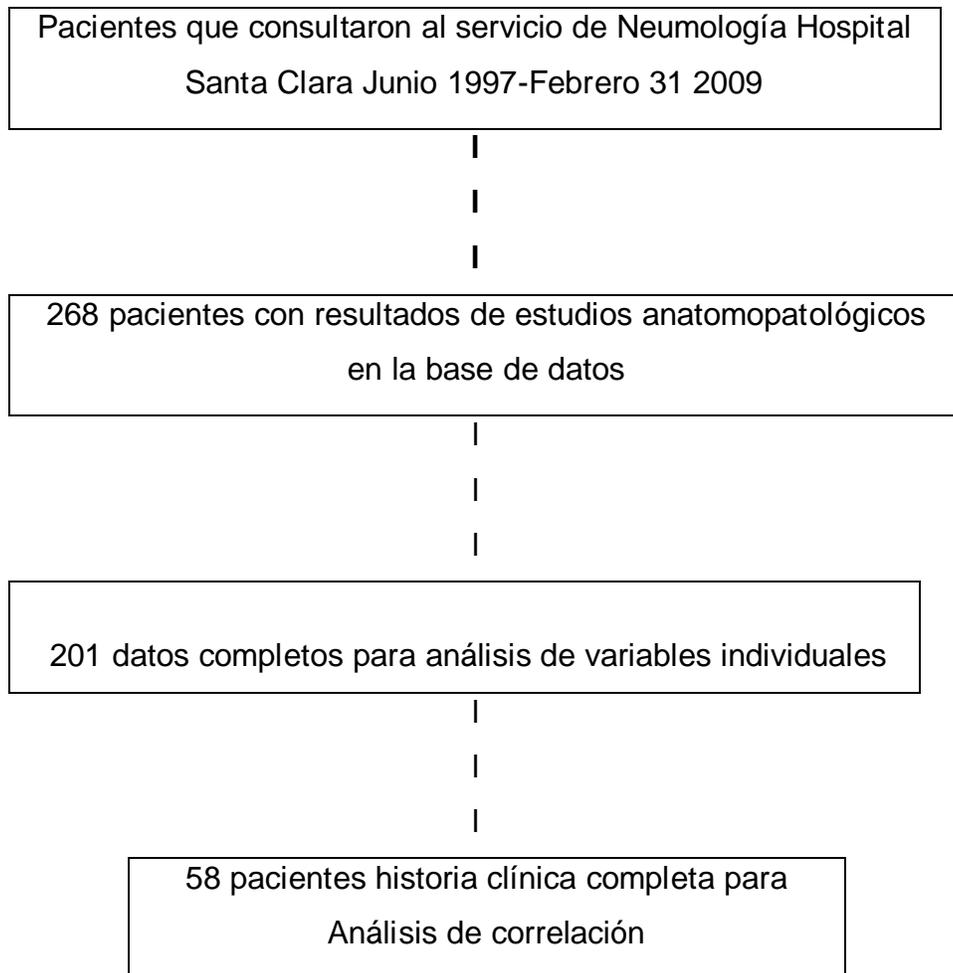
**Noviembre 1 Æ Noviembre 10:** Análisis de los datos y resultados

### **8. DISPOSICIONES ÉTICAS**

Según la resolución 8430 este trabajo no presenta riesgo para la investigación en humanos ya que se trata de un estudio observacional en el que no se hará ningún tipo intervención a pacientes.

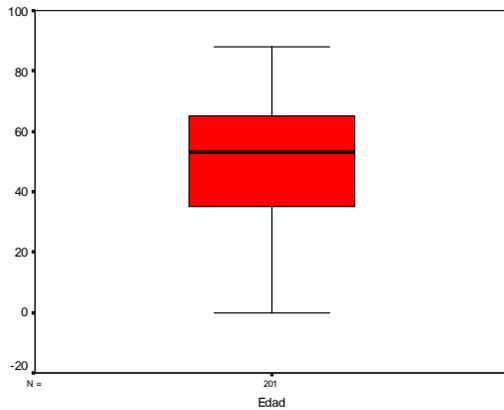
La información recopilada de historias clínicas que será ingresada en una base de datos manipulada únicamente por el investigador se mantendrá en estricta confidencialidad pues además este no tiene contacto con los pacientes o sus familiares.

De los 268 pacientes registrados en la base de datos 201 tenían datos suficientes para hacer análisis por sexo, edad y diagnóstico histopatológico, y de estos solo se tubo acceso a la historia clínica con información completa de 58 pacientes, por tanto solo de estos se obtuvieron los datos para realizar el objetivo principal del trabajo relacionado con la concordancia diagnóstica.



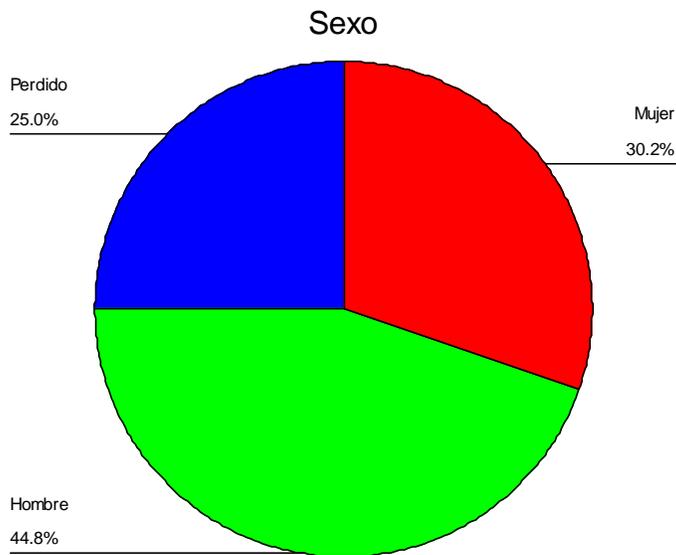
## EDAD

Media: 48.97



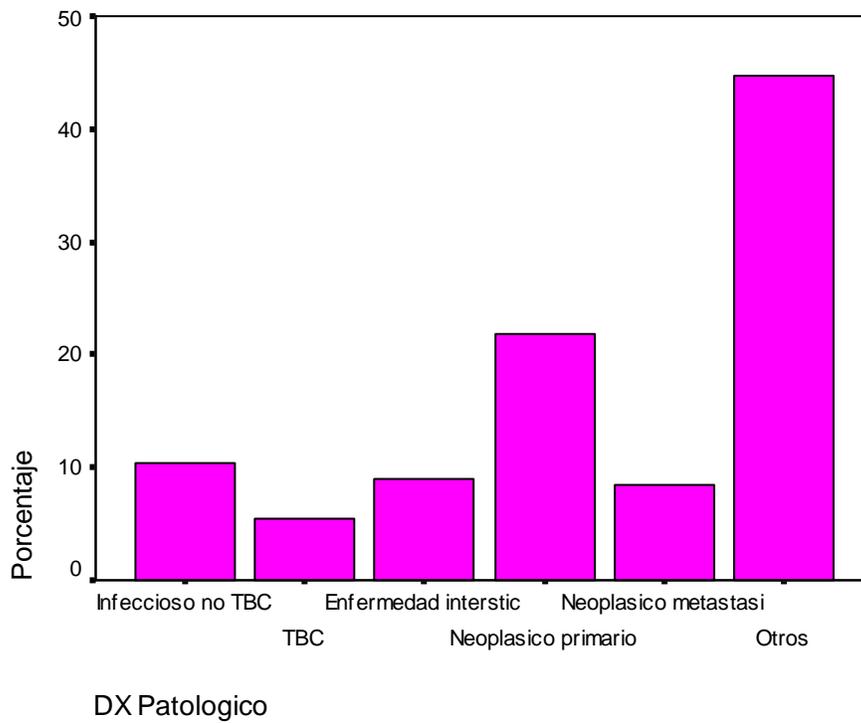
## SEXO

Categoría	Cantidad	Porcentaje
HOMBRE	81	30.2%
MUJER	120	44.8%
PERDIDOS	67	25%



## FRECUENCIA POR PATOLOGIAS

INFECCIOSO NO TBC	21	7.8%
TBC	11	4.1%
ENFERMEDAD INTERSTICIAL	18	6.7%
NEOPLASICO PRIMARIO	44	16.4%
NEOPLASICO METASTASICO	17	6.3%
OTROS	90	33.6%
PERDIDOS	67	25%



## Nivel de concordancia

Nivel de confianza: 95%

Numero de categorías: 6

1. Infeccioso no TBC
2. TBC
3. Enfermedad intersticial
4. Neoplásico primario
5. Neoplásico metastático
6. Otros

Tabla de clasificaciones:

CATEGORIA	1	2	3	4	5	6
1	0	2	3	0	0	0
2	0	2	0	1	0	3
3	3	0	5	1	0	9
4	1	1	0	14	0	3
5	0	0	0	2	5	1
6	0	2	0	0	0	0

Valor de Kappa: **0.3236** (IC 0.1866 . 0.4607) P: 0.05

Con los anteriores resultados podemos concluir que las neoplasias primarias son el diagnostico mas frecuente con el estudio anatomopatológico después de otras patologías no neoplásicas generales, seguidos por los procesos infecciosos no TBC, la enfermedad intersticial y las metástasis. Un 11.9% de la población total llevada a procedimiento invasivo presentaba patología infecciosa que TBC.

Aunque la frecuencia de las enfermedades infecciosas es mucho mas alta que las neoplásicas, es de esperarse que el diagnostico mas frecuente en este estudio fueran las segundas, ya que en la gran mayoría de los casos las enfermedades infecciosas son de diagnostico clínico y no requieren procedimientos invasivos y estudio anatomopatológico como si sucede con la patología neoplásica.

En nuestro trabajo al igual que en la literatura general la mayoría de pacientes llevados a procedimientos diagnósticos son del sexo masculino con un porcentaje de 60% para este grupo que se encuentra mas afectado por las enfermedades pulmonares de manera global.

En cuanto a la concordancia diagnostica se obtuvo un valor de Kappa de 0.3236 con un nivel de confianza de 95%, el cual se encuentra dentro del rango de correlación débil. Este resultado refleja los problemas analíticos del estudio, primero que todo por ser de tipo retrospectivo en el cual se tubo muchas dificultades para la búsqueda de los resultados en las historias clínicas, muchas de las cuales no tenían el reporte original de radiología sino únicamente la impresión diagnostica transcrita por el clínico con los hallazgos radiológicos también revisados por el mismo. En segundo lugar el estudio radiológico como ya se sabe es subjetivo, siendo muy dependiente de la experiencia y el entrenamiento del observador lo cual hace imposible estandarizar los resultados pues fueron hechos por especialistas diferentes.

Finalmente hay que decir que el tamaño de la muestra para el análisis de concordancia es pequeño teniendo en cuenta que la patología pulmonar general tiene una incidencia muy alta, e incluso en relación a la cantidad de pacientes que se tenía en el registro de patología, el cual era 3 veces mayor que la población que finalmente se pudo incluir para el análisis de concordancia diagnóstica. Como se explico en la metodología fue complicado el acceso a la información radiológica ya que las historias clínicas están únicamente en físico y muchas de las historias de los pacientes a quienes se les realizo estudio patológico no se encontraron en el archivo del hospital, asociado a que algunos de los que si se encontró historia no tenían los datos radiológicos necesarios por lo cual fueron excluidos.

Con la experiencia del presente trabajo podemos decir que el volumen de pacientes de neumología que se manejan en instituciones de referencia como el Hospital Santa Clara y que son llevados a procedimientos diagnósticos invasivos como prueba Golg Estándar, es lo suficientemente importante como para realizar un estudio de tipo prospectivo en el cual se pueda tener un mayor control de la información disminuyendo al máximo el numero de perdidas para obtener una muestra mucho mas significativa y teniendo un mayor control de sesgos tan importantes como lo son la variabilidad en la experiencia de los especialistas. Con un estudio que pueda superar las falencias del actual podremos tener resultados mas conclusivos y cercanos a la realidad.

1. Massimo Corradi. Statistics report from the British Thoracic Society. Lung disease 2006, Pág. 21-33
2. Katzestein A, Fiorelli R. Nonspecific Interstitial Pneumonia/Fibrosis Am J Surg Path 1994 Vol. 18: 136-147
3. Blanca I. Restrepo, Herramientas para la detección de la tuberculosis latente, Biomédica 2004, Supl 24: 202-11
4. Frazier AA, Rosado-de-Christenson ML, Galvin JR, Fleming MV. Pulmonary angiitis and granulomatosis: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 1998 May-Jun;18(3):687-710
5. Zwirewich CV, Vedal S, Miller RR, Müller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. Radiology. 1991 May;179(2):469-76.
- 6 Hidalgo A, Franquet T, Giménez A, Bordes R, Pineda R, Madrid M. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. Eur Radiol. 2006 Nov;16(11):2463-70.
- 7 Han NJ, Song KS, Lee KH, Seo JB, Lee JS, Lim TH, Kang GH. Superficial endobronchial lung cancer: radiologic-pathologic correlation. Korean J Radiol. 2002 Oct-Dec;3(4):229-34.
8. Bahader Y, Jazieh A. Epidemiology of lung cancer. Ann Thorac Med 2008; 3:65-71
9. Hartman et al. Nonspecific Interstitial Pneumonia: Variable Appearance at High-Resolution Chest CT Radiology 2000 Vol. 217:701-705
10. Muller, Fraser, Colman. Neumoconiosis, Diagnostico Radiologico de las Enfermedades del Tórax 1ra edición 2003, 16: 526-528
11. Muller NL: Clinical Value of High Resolution CT in Chronic diffuse lung disease, AJR. 1991, 157:1163-1170
12. Alyna N, Vinay K. The Lung. Pathologic Basis Of Disease, Elsevier 2005, 15: 712-714

- ington C : Follicular Bronchitis/Bronchiolitis. Hum Pathol 1985, 16: 700-706
14. Epler GR, Colby TV, Mcloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis Obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med 1985, 312: 152-158
  15. McCloud TC, Carrington CB, Gaensler EA: Diffuse infiltrative lung disease: a new scheme for description, Radiology 1983, 149: 353-363
  16. Hansell DM: Computed tomography of diffuse infiltrative lung disease, Value and limitations , Semin Crit Care Respir Med 1998 19: 431-446
  17. Liebow A, New Concepts and entities in pulmonary disease. In Liebow AA, Smith DE: The lung (monograph of the international Academy of Pathology) Baltimore, 1968, Williams and Wilkins Co.
  18. Adkinson B, Pulmon. Atlas de diagnostico citopatológico Elsevier 2005, 5:423-35
  19. Aisner J, Belani C. Lung cancer, Recent changes and expectations of improvements. Semin Oncol 1993, 20:383-393
  20. Auerbach O, Gere JB, Forman JB, Petrick TG. Changes in the bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung. N Engl J Med 1957, 256:97-104.
  21. Juan R, Respiratory tract. Ackerman and Rosai Surgical Pathology, Elsevier 2004, 7: 387-412
  22. Yesner R. Large cell carcinoma of the lung. Semin Diagn Pathol 1985, 2:255-269
  23. Diggs CH, Engeler JE, Prendergast EJ, Kramer K. Small cell carcinoma of the lung. Cancer 1992, 69: 2075-2083
  24. Boers JLV, Minjnheere EP, Schaart G. Novel antigens characteristic of neuroendocrine malignancies. Cancer 1991, 67: 619-633
  25. Diederich S, Wormanns D, Heindel W. Lung cancer screening with low-dose CT. Eur J Radiol 2003;45(1):2. 7.
  26. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. N Engl J Med 2003; 348:2535-2542



**PDF**  
Complete

*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)