

# NODULO PULMONAR SOLITARIO II. ESTUDIO DIAGNOSTICO MEDIANTE ANALISIS DISCRIMINANTE MULTIFACTORIAL

A. SALVATIERRA VELAZQUEZ\*, A. VAZQUEZ MUÑIZ\*\*,  
J. LOPEZ PUJOL\*, F. SEBASTIAN QUETGLAS\*, M. VELASCO GARCIA\*\*\*,  
A. CUETO LADRON DE GUEVARA\*\*\*\*, J. CANDELAS BARRIOS\*\*\*\*  
y F. GARRIDO GARCIA\*\*\*

\* Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

\*\* Centro de Investigación de IBM-Universidad Autónoma de Madrid.

\*\*\* Cátedra de Patología Quirúrgica. Facultad de Medicina de Cádiz.

\*\*\*\* Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Utilizando como muestra de entrenamiento 100 nódulos pulmonares solitarios (NPS) y sometiendo los datos obtenidos de la estimación de 30 características derivadas de pruebas diagnósticas sencillas e incruentas, a un proceso de cálculo de funciones discriminantes por programación lineal, ha sido factible encontrar fronteras óptimas a efectos de diagnóstico tanto entre nódulos benignos y malignos, como entre los distintos grupos nosológicos entre sí. Para comprobar la eficacia de las reglas clasificatorias desarrolladas, éstas han sido aplicadas a un nuevo grupo de 32 NPS, resultando una tasa de asignaciones correctas del 96,9 % entre las opciones de benignidad/malignidad (IC: 82,6 % - 99,9 %;  $p < 0,05$ ) y del 75 % en la clasificación de un nódulo problema en una entidad nosológica concreta (IC: 54,1 % - 87,7 %;  $p < 0,05$ ). El método puede ser útil como ayuda al clínico en la toma de decisión de conducta frente a un NPS problema.

*Arch Bronconeumol 1986; 22:65-70*

## Solitary pulmonary nodule II. Diagnostic study with multifactorial discriminating analysis

By taking 100 solitary pulmonary nodules (SPN), as a sample and using the data obtained by estimating 30 characteristics derived from simple and invasive diagnostic methods for calculus of the discriminating functions of a lineal program, the optimal borders for diagnosis of both benign and malignant nodules could be established as well as the dividing lines between the different nosological groups themselves.

To test the efficacy of the developed classifications, they were applied to a new group of 32 SPNs, resulting in a correct classification in 96,9 %, of the options benign/malignant (IC: 82,6 - 99,9 %;  $p < 0,05$ ) and in 75 % of those classified as problematic nodules of certain nosology (IC: 54,1 - 87,7 %;  $p < 0,05$ ). The method may be a useful aid for the clinician when deciding how to manage SPN.

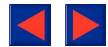
## Introducción

La decisión de conducta ante un nódulo pulmonar solitario (NPS), no diagnosticado tras la ejecución de un determinado programa de estudio, plantea frecuentemente al clínico un verdadero conflicto. Dicho compromiso se resuelve, en una elevada proporción de casos, con actitudes derivadas ocasional-

mente más de ideas preconcebidas, que de un análisis objetivo y global del NPS.

Con la finalidad de hallar criterios objetivos en los que basar una ulterior decisión terapéutica, hemos realizado un estudio prospectivo intentando encontrar parámetros definitorios de los distintos grupos lesionales, para de esta forma desarrollar, mediante cálculos matemáticos ayudados por el ordenador, una regla de clasificación diagnóstica que permita identificar la naturaleza de nuevos NPS «problemas», sin necesidad de recurrir a técnicas agresivas.

Recibido el 11-3-1985  
y aceptado el 8-6-1985.



**Material y método**

El material para la elaboración del presente estudio está constituido por características o variables derivadas de la aplicación de un protocolo prospectivo a una serie de 100 NPS intervenidos en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, entre mayo de 1979 y mayo de 1982.

Para el desarrollo de la regla de clasificación diagnóstica se ha utilizado el método de reconocimiento de patrones mediante cálculo de funciones discriminantes multivariantes por programación lineal, y concretamente el sistema CLASDIS del Centro de Investigación de IBM-Universidad Autónoma de Madrid, cuyo objetivo fundamental es el análisis de grupos de elementos fiablemente establecidos, con el fin de encontrar la mayor diferenciación intergrupar que permita posteriormente asignar nuevos elementos no clasificados a grupos previamente establecidos, así como reconocer y estimar objetivamente las variables verdaderamente importantes en la diferenciación<sup>1</sup>. Las variables utilizadas para el cálculo de funciones discriminantes fueron seleccionadas de acuerdo a los siguientes criterios: a) ser sencillas en cuanto a obtención, reseña y codificación; b) ser precisas y fiables; c) aplicables a todos los casos de NPS; d) no suponer molestia adicional ni riesgo de daño para el paciente; e) ser potencial y fácilmente contrastables por otras personas y métodos y por tanto reproducibles. El listado y codificación de las 30 variables introducidas figuran en la tabla I. Para su aplicación práctica en un NPS problema basta multiplicar el coeficiente de discriminación de cada característica, en una determinada función discriminante, por su respectivo código, procediéndose posteriormente a la suma de los productos; la cifra final obtenida será el valor de una determinada función discriminante aplicada a un NPS concreto; sólo resta ver si dicha cifra queda incluida a uno u otro

lado de los valores discriminatorios «fronteras», o si por el contrario queda en la zona intermedia de indecisión. En la aplicación de una serie de funciones discriminantes excluyentes entre sí, un NPS problema quedará clasificado cuando sea asignado a un solo grupo permaneciendo «no clasificado» (sin decisión) cuando la asignación se efectúe a dos grupos o se sitúe en la zona intermedia de indecisión.

Para la comprobación de la eficacia de la regla de clasificación diagnóstica obtenida, ésta ha sido aplicada a 32 nuevos NPS intervenidos en el mismo Servicio en el periodo de tiempo comprendido entre junio de 1982 y julio de 1983, comprobando posteriormente el resultado obtenido con el diagnóstico histopatológico final.

**Resultados**

Sometidos los datos obtenidos de la estimación de las 30 características seleccionadas en los 100 NPS al proceso de cálculo de funciones discriminantes por programación lineal, se consiguieron encontrar funciones «fronteras», o en el terreno geométrico hiperplanos de separación óptima en el espacio multidimensional de las variables utilizadas, tanto entre el grupo NPS que resultaron ser benignos (56) y malignos (44), como entre los distintos archivos nosológicos (neoplasias malignas primitivas: 36, metástasis: 8, neoplasias benignas: 15, quistes hidatídicos: 20 y

TABLA I

Código de variables utilizadas para cálculo de funciones discriminantes

1. Sexo.....	{ ♂ 1 ♀ 2	16. Corona radiada.....	{ no 1 sí 2
2. Antecedente TBC.....	{ no 1 sí 2	17. Calcificación.....	{ no 1 excéntrica 2 central 3
3. Hipersecreción mucosa crónica.....	{ no 1 sí 2	18. Cavitación.....	{ no 1 pared fina 2 pared gruesa 3
4. Neoplasia extrapulmonar.....	{ no 1 sí 2	19. Lesiones satélites.....	{ no 1 sí 2
5. Consumo cigarrillos.....	{ no 1 sí 2	20. Contacto vascular.....	{ no 1 sí 2
6. Residencia.....	{ rural 1 urbana 2	21. Contacto pleural.....	{ no 1 sí 2
7. Riesgo hidatidosis.....	{ no 1 sí 2	22. Contacto diafragmático.....	{ no 1 sí 2
8. Antecedente familiar cáncer.....	{ no 1 sí 2	23. Radioscopia.....	{ positiva 1 dudosa 2 negativa 3
9. Sintomatología pulmonar.....	{ no 1 sí 2	24. Velocidad eritrosedimentación.....	{ normal 1 elevada 2
10. Localización.....	{ LSD-LSI 1 LID-LII 2 LMD 3	25. Proteinograma.....	{ normal 1 anormal 2
11. Localización.....	{ Pulmón D.1 « I.2	26. Dudoso.....	{ negativo 1 dudoso 2 positivo 3
12. Forma.....	{ esférica 1 ovooidal 2	27. Inmunofluoresc. ind. hidatidosis.....	{ neg. 1 pos. 2
13. Homogeneidad.....	{ no 1 sí 2	28. Galio-67.....	{ positivo 1 negativo 2
14. Bordes.....	{ bien def. 1 mal def. 2	29. Diámetro.....	{ en mm.
15. Bordes.....	{ lobulados 1 lisos 2	30. Edad.....	{ en años



TABLA II

Clasificación anatomopatología de los 100 NPS intervenidos

CASOS	RESULT. ANAT.-PATOLOGICO	ARCHIVOS	MACROGRUPOS
1-15:	Ca. epidermoide		
16-27:	Adenocarcinoma		
28-32:	Ca. indif. cls. grandes		
33:	Ca. indif. cls. pequeñas		
34:	Ca. mucoepidermoide	Neoplasias malignas Primitivas (NM1) : 36	
35:	Tumor carcinoide (atípico)		
36:	Melanoma		Neoplasias malignas (NM) : 44
37:	Metástasis ca. folic. tiroides		
38-40	» Adeno ca. mama		
41:	» Ca. epider. lengua	Neoplasias malignas	
42:	» Adeno ca. recto	Secundarias (NM2) : 8	
43:	» Ca. adeno. quist. maxilar		
44:	» Adeno ca. glán. salival		
45-56:	Hamartomas		
57:	Quemodectoma	Neoplasias benignas	
58:	Fibriohistiocitocima benigno	(NB) : 15	
59:	Fibrolipoma		
60:	Fístula arterio-venosa pulmonar		
61-63	Bronquiectasias quísticas		
64-65	Abcesos		Benignos (B) : 56
66-75:	Quistes hidatídicos complicados	(QHC) : 10	
76-85:	» » íntegros	(QHI) : 10 (QH) : 20	
86-99:	Granulomas inflamatorios		
100:	Silicoantracoma	Granulomas (G) : 15	
			NPS : 100

granulomas: 15) y los restantes nódulos (tablas II y III).

La aplicación de las distintas funciones de la regla clasificatoria al grupo de prueba (tabla IV) permitió asignar correctamente 31 de los 32 casos entre las opciones de benignidad y malignidad (96,9 %; Intervalo de Confianza = 82,6 % — 99,9 %;  $p < 0,05$ ), dejando sin decisión (cifra incluida en la zona muerta de indecisión de la función discriminante) un tumor carcinoide. Respecto a la asignación de cada NPS problema a una entidad nosológica concreta, esta fue correcta en 24 casos (75 %; IC = 54,1 % — 87,7 %;  $p < 0,05$ ) y lo hizo incorrectamente en un caso (3,1 %; IC = 0,08 % — 17,2 %;  $p < 0,05$ ), concretamente un pseudotumor inflamatorio (granuloma) clasificado como tumor benigno.

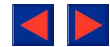
### Discusión

Ante la necesidad de establecer un enfoque de estudio diagnóstico en el NPS lo más objetivo y fiable posible, algunos autores<sup>2,3</sup> han propuesto listados de criterios diagnósticos de benignidad y malignidad, con instrucciones para su manejo, sugiriendo a continuación la pauta a seguir con el NPS problema. Otros han elaborado diversos algoritmos de enfoque

diagnóstico y terapéutico ante dicha entidad<sup>3-6</sup>. No obstante, tanto los listados de criterios diagnósticos, como los algoritmos, han sido confeccionados de forma más o menos empírica y sin comprobación ulterior de su seguridad diagnóstica.

Garland<sup>7</sup> en 1960 describió el denominado «método de los tres pasos», para el diagnóstico incruento del NPS, consistente en la evaluación de una serie de criterios radiológicos, clínicos y de laboratorio. Aplicó retrospectivamente la técnica a 115 nódulos cuyo diagnóstico definitivo desconocía, identificando correctamente como benignos o malignos el 86 % de los casos.

Edward et al<sup>8</sup> realizaron un estudio sobre 50 pacientes con NPS previamente resecaados (42 benignos y ocho malignos), reuniendo un panel de 15 especialistas (cinco radiólogos, cinco cirujanos y cinco internistas) que estudiaron los datos clínicos y radiológicos de cada paciente, sin conocer el resultado histopatológico. En una primera fase, los integrantes del panel de estudio se definieron sobre la naturaleza benigna o maligna de cada lesión; la mayoría de los radiólogos, cirujanos e internistas apoyaron la naturaleza maligna en ocho, seis y cuatro, respectivamente, de los ocho nódulos malignos. Cuando se definieron sobre la recomendación o no de la resección quirúrgica, los resultados empeoraron; así, de preva-



**TABLA III**  
**Funciones discriminantes**

Características	Benigno: $\leq 53.38127$	NM1 : $\geq 42.17543$	NM2 : $\leq -30.19589$	NB : $\leq 62.60852$	QH : $\leq -9.82846$	G : $\leq -10.40825$
	Maligno: $\geq 60.41945$	no-NM1: $\leq 36.21619$	no-NM2: $\geq 19.89824$	no-NB: $\geq 68.61632$	no-QH: $\geq 13.65111$	no-G: $\geq -5.79874$
	Coef. Discriminación	Coef. Discriminación	Coef. Discriminación	Coef. Discriminación	Coef. Discriminación	Coef. Discriminación
1	- 1.78171			- 0.95012		
2	6.80245		- 5.01153	2.23714		- 2.73850
3	3.54569	6.63400		- 9.15919		1.82506
4	12.83070	0.70566	-11.75449	3.00564		4.14917
5	- 1.72815	- 2.48477	3.57390	3.51014	19.07819	- 4.04253
6	- 2.93821			0.29621		
7	- 7.57043	-12.46361		4.49320	- 5.70603	
8	3.27222	1.32938	9.84942			0.91682
9		6.08153	6.28865	1.77051		
10	- 6.72550	- 6.17878	7.11347	0.68612		5.36957
11	0.76855	1.03961		1.40101	- 0.66901	2.12933
12		2.67068		1.94294		- 3.20655
13	4.84477	- 2.61438	- 5.88885	1.04924		0.31648
14	5.01433	1.30765	- 7.05492	7.33677		- 2.56859
15	- 2.89804	- 2.44972	- 4.05143	- 1.47422		
16	5.99147	12.06583	7.08924	7.70369		3.77966
17	- 2.33271	- 6.75555	5.37145	0.78610	1.01029	- 3.04430
18	- 0.16389		7.62331	0.96040		
19		0.23165		4.09454		- 2.73083
20	1.57802		- 1.00655	1.33653	5.50199	- 4.27422
21		3.78183	2.22107	- 1.75664	- 5.31871	11.31420
22	- 9.94586	-11.06184				-12.36494
23	3.59115	1.43615	-11.61921	- 3.65987	17.10454	- 7.37735
24	10.65330	7.57899	- 3.96864	13.90915	5.65908	- 9.90347
25	3.41952	9.37376	- 0.33316	14.55216		- 3.22599
26	- 0.20803	1.24372		6.82843	3.54370	- 4.44093
27				4.92080	-32.80696	5.53184
28	1.06050				- 3.12477	4.56263
29	- 0.07789	- 0.15592	0.07875	0.10544	- 0.38191	
30	0.24688	0.35497	0.10197	- 0.07379	- 0.09480	0.18638

lecer la opinión de la mayoría, se hubieran operado los ocho nódulos malignos y 25 de los 42 benignos.

Templeton et al<sup>9</sup> analizaron 242 casos de NPS diagnosticados histológicamente, utilizando 20 variables (16 radiológicas y cuatro clínicas) y sometién-dolas a un análisis de probabilidades diagnósticas basado en el teorema de Bayes, con la ayuda de un ordenador y asumiendo dependencia lineal entre las variables. El 12 % de las neoplasias primitivas ma-lignas fueron etiquetadas por el método como «be-nignas», enfatizando los autores la dificultad del uso de los métodos estadísticos en el diagnóstico del NPS.

Hasta 1985, no conocemos la existencia de ningún estudio discriminante multifactorial, que contem-plando aspectos epidemiológicos, clínicos, radioló-gicos, analíticos y radioisotópicos, intente efectuar una clasificación diagnóstica del NPS sin necesidad de recurrir a técnicas invasivas.

El sistema de discriminación empleado representa una fase evolucionada de los métodos multifactoria-les probabilísticos utilizados en estudios de investi-gación médica<sup>10-14</sup>, ya que no requiere asumir supo-siciones previas sobre la distribución de los pa-rámetros de la población estudiada, no necesita de la

realización de ninguna transformación previa de los datos y garantiza la obtención de una función que maximiza la distancia entre los elementos más próxi-mos de cada clase a diferenciar.

En efecto, dicho sistema fue capaz de encontrar un hiperplano en el espacio multidimensional, diferen-ciador entre los nódulos de naturaleza benigna y ma-ligna, siendo las características más influyentes en la discriminación: la velocidad de eritrosedimenta-ción, la edad, la localización en los distintos lóbulos pulmonares, la existencia o no de riesgo para hidati-dosis, el comportamiento del nódulo con los cam-bios de presión intratorácica durante la fluoros-copia, el antecedente de neoplasia maligna y la exis-tencia de hipersecreción mucosa crónica.

La aplicación de la función discriminante hallada a los 32 NPS de prueba, ha demostrado la eficacia de la misma, con una tasa de corrección en la asignación del 96,9 %, destacando el hecho de que no se regis-trara ningún error clasificatorio.

Asimismo, pudieron obtenerse funciones «fronte-ras» entre cada archivo nosológico y los restantes nódulos, siendo las características más influyentes en la discriminación: la edad, la presencia de corona radiada, la elevación de la fracción globulínica alfa



y/o de la IgA y la existencia de hipersecreción mucosa crónica en los tumores malignos primitivos; el antecedente de tumor maligno, el comportamiento fluoroscópico y la presencia/ausencia de sintomatología pulmonar en las metástasis; la alteración de reactivos inespecíficos de fase aguda, la definición de bordes lesionales y el Mantoux en los tumores benignos; la inmunofluorescencia indirecta a antígeno de membrana de quiste hidatídico y el comportamiento fluoroscópico en los quistes hidatídicos; el Mantoux, la velocidad de eritrosedimentación, el contacto pleural, el comportamiento fluoroscópico y la presencia de calcificación en los granulomas.

La aplicación de las distintas funciones a los 32 NPS de prueba, arrojó un resultado menos bueno, pero, a nuestro entender, dejó también constancia de la eficacia del método, ya que si bien el índice de «no asignación», cuya traducción práctica es la de no aportar ayuda a la decisión, alcanzó aproximadamente el 22 %, sólo asignó incorrectamente un caso, clasificando de forma correcta los 24 casos restantes.

No obstante, el método adolece de ciertas limitaciones que estimamos importantes, la primera de las cuales deriva del hecho de que no todas las entidades

susceptibles de presentarse en la clínica como NPS, han podido ser introducidas en la muestra de entrenamiento del clasificador. Por otra parte, las fronteras de discriminación encontradas son bastante estrechas. Pensamos que estas deficiencias podrán subsanarse en parte con la ampliación de la muestra de entrenamiento y con la introducción de características derivadas de pruebas diagnósticas no utilizadas en nuestro trabajo, como la tomografía axial computarizada, no disponible en nuestro centro durante el periodo de estudio, o incluso marcadores biológicos más específicos.

La clasificación diagnóstica automática de los NPS mediante estudio discriminante de características derivadas de pruebas relativamente simples (historia clínica, estudio radiológico, pruebas biológicas elementales y gammagrafía pulmonar), supone en nuestra opinión, un avance en el análisis de dicha entidad, pudiendo aplicarse como ayuda a la decisión terapéutica con el fin de evitar toracotomías innecesarias, fundamentalmente en pacientes de alto riesgo quirúrgico, dirigir y simplificar el programa diagnóstico, así como reforzar el diagnóstico de presunción de malignidad en pacientes remitidos a la cirugía.

**TABLA IV**  
**Grupo de prueba. Aplicación de funciones discriminantes**

Casos	Clasificación funciones discriminantes	Juicio de asignación
1. Ca. epidermoide	NM1 *	Correcto
2. »	NM1	Correcto
3. »	NM1, G	Indecisión
4. »	NM1	Correcto
5. »	NM1	Correcto
6. »	NM1	Correcto
7. »	NM1	Correcto
8. »	NM1	Correcto
9. Adenocarcinoma	NM1	Correcto
10. »	NM1, G	Indecisión
11. »	NM1	Correcto
12. »	** ZNM1/noNM1,noNM2,noNB,noQH,noG	Indecisión
13. »	NM1	Correcto
14. »	NM1	Correcto
15. »	ZNM1/noNM1yG/noG,noNM2,noNB,noQH	Indecisión
16. »	NM1	Correcto
17. Carcinoide	NM1	Correcto
18. Carcinoide	NM1	Correcto
19. Mts. epid. c. útero	NM2	Correcto
20. Mucormicosis	ZMG/noG,noNM1,noNM2,noNB,noQH	Indecisión
21. Quiste hidatídico	QH	Correcto
22. »	QH	Correcto
23. »	QH	Correcto
24. »	QH,G,noNM1,noNM2,noNB	Indecisión
25. Granuloma sarcoideo	G	Correcto
26. Granuloma (inespecif.)	ZMG/noG,noNM1,noNM2,noQH	Indecisión
27. Granuloma (tbc)	G	Correcto
28. »	G	Correcto
29. Granuloma (inespecif.)	G	Correcto
30. Granuloma (tbc)	G	Correcto
31. Pseudotumor inflamát.	NB	Incorrecto
32. »	G	Correcto

\* siglas de archivos nosológicos explicadas en tabla II

\*\* Zona muerta



Los resultados obtenidos no suponen la existencia de un método definitivamente seguro y disponible para su aplicación general inmediata, ni haber agotado las vías de análisis potenciales del sistema, sino tal vez la apertura de una línea de investigación cuyo fin primordial es la ayuda al médico en la toma de decisión final ante un NPS problema.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Vázquez Muñiz AM, Escudero LF. Avances en programación matemática: Mathematical programming optimization of two-class discriminant functions. Some criteria and basic applications. Madrid. Escudero LF, 1981.
2. Fraser RG, Pare JA, comps. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Segunda edición. Barcelona. Salvat ed. 1981.
3. Freunlich IM. Pulmonary masses, cysts and cavities. A radiologic approach. Chicago. Year Book Medical Publishers Inc, 1981.
4. Weeb WR. The solitary pulmonary nodule. En: Eisenberg RL, Amberg Jh R, ed. Critical Diagnostic Pathways in Radiology. Philadelphia. JB Lippincott 1981; 13-24.
5. Miller LG, Kazemi H. Lung neoplasms. En: Miller-Kazemi, ed. Manual of clinical pulmonary medicine. New York. PreTest McGraw-Hill Book, 1983; 247-272.
6. Martín Escribano P, Alfaro Abreu J. Nódulo pulmonar solitario. Med Clin 1983; 81: 914-919.
7. Garland LM. A three-step method for the diagnosis of solitary pulmonary nodules. Can Med Assoc 1960;83:1079-1082.
8. Edwards WM, Cox RSJr, Garland LH. The solitary nodule (coin lesion) of the lung. An analysis of 52 consecutive cases treated by thoracotomy and study of preoperativ diagnostic accuracy. AJR 1962;88:1020-1042.
9. Templeton AW, Jansen C, Lehr JL, Hufft R. Solitary pulmonary lesions. Computer-aided differential diagnosis and evaluation of mathematical methods. Radiology 1967;89:605-613.
10. Aronsen KF, Moslin B, Pihl B. The value of gamma-glutamyl-transpeptidase as a screen test for liver tumor. Acta Chir Scand 1970;136:17-22.
11. Efron B. The efficiency of logistic regression compared to normal discriminant analysis. JAMA 1975;4:892-899.
12. Ward AM, Cooper EH, Houghton AL. Acute phase reactant proteins in prostatic cancer. Br J Urol 1977;49:411-418.
13. Read DR, Hambrick E, Abcarian H, Levine H. The preoperative diagnosis of hepatic metastases in cases of colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1977;20:101-106.
14. Neville AM, Patel S, Capp M et al. The monitoring role of plasma CEA alone and association with other tumor markers in colorectal and mammary carcinoma. Cancer 1978;42:1448-51.