

Nódulos pulmonares en cáncer extrapulmonar: un problema clínico por responder.

Pulmonary nodules in extrapulmonary cancer: a clinical problem to be answered.

Nódulos pulmonares en cáncer extrapulmonar

Pulmonary nodules in extrapulmonary cancer

Autores

- Torres-España, Nicolás Felipe. Médico especialista en Cirugía General y Fellow en Cirugía de Tórax. Universidad El Bosque – Instituto Nacional de Cancerología. ORCID: 0000-0002-8420-5550
- Ojeda Gómez, Juan Sebastián Alonso. Médico especialista en Radiología e Imágenes Diagnósticas. Universidad Nacional de Colombia – Instituto Nacional de Cancerología. ORCID: 0000-0001-5981-8462
- Marcela Núñez Lemus. Estadística y magister en Estadística. Instituto Nacional de Cancerología. ORCID: 0000-0001-9123-9938
- Prieto Garzón, Lina María. Médica especialista en Epidemiología Clínica. Universidad El Bosque. ORCID: 0000-0002-0667-0166
- Callejas Gutiérrez, Ana Milena. Médica especialista en Medicina Interna y subespecialista en Neumología. Universidad Nacional de Colombia – Instituto Nacional de Cancerología. ORCID: 0000-0001-7917-0616
- Beltrán Jiménez, Rafael José. Médico especialista en Cirugía General y subespecialista en Cirugía de Tórax. Universidad El Bosque – Instituto Nacional de Cancerología. ORCID: 0000-0003-2213-2322
- Carvajal-Fierro, Carlos Andrés. Médico especialista en Cirugía General y subespecialista en Cirugía de Tórax. Universidad El Bosque – Instituto Nacional de Cancerología. ORCID: 0000-0001-5915-0052

Institución donde se realizó la investigación

Instituto Nacional de Cancerología – Bogotá D.C. / Agosto de 2023 - Abril de 2025

Autor de correspondencia

Torres-España, Nicolás Felipe

Correo electrónico: nicolasfelipe.torres@gmail.com

Correspondencia: Bogotá D.C. - Calle 26A # 13-97 (Apto 402).

Resumen

Introducción: el objetivo fue describir la etiología de los nódulos pulmonares y analizar las asociaciones entre los hallazgos radiológicos y clínicos de aquellos con etiología maligna en sujetos con neoplasias extrapulmonares llevados estudios histopatológicos entre 2018 y 2023 en un centro especializado en el manejo de cáncer en Colombia. *Materiales y métodos:* cohorte retrospectiva analítica. *Resultados:* 197 pacientes, mediana de edad de 65 años (RIQ:54.0-74.0), 59.9% mujeres. El principal diagnóstico oncológico fue tumores del tracto digestivo inferior (18.5%), seguido de tumores de la mama (14.8%). 142 (72.1%) nódulos pulmonares fueron malignos: 33(16.8%) primarios pulmonares y 109 (55.3%) metástasis. En la regresión logística se encontró que hubo una asociación entre los nódulos múltiples (OR 3.88, IC95% [1.72-8.75], $p<0.01$), bordes lobulados del nódulo pulmonar (OR 9.23, IC95% [2.20-38.6], $p<0.01$) e intervalo de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y la detección del nódulo pulmonar mayor de 12 meses (OR 2.82, IC95% [1.14-7.00], $p=0.025$) con la etiología de metástasis. Se encontró que hubo asociación entre el género femenino (OR 3.91, IC95% [1.21-12.7], $p<0.01$), nódulos subsólidos (OR 6.08, IC95% [1.25-29.6], $p=0.025$), bordes lobulados (OR 6.77, IC95% [1.04-44.1], $p=0.045$) y bordes espiculados de los nódulos (OR 5.74, IC95% [1.03-32.1], $p=0.045$) con la etiología de tumor primario pulmonar. La concordancia entre las imágenes diagnósticas y el resultado histopatológico fue baja (13%), mejorando al realizar una revisión experta de los estudios (48%). *Conclusiones:* este estudio ofrece una visión integral de las características clínicas, radiológicas y sociodemográficas de individuos con neoplasias extrapulmonares que desarrollaron nódulos pulmonares.

Palabras clave:

Nódulos pulmonares múltiples – Nódulo pulmonar solitario - Detección precoz del cáncer – Tórax – Cirugía torácica

Abstract

Introduction: the objective was to describe the etiology of pulmonary nodules and to analyze the associations between radiological and clinical findings of those with malignant etiology in subjects with extrapulmonary neoplasms carried histopathological studies between 2018 and 2023 in a center specialized in cancer management in Colombia. *Methodology:* retrospective analytical cohort. *Results:* 197 patients, median age 65 years (RIQ:54.0-74.0), 59.9% women. The main oncologic diagnosis was lower digestive tract tumors (18.5%), followed by breast tumors (14.8%). 142 (72.1%) pulmonary nodules were malignant: 33(16.8%) primary pulmonary and 109 (55.3%) metastases. Logistic regression found that there was an association between multiple nodules (OR 3.88, 95%CI [1.72-8.75], $p<0.01$), lobulated lung nodule borders (OR 9.23, 95%CI [2.20-38.6], $p<0.01$) and time interval between diagnosis of the primary tumor and detection of the pulmonary nodule greater than 12 months (OR 2.82, 95%CI [1.14-7.00], $p=0.025$) with the etiology of metastasis. We found that there was association between female gender (OR 3.91, 95%CI [1.21-12.7], $p<0.01$), subsolid nodules (OR 6.08, 95%CI [1.25-29.6], $p=0.025$), lobulated borders (OR 6.77, 95%CI [1.04-44.1], $p=0.045$) and spiculated borders of nodules (OR 5.74, 95%CI [1.03-32.1], $p=0.045$) with the etiology of primary lung tumor. Concordance between diagnostic images and histopathological result was low (13%), improving upon expert review of the studies (48%). *Conclusions:* this study provides a comprehensive view of the clinical, radiological and sociodemographic characteristics of individuals with extrapulmonary neoplasms who developed pulmonary nodules.

Key words:

Multiple pulmonary nodules - Solitary pulmonary nodule - Chest - Thoracic surgery - Early detection of cancer - Thoracic Surgery

Introducción

La supervivencia de pacientes con cáncer ha mostrado una mejoría progresiva en las últimas décadas, permitiendo que estos sujetos vivan lo suficiente como para desarrollar otra neoplasia. (1) Entre los orígenes de esta segunda neoplasia, el cáncer de pulmón ocupa uno de los primeros lugares; esto asociado a factores de riesgo en común con el cáncer inicial. (1) Los nódulos pulmonares corresponden a lesiones focales menores de 3 cm de diámetro, los cuales se detectan hasta en el 30% de todas las tomografías de tórax, con frecuencia siendo más de uno e incrementando su aparición con el diagnóstico previo de cáncer. (2) Un porcentaje de estos nódulos en sujetos con cáncer son de características indeterminadas, teniendo diversas etiologías, benignas o malignas. (3)

La literatura actual excluye dentro de los algoritmos diagnósticos a sujetos que tengan diagnóstico previo de malignidad (Ej. Guía Fleischner 2018) (4); esto resalta la necesidad de contar con datos que ayuden a comprender este problema clínico, por ello, el objetivo de este estudio fue describir la etiología de los nódulos pulmonares y analizar las asociaciones entre los hallazgos radiológicos y clínicos de aquellos con etiología maligna en individuos con neoplasias extrapulmonares.

Materiales y métodos

Este estudio corresponde a una cohorte retrospectiva de carácter analítico que evaluó los hallazgos clínicos, radiológicos y anatomo-patológicos de individuos con diagnóstico de neoplasias extrapulmonares que durante su diagnóstico o seguimiento desarrollaron nódulos pulmonares. Incluyo sujetos mayores de 18 años con diagnóstico de neoplasias extrapulmonares, con uno o más nódulos pulmonares que tuvieran estudio histopatológico, entre los años 2018-2023. Se excluyeron mujeres en estado de embarazo, sujetos con cáncer pulmonar diagnosticado, presencia de granulomas calcificados como único hallazgo e imágenes diagnósticas no disponibles. Las tomografías de tórax de los pacientes incluidos fueron revisadas por un radiólogo con más de 5 años de experiencia, que completó la descripción de las características radiológicas de los nódulos pulmonares, en sujetos con múltiples nódulos pulmonares, la descripción correspondió al nódulo dominante que fue resecado o llevado a biopsia. El análisis de datos se realizó utilizando el software R-Project v4.4.3, iniciando por la creación de las estadísticas descriptivas que incluyeron medidas de tendencia central como media/mediana, y medidas de dispersión como rango intercuartílico. El análisis de concordancia se efectuó mediante el índice de Kappa de Cohen y tres relaciones: informe radiológico versus resultado histopatológico, revisión radiológica experta versus resultado histopatológico e informe radiológico versus revisión radiológica experta. Se utilizó un modelo de regresión logística tomando el diagnóstico histopatológico de malignidad como desenlace y se expresaron los resultados en Odds Ratio con sus correspondientes intervalos de confianza. El modelo se validó a través del test de Nagelkerke (0.37) y de Hosmer-Lemeshow (0.27), siendo adecuado para su interpretación, se evaluó la multicolinealidad con el factor de inflación de la varianza que fue inferior a 5 en todos los casos. Finalmente, se creó una regresión logística multinomial y otra multivariada para identificar factores de riesgo independientes para malignidad, enfocándose en buscar asociaciones entre las características clínicas de la neoplasia primaria, los factores de riesgo del sujeto, y los hallazgos radiológicos de los nódulos pulmonares, con la presencia de malignidad histopatológicamente comprobada: primario pulmonar o metástasis.

Resultados

Se evaluaron 197 individuos, los cuales tuvieron una edad media de 65 años (RIC:54-74 años), siendo en su mayoría mayores de 65 años (50.8%) y con un predominio del sexo femenino (59.9%). El 36.5% de los sujetos procedían de lugares diferentes a la capital del país (Bogotá D.C.) y el 53.8% de ellos se encontraban laboralmente activos al momento del diagnóstico del nódulo pulmonar y el 27.9% de los sujetos tuvieron exposición al tabaquismo. El 95.9% de los individuos tenían como diagnóstico de base un tumor de órganos sólidos, siendo los más comunes ubicados en el tracto digestivo inferior (18.5%), los tumores de mama (14.8%) y en los órganos genitales femeninos (9.5%). [Tabla 1]

El tratamiento recibido para el tumor primario al momento de la detección del nódulo, el 36.7% de los individuos estaba recibiendo tratamiento con quimioterapia, el 43.4% con quimioterapia y radioterapia y el 4.2% con radioterapia exclusivamente. El 13.2% tuvo suspensión del tratamiento durante la evaluación (no asociado a este), el 15.7% no tenía tratamiento oncoespecífico y el 29.4% tuvo recurrencia del tumor primario. Se calculó el intervalo de tiempo entre el diagnóstico inicial del tumor primario y la detección del nódulo pulmonar, encontrando una mediana de 13.2 meses, con el 52.3% de los casos presentándose después de 1 año de seguimiento. [Tabla 1]

El 61.9% de los nódulos pulmonares fueron múltiples, a 25 (12.7%) pacientes se les realizó PET/CT-FDG-18 para su evaluación. El promedio de tamaño fue de 16.4 mm (DE:11.5mm), la mayoría fueron sólidos (88.8%), mayores de 8 mm (80.7%) y su forma fue descrita como indeterminada en 45.7% de los casos; solo el 4.1% tenían calcificaciones y sus bordes fueron predominantemente lisos (32.5%) o lobulados (25.9%). En el informe inicial de radiología, el 45.2% de los nódulos se informaron como sugestivos de ser metastásicos, el 41.1% como indeterminados y el 4.1% como posibles tumores primarios pulmonares. [Tabla 2]

La conducta inicial frente al nódulo pulmonar fue en un 53.8% de los casos manejo quirúrgico directo, el 16.2% fueron llevados a biopsias (percutáneas o endoscópicas) y el 30.0% se dejaron en vigilancia, pero fueron finalmente llevados a cirugía o biopsia por cambios

durante su seguimiento. De los pacientes llevados a cirugía, el procedimiento más frecuentemente realizado fue la resección en cuña pulmonar (69.8%), seguido de la segmentectomía (20.8%). El diagnóstico histopatológico mostró que hubo 142 nódulos pulmonares malignos (72.1%), 33 (16.8%) fueron tumores primarios pulmonares y 111 restantes fueron metástasis (56.3%), así como 53 nódulos fueron secundarios a etiologías benignas (26.9%). De los 75 pacientes con nódulo único, 16 (21.3%) eran primarios pulmonares, 27 (36.0%) metástasis y 32 (42.7%) eran benignos. [Tabla 2]

En los modelos regresión logística, se encontró que hubo una asociación entre género femenino (OR 2.30, IC95% [1.01-5.20], $p=0.047$), nódulos múltiples (OR 3.06, IC95% [1.43-6.55], $p=0.004$), los bordes lobulados del nódulo pulmonar (OR 8.47, IC95% [2.17-33.08], $p=0.002$) y un intervalo de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y la detección del nódulo pulmonar mayor de 12 meses (OR 2.56, IC95% [1.09-6.02], $p=0.031$) con la etiología de malignidad (metástasis o primarios pulmonares). Hubo una asociación entre los nódulos múltiples (OR 3.88, IC95% [1.72-8.75], $p<0.01$), los bordes lobulados del nódulo pulmonar (OR 9.23, IC95% [2.20-38.6], $p<0.01$) y un intervalo de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y la detección del nódulo pulmonar mayor de 12 meses (OR 2.82, IC95% [1.14-7.00], $p=0.025$) con la etiología de metástasis. Mientras tanto, se encontró que hubo una asociación entre el género femenino (OR 3.91, IC95% [1.21-12.7], $p<0.01$), los nódulos subsólidos (OR 6.08, IC95% [1.25-29.6], $p=0.025$), los bordes lobulados (OR 6.77, IC95% [1.04-44.1], $p=0.045$) y los bordes espiculados de los nódulos (OR 5.74, IC95% [1.03-32.1], $p=0.045$) con la etiología de primario pulmonar. [Tabla 3]

Se evaluó la concordancia entre el informe radiológico inicial frente a la revisión por un radiólogo experto, contrastado con el reporte histopatológico de nódulo pulmonar maligno (metástasis y tumores primarios pulmonares). El informe inicial de radiología mostró una sensibilidad del 56%, una especificidad del 67%, un valor predictivo positivo del 81% y un valor predictivo negativo del 37%. Al compararlo con la revisión radiológica experta, esta mostró una sensibilidad del 82%, una especificidad del 69%, un valor predictivo positivo del 87% y un valor predictivo negativo del 59%. La concordancia entre el informe radiológico inicial y la revisión radiológica experta fue del 13%, en cuanto al informe radiológico frente

al resultado histopatológico del 18% y de la revisión de la imagen con la histopatología del 48%.

Discusión

El manejo de los nódulos pulmonares en sujetos con cáncer extrapulmonar no está claramente definido y las guías para nódulo pulmonar incidental no son extrapolables (4); su etiología puede ser benigna o maligna, ya sea por un tumor primario del pulmón o por enfermedad metastásica. El tamaño sigue siendo un determinante clave en los nódulos pulmonares, inclusive en pacientes con antecedente de cáncer, dado que a pesar de todas las características que se pueden describir, este es un factor independiente asociado con la malignidad. Sin embargo, hoy en día existen limitaciones en cuanto a las mediciones de los nódulos dada su variabilidad en la forma de medición y así su capacidad predictiva en relación a las neoplasias. (5) En la población evaluada se logró identificar una tendencia hacia la malignidad en nódulos pulmonares mayores de 8 mm, pero no se encontró significancia estadística.

El PET/CT-FDG-18, ha demostrado ser una herramienta clave en el diagnóstico y estadificación de los individuos con cáncer, que permite profundizar en la evaluación de los nódulos pulmonares, siendo un estudio que permite excluir con buena fiabilidad la presencia de malignidad. (6) En esta serie, solo a 12.7% de los pacientes se les realizó PET/CT-FDG-18 para la evaluación de sus nódulos pulmonares, a pesar de que más del 80% de los pacientes tenían nódulos mayores de 8 mm. Esta baja utilización podría explicarse por dificultades administrativas del sistema (7) lo que retarda la toma de decisiones clínicas en este grupo de enfermos.

En relación con el abordaje inicial de los individuos evaluados, se identificó que el 30% de los casos se optó por vigilancia imagenológica inicial del nódulo pulmonar. De estos sujetos, aproximadamente el 90% requirió al menos 3 tomografías (incluyendo la inicial) con una mediana del intervalo de tiempo entre estudios de 3-4 meses, antes de tomar la decisión de obtener diagnóstico histopatológico. Llamativamente, casi el 80% de los casos correspondieron finalmente a lesiones malignas, subrayando la relevancia del seguimiento radiológico riguroso y la complejidad de la decisión clínica que se enfrenta.

El origen de las metástasis pulmonares es variado, pero en la literatura se describen algunos tumores que tienen preferencia por diseminarse al pulmón, tales como: sarcomas (36%), teratoma (37%), tumores de cabeza y cuello (24%), cáncer de colon (10%), entre otros. (8) En esta serie, se identificó que el origen de las metástasis fue predominantemente de órganos del tracto digestivo inferior (18.5%), seguido de tumores de mama (14.8%) y tumores de órganos genitales femeninos (9.5%).

Existe asociación entre estadios tumorales avanzados y la presencia de metástasis pulmonares; la serie de Hong y cols mostró que los sarcomas de tejidos blandos con mayor grado histológico o mayor tamaño tumoral se correlacionaron con un incremento en el riesgo de diseminación pulmonar. (9) En este estudio, se encontró que la mayoría de sujetos presentaban tumores en estadios tempranos o con compromiso local (58.9%), la discrepancia con la literatura puede atribuirse a la heterogeneidad de la población incluida en la cohorte, en donde se incluyeron todo tipo de neoplasias (incluidas las hematológicas) que reflejan la complejidad de esta situación clínica.

En la población general, se ha encontrado que el 10% de los nódulos pulmonares con tamaño superior a 8 mm corresponden a cáncer de pulmón, compartiendo factores de riesgo con otras neoplasias, como el tabaquismo. (10) En Colombia, una serie de casos de enfermos con cáncer de mama reportó que el 16.4% de los nódulos pulmonares resecaos correspondía a tumores primarios pulmonares, y que en el 2% de los sujetos podrían coexistir nódulos pulmonares metastásicos y tumores primarios pulmonares. (11) En Estados Unidos, para el 2006 ya existían cohortes que demostraban una presencia importante de neoplasias primarias pulmonares en sujetos con cáncer extrapulmonar, asociando los nódulos pulmonares sólidos no calcificados a tumores primarios pulmonares (21,2%), más que a enfermedad metastásica. (12)

Por otro lado, los sujetos con cáncer extrapulmonar por la misma enfermedad y la inmunosupresión derivada del tratamiento oncoespecífico, pueden desarrollar procesos inflamatorios/infecciosos a nivel pulmonar como causa de los nódulos pulmonares. (13) Al evaluar este problema, se encuentra que el 75% de los sujetos pueden tener nódulos al

momento del diagnóstico del tumor primario (de 2-49 mm) y el 80% pueden ser de etiología benigna, especialmente los menores a 10 mm o los de localización subpleural. (14,15) Inclusive, en los sarcomas de tejidos blandos de alto grado, se ha reportado que el 39% los individuos tenían nódulos pulmonares al momento del diagnóstico y el 69% correspondieron a lesiones benignas. (16) En este estudio se logró identificar que un 26.9% de nódulos pulmonares fueron benignos a pesar de que la evaluación clínica e imagenológica fue sugestiva de malignidad, pero no se encontraron características radiológicas específicas que permitan excluir un origen maligno.

En 2016, Caparica y cols (17), publicaron un estudio retrospectivo unicéntrico en Brasil, incluyeron 228 pacientes con neoplasias extrapulmonares sometidos a biopsia percutánea entre 2011 y 2013, de los cuales el 64.0% tuvieron metástasis, 26.3% un tumor primario pulmonar y 9.6% tuvieron resultados benignos. Encontraron en el análisis que la presencia de nódulos pulmonares múltiples (>5mm) (OR 5.08, IC95% [2.62-9.84], $p < 0.001$), cavitados o con necrosis (OR 2.90, IC95% [1.03-8.21], $p = 0.04$), fueron las dos características asociadas con mayor probabilidad de enfermedad metastásica. En esta cohorte, la etiología predominante de los nódulos pulmonares fue metastásica (55.3%), mientras que los tumores primarios pulmonares representaron un menor porcentaje (16.8%); también se observó una asociación entre la presencia de nódulos pulmonares múltiples y la etiología metastásica. En contraste, no se evidenció relación entre la cavitación y la malignidad, lo que está relacionado a su baja frecuencia en la muestra (solo el 7,6% de los nódulos se encontraban cavitados).

De manera similar, Mery y cols (18), analizaron 1104 pacientes clasificados en tres grupos según sus antecedentes oncológicos. Nuestro interés se centra en el grupo 3 ($n = 288 - 26\%$), correspondiente a sujetos con antecedentes de cáncer extrapulmonar. En este grupo describieron que el 79% de estos pacientes presentaron lesiones malignas, hallando que los sujetos con tumores de la mama o la próstata tuvieron menor incidencia de metástasis y mayor frecuencia de tumores primarios pulmonares. En contraste, los hallazgos de este estudio mostraron que la mayor cantidad de nódulos pulmonares metastásicos fueron originados en tumores del tracto genital femenino, mientras que la mayor cantidad de tumores primarios pulmonares se encontró en tumores de la mama. Esta divergencia, puede reflejar

diferencias en los patrones regionales de presentación del cáncer y de la misma biología tumoral en los territorios.

Adicionalmente, Kokhar y cols (12), entre los años 1999 y 2001 en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, incluyeron 151 pacientes con nódulos pulmonares no calcificados de pacientes con neoplasias extrapulmonares. En el análisis univariado encontraron que el tamaño del nódulo, la exposición a tabaco y nódulo único eran características que aumentaban la probabilidad de malignidad y en el análisis multivariado solo el tamaño (OR 1.07, IC95% [1.03-1.12], $p=0.001$) y la exposición a tabaco (OR 1.21, IC95% [1.05-1.38], $p=0.007$) fueron predictivos de malignidad. En nuestra serie, ni el tamaño ni la exposición a tabaco fueron características asociadas a malignidad en el modelo de regresión logística, una posible causa puede ser la baja de exposición al tabaquismo en la cohorte (27.9%).

Por último, Quint y cols (19), entre 1994 y 1999 revisaron 149 historias clínicas de pacientes con neoplasias extrapulmonares que tuviesen un nódulo pulmonar solitario. Encontraron que los pacientes fumadores tuvieron más riesgo de que la lesión fuese un tumor primario pulmonar y no una metástasis (3.5 veces más riesgo). En nuestra serie, que incluyó 75 pacientes (38.1%) con nódulo pulmonar único: 21.3% primarios pulmonares y 36.0% metástasis, no se encontró asociación en la combinación de tabaquismo y nódulo pulmonar solitario.

Así mismo, este estudio identificó un mayor riesgo de presentar lesiones pulmonares metastásicas en el sexo femenino, lo cual no ha sido evidente en otras series. Esta situación se puede explicar desde la perspectiva biológica de los tumores hormono-dependientes; los estrógenos, juegan un rol determinante en la tumorigénesis y en el desarrollo de lesiones metastásicas, debido a su influencia sobre el factor derivado del estroma (SDF-1a) y la proliferación de fibroblastos asociados al cáncer. (20) También existe información al respecto de la relación sobre el sexo femenino y la posibilidad de inmunosupresión pulmonar, que conlleve a un favorecimiento del crecimiento de tumores en este órgano. (21) Los nódulos pulmonares múltiples han sido ligados con frecuencia a enfermedad metastásica, como en series de cáncer de colon, la presencia de nódulos pulmonares múltiples con bordes

irregulares es una combinación altamente sugestiva de metástasis. (22) En esta serie uno de los factores independientes asociados a enfermedad metastásica pulmonar fue la presencia de nódulos múltiples. Los bordes de los nódulos son una característica importante al momento de predecir la malignidad, así lo han mostrado estudios en donde se encontró que sujetos con neoplasias extrapulmonares que tuvieron nódulos con bordes lobulados o lisos, tenían una asociación directa con enfermedad metastásica. (23) En este trabajo, se encontró que los bordes lobulados correspondían a un factor de riesgo independiente para malignidad.

Los intervalos de tiempo entre diagnóstico del tumor primario y la detección de los nódulos pulmonares pueden contribuir al diagnóstico de malignidad, para los melanomas se ha reportado una probabilidad de un 94% de tener metástasis cuando estos nódulos de intervalo se presentan en el primer año de tratamiento. (24) En este estudio se encontró que la presentación de un nódulo pulmonar posterior a 12 meses era altamente sugestiva de enfermedad metastásica. Finalmente, es importante tener en cuenta la densidad del nódulo, los nódulos subsólidos en sujetos con neoplasias extrapulmonares con frecuencia se asocian con tumores primarios pulmonares o lesiones premalignas, descrito así en 2008 por Park y cols (25). En este estudio se encontró de forma similar una asociación directa entre lesiones pulmonares subsólidas y diagnóstico de neoplasias primarias pulmonares.

Conclusiones

Este estudio ofrece una visión integral de sujetos con neoplasias extrapulmonares que desarrollaron nódulos pulmonares. Entre los hallazgos más relevantes, se identificaron factores asociados a malignidad como: el género femenino, nódulos pulmonares múltiples, bordes lobulados del nódulo y un intervalo mayor a 12 meses entre el diagnóstico del tumor primario y la detección del nódulo pulmonar. Este trabajo resalta el valor de un análisis radiológico experto, dado que la revisión de las imágenes mejoró la concordancia diagnóstica con los hallazgos patológicos. El conjunto de resultados obtenidos aporta significativamente al entendimiento de este problema clínico y sienta las bases para investigaciones futuras.

Limitaciones

Este estudio presenta varias limitaciones, entre ellas su diseño fue retrospectivo, unicéntrico y con una muestra limitada, además de un bajo porcentaje de utilización del PET/CT-FDG18 para la caracterización de los nódulos pulmonares. No obstante, se destaca por su descripción detallada de las características radiológicas de los nódulos pulmonares y la revisión radiológica experta, aportando solidez a los hallazgos y brindando información relevante para la evaluación y el manejo de este problema clínico.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó siguiendo los lineamientos de la declaración de Helsinki declarada por la Asociación Médica Mundial. Además, se siguieron las directrices de la resolución 8430 de 1993 y la resolución 2378 de 2008 del Ministerio de Salud de Colombia en las cuales se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Esta es una investigación que, no tiene riesgos éticos para los pacientes involucrados en su desarrollo, debido a sus características observacionales, descriptivas y retrospectivas, en la que no se realizará intervención alguna, fue sometido y aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología en abril de 2024.

Leyendas de las figuras

Figura 1. Etiología del nódulo pulmonar según diagnóstico oncológico del tumor primario

Figura 2. Concordancia diagnóstica entre el reporte radiológico, la revisión radiológica experta y la histopatología

Figura 3. Resultados de regresión logística multinomial

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores reporta conflictos de interés con la realización de este estudio.

Fuentes de financiación

No se tuvo apoyo económico alguno o financiación de ninguna clase para realizar este proyecto de investigación.

Uso de tecnologías de inteligencia artificial

En la creación de las gráficas 3 y 5 se usó apoyo mediante inteligencia artificial a través de ChatGPT en su versión 4.0 mini.

Contribución de los autores

Concepción de la idea de investigación: Beltrán RJ, Carvajal-Fierro CA, Torres-España NF, Callejas AM.

Creación del protocolo de investigación: Torres-España NF, Carvajal-Fierro CA.

Recolección de datos: Torres-España NF, Ojeda JSA.

Análisis de datos: Torres-España NF, Ojeda JSA, Núñez M, Prieto LM.

Revisión experta: Beltrán RJ, Callejas AM.

Evaluación metodológica: Prieto LM.

Creación de manuscrito y sometimiento: Torres-España NF, Carvajal-Fierro CA.

Referencias

1. Araujo-Filho JAB, Halpenny D, McQuade C, Puthoff G, Chiles C, Nishino M, et al. Management of pulmonary nodules in oncologic patients: AJR expert panel narrative review. Vol. 216, American Journal of Roentgenology. American Roentgen Ray Society; 2021. p. 1423–31.
2. Mazzone PJ, Lam L. Evaluating the Patient with a Pulmonary Nodule: A Review. Vol. 327, JAMA. American Medical Association; 2022. p. 264–73.

3. Hassan MS, Ariyaratne S, Azzopardi C, Iyengar KP, Davies AM, Botchu R. The clinical significance of indeterminate pulmonary nodules in patients with primary bone sarcoma: a systematic review. *Br J Radiol.* 2024 Mar 28;97(1156):747–56.
4. Bueno J, Landeras L, Chung JH. Updated fleischner society guidelines for managing incidental pulmonary nodules: Common questions and challenging scenarios. *Radiographics.* 2018 Sep 1;38(5):1337–50.
5. Larici AR, Farchione A, Franchi P, Ciliberto M, Cicchetti G, Calandriello L, et al. Lung nodules: Size still matters. *European Respiratory Review.* 2017 Dec 31;26(146).
6. Evangelista L, Panunzio A, Polverosi R, Pommeri F, Rubello D. Indeterminate lung nodules in cancer patients: Pretest probability of malignancy and the role of 18F-FDG PET/CT. *American Journal of Roentgenology.* 2014 Mar;202(3):507–14.
7. Oscar Gamboa C, Buitrago G, Felipe Patiño A, as Roza Agudelo N, Saldaña Espinel L, Eslava-Schmalbach J, et al. Fragmentation of Care and Its Association With Survival and Costs for Patients With Breast Cancer in Colombia [Internet]. 2023. Available from: <https://doi.org/10.>
8. Gerull WD, Puri V, Kozower BD. The epidemiology and biology of pulmonary metastases. Vol. 13, *Journal of Thoracic Disease.* AME Publishing Company; 2021. p. 2585–9.
9. Hong Z, England P, Rhea L, Hirbe A, McDonald D, Cipriano CA. Patterns of extrapulmonary metastases in sarcoma surveillance. *Cancers (Basel).* 2021 Sep 1;13(18).
10. Vachani A, Zheng C, Amy Liu IL, Huang BZ, Osuji TA, Gould MK. The Probability of Lung Cancer in Patients With Incidentally Detected Pulmonary Nodules: Clinical Characteristics and Accuracy of Prediction Models. *Chest.* 2022 Feb 1;161(2):562–71.
11. Alvarez Tapias C, Guzmán L, Díaz S, Carreño J, Beltrán R, Buitrago R, et al. Etiología de nódulos pulmonares en pacientes con cáncer mamario. *Revista Colombiana de Cancerología.* 2020 Feb 11;24(1):11–7.
12. Khokhar S, Vickers A, Moore MS, Mironov S, Stover DE, Feinstein MB. Significance of non-calcified pulmonary nodules in patients with extrapulmonary cancers. *Thorax.* 2006 Apr;61(4):331–6.
13. Kaul DR, Riddell J. Approach to the Immunocompromised Patient With Pulmonary Nodules. 2009;
14. Hanamiya M, Aoki T, Yamashita Y, Kawanami S, Korogi Y. Frequency and significance of pulmonary nodules on thin-section CT in patients with extrapulmonary malignant neoplasms. *Eur J Radiol.* 2012 Jan;81(1):152–7.
15. Franquet T, Müller NL, Giménez A, Martínez S, Madrid M, Domingo P. Infectious Pulmonary Nodules in Immunocompromised Patients: Usefulness of Computed Tomography in Predicting Their Etiology. 2003.
16. Nakamura T, Matsumine A, Matsusaka M, Mizumoto K, Mori M, Yoshizaki T, et al. Analysis of pulmonary nodules in patients with high-grade soft tissue sarcomas. *PLoS One.* 2017 Feb 1;12(2).
17. Caparica R, Perez M, Isaacsson P, Viana P, Moura M, Menezes M, et al. Pulmonary Nodules in Patients With Nonpulmonary Cancer: Not Always Metastases. *J Glob Oncol.* 2016 Jun 1;2(3):138–44.

18. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Mentzer SJ, Lukanich JM, Sugarbaker DJ, et al. Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest*. 2004;125(6):2175–81.
19. Quint LE, Park CH, Iannettoni MD, Surgery CHP. From the Departments of Radiology Solitary Pulmonary Nodules in Patients with Extrapulmonary Neoplasms 1. Vol. 217, *Radiology*. 2000.
20. Ouyang L, Chang W, Fang B, Qin J, Qu X, Cheng F. Estrogen-induced SDF-1 α production promotes the progression of ER-negative breast cancer via the accumulation of MDSCs in the tumor microenvironment. *Sci Rep*. 2016 Dec 20;6.
21. Smith R, Gee KN, Kalvapudi S, Pachimatla A, Swamidoss R, Vedire Y, et al. Sex-based differences in the lung immune microenvironment are associated with an increased risk of lung cancer in women. In: *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Elsevier Inc.; 2024.
22. Varol Y, Varol U, Karaca B, Karabulut B, Sezgin C, Uslu R. The frequency and significance of radiologically detected indeterminate pulmonary nodules in patients with colorectal cancer. Vol. 21, *Medical Principles and Practice*. 2012. p. 457–61.
23. Yang Q, Wang Y, Ban X, Wu J, Rong D, Zhao Q, et al. Prediction of pulmonary metastasis in pulmonary nodules (≤ 10 mm) detected in patients with primary extrapulmonary malignancy at thin-section staging CT. *Radiologia Medica*. 2017 Nov 1;122(11):837–49.
24. Soliman M, Petrella T, Tyrrell P, Wright F, Look Hong NJ, Lu H, et al. The clinical significance of indeterminate pulmonary nodules in melanoma patients at baseline and during follow-up chest CT. *Eur J Radiol Open*. 2019 Jan 1;6:85–90.
25. Park CM, Goo JM, Kim TJ, Lee HJ, Lee KW, Lee CH, et al. Pulmonary nodular ground-glass opacities in patients with extrapulmonary cancers: What is their clinical significance and how can we determine whether they are malignant or benign lesions? *Chest*. 2008;133(6):1402–9.