

**NÓDULOS PULMONARES EN PACIENTES CON
NEOPLASIAS EXTRAPULMONARES: COHORTE
RETROSPECTIVA.**

NÓDULOS PULMONARES EN NEOPLASIAS EXTRAPULMONARES.

Programa de especialización en Cirugía de Tórax

Autor principal:

Nicolás Felipe Torres España

Médico especialista en Cirugía General y Fellow en Cirugía de Tórax

Universidad El Bosque – Instituto Nacional de Cancerología

Coordinador del proyecto de investigación:

Carlos Andrés Carvajal Fierro

Director del programa de especialización en Cirugía de Tórax

Médico especialista en Cirugía General y subespecialista en Cirugía de Tórax

Universidad El Bosque - Instituto Nacional de Cancerología

Otros autores y participantes:

Ana Milena Callejas Gutiérrez

Médica especialista en Medicina Interna y subespecialista en Neumología

Juan Sebastián Ojeda Gómez

Médico especialista en Radiología e Imágenes Diagnósticas

Instituto Nacional de Cancerología

Bogotá D.C.

2025

NÓDULOS PULMONARES EN PACIENTES CON NEOPLASIAS EXTRAPULMONARES: COHORTE RETROSPECTIVA.

Universidad El Bosque / Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Tipo de investigación y nivel: Institucional / Postgrado

Investigador principal:

Nicolás Felipe Torres España

Coordinador del proyecto de investigación:

Carlos Andrés Carvajal Fierro

Asesor temático:

Ana Milena Callejas Gutiérrez

Coautores:

Juan Sebastián Alonso Ojeda Gómez

Asesor metodológico y estadístico:

Lina María Prieto Garzón

Marcela Núñez Lemus

N° CEI-00476-24

Bogotá D.C., 09 de abril de 2024

Doctor
Carlos Andrés Carvajal Fierro
Investigador Principal
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Referencia: Nódulos pulmonares con neoplasias

Nódulos pulmonares en pacientes con neoplasias extrapulmonares: cohorte retrospectiva.

Respetado doctor Carvajal:

El Comité de Ética en Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología se permite **APROBAR** la documentación recibida el día 31 de enero de 2024 con radicado **R00178-24** en la reunión realizada el 03 de abril de 2024, según **Acta N° 0008-24**.

Proyecto de Investigación institucional titulado "Nódulos pulmonares en pacientes con neoplasias extrapulmonares: cohorte retrospectiva" Versión 01 de fecha 08 de marzo de 2024.

Hojas de vida del equipo investigador:

- Carlos Andrés Carvajal Fierro (**Investigador Principal**) con ocho (08) horas mensuales de dedicación para este estudio.
- Ana Milena Callejas (**Co-investigadora**) con ocho (08) horas mensuales de dedicación para este estudio.
- Juan Sebastián Ojeda (**Co-investigador**) con ocho (08) horas mensuales de dedicación para este estudio.
- Nicolás Felipe Torres España (**Co-investigador**) con ocho (08) horas mensuales de dedicación para este estudio.

Le recordamos que esta aprobación tiene vigencia de un año y se ciñe a los componentes técnico- científico y éticos del proyecto y no implica la asignación de recursos. Esta asignación se define en una instancia diferente al comité de Ética para la cual es requisito nuestra aprobación.

Para dar continuidad al procedimiento, usted debe obtener el aval financiero para la ejecución del proyecto por parte de la Oficina de Planeación del Instituto, esto teniendo en cuenta que su proyecto se encuentra presupuestado.

Una vez usted obtenga la aprobación técnica y la viabilidad financiera debe establecer contacto con el líder del sistema de monitoria (Oficina Grupo Área de Investigaciones), para coordinar la adecuación del estudio a los parámetros de calidad exigidos por el Instituto Nacional de Cancerología.

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto de investigación se logró gracias al apoyo académico inter-institucional, que por su compromiso fundamental con cada etapa del proceso resultó en la construcción de nuevo conocimiento, esencial para el progreso de nuestra sociedad en el ámbito médico-quirúrgico.

Damos nuestro agradecimiento a la **Universidad El Bosque**, por su acompañamiento como centro universitario formador, que fomentó un entorno adecuado para el desarrollo científico en el área de la cirugía de tórax.

Reconocemos al **Instituto Nacional de Cancerología** como centro asistencial principal en la formación, el cual proporcionó los escenarios clínicos necesarios para la recolección de información y por su compromiso en la atención integral del paciente oncológico, vital para lograr la generación de nuevo conocimiento.

A la **coordinación del postgrado en Cirugía de Tórax**, extendemos nuestro agradecimiento por ser una guía y tener una constante disposición para fortalecer la formación en investigación clínica, clave para la ejecución del estudio.

Finalmente, entera gratitud a **todos los coautores y participantes** del proyecto, su dedicación, aportes académicos y rigurosidad metodológica permitieron alcanzar los objetivos propuestos y consolidar los resultados de este estudio.

DEDICATORIA

A la memoria de mi madre, **Aida Carmen España Tobar**, docente de vocación y alma generosa, quien partió hace ya varios años, pero cuya presencia sigue viva en cada uno de mis logros. Su amor incondicional, su entrega a la enseñanza y su ejemplo de vida marcaron profundamente mi formación personal y profesional.

Ella es y será siempre mi fuente de inspiración, mi fuerza interior y la luz que guía cada paso en este camino. Su legado me enseñó el valor del esfuerzo, la dignidad del trabajo bien hecho y la importancia de servir con pasión y compromiso.

Esta tesis representa no solo el cumplimiento de una meta académica, sino también un homenaje profundo a su memoria y a todo lo que significó en mi vida. A ella dedico este logro, con amor eterno y gratitud infinita.

Gracias por enseñarme a nunca rendirme, a levantarme con dignidad ante cada obstáculo, a persistir con humildad en medio de la adversidad y a creer, incluso en los días más difíciles, que el conocimiento y el amor son fuerzas capaces de transformar la vida.

TABLA DE CONTENIDO

TÍTULO.....	1
PORTADA.....	3
HOJA DE PRESENTACIÓN.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	7
DEDICATORIA.....	8
INTRODUCCIÓN.....	10
MARCO TEÓRICO.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	21
PROPÓSITOS.....	22
ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	23
RESULTADOS.....	52
DISCUSIÓN.....	59
CONCLUSIONES.....	60
REFERENCIAS.....	61

INTRODUCCIÓN

La sobrevivencia del cáncer viene en incremento progresivo, esto ha hecho que muchos de estos sujetos tengan a lo largo de su vida la posibilidad de desarrollar una segunda neoplasia, y de todas las etiologías el cáncer pulmonar ocupa los primeros lugares. (1)

Los factores de riesgo relacionados con desarrollo de otro cáncer se comparten con los del primario, siendo la genética, las secuelas del tratamiento oncoespecífico y otros factores exposicionales determinantes en este proceso. (1)

Un nódulo pulmonar se define como la presencia de una lesión pulmonar focal inferior a 3 cm, siendo detectados hasta en el 30% de todas las tomografías de tórax realizadas, habitualmente el hallazgo no es único, por el contrario, se suelen encontrar con frecuencia múltiples nódulos. (2)

En cuanto a la presentación de nódulos en sujetos con cáncer diagnosticado, hasta el 30% de los casos pueden ser reportados imagenológicamente como nódulos pulmonares indeterminados, lo cual genera un dilema clínico dado que estos pueden representar múltiples etiologías, entre las que se destacan: benignas (malformaciones vasculares, granulomas, cicatrices, infecciones, procesos inflamatorios locales o ganglios intrapulmonares) o malignas (metástasis o tumores primarios pulmonares). (3)

La mayoría de literatura al respecto de la evaluación de nódulos pulmonares en la actualidad se dedica a la interpretación de nódulos pulmonares solitarios, especialmente en sujetos que no tengan malignidad diagnosticada, el mejor ejemplo es la guía de la Fleischner Society para el manejo de los nódulos

pulmonares, quiénes son claros en explicar que su propuesta de estudio no aplica para pacientes con cáncer primario pulmonar. (3) (4)

Por este motivo, dada la ausencia de recomendaciones sobre el estudio y tratamiento de los nódulos en sujetos con cáncer extrapulmonar, se decidió realizar este proyecto de investigación en busca de responder preguntas que se asocian al trabajo clínico diario de la medicina respiratoria y la cirugía torácica.

MARCO TEÓRICO

El comportamiento de los nódulos pulmonares en sujetos con cáncer no está claramente definido, en esta población existen diferentes mecanismos por los cuales se pueden presentar los nódulos pulmonares, tanto condiciones benignas, malignas primarias del pulmón o enfermedad metastásica. A continuación, se presenta un recuento de la literatura que soporta esta investigación:

Los modelos de predicción del cáncer pulmonar han tenido diferentes variaciones a lo largo de los años, con el refinamiento de las técnicas de imagen, se ha logrado también identificar características que le permiten a los clínicos crear herramientas para la detección de la malignidad, hoy en día incluso más con modelos de inteligencia artificial, todos estos mostrando una adecuada discriminación para detectar poblaciones con alto riesgo de neoplasias pulmonares, a pesar de ello aún se requieren investigaciones que permitan profundizar en este conocimiento y apliquen factores discriminativos en cada población para la correcta evaluación de los nódulos pulmonares. (5)

El tamaño sigue siendo un determinante clave en los nódulos pulmonares, dado que a pesar de todas las características que se pueden describir, este es un factor independiente asociado con la malignidad, a pesar de ello, hoy en día existen limitaciones en cuanto a las mediciones de los nódulos y su capacidad predictiva en relación a las neoplasias. (6)

Otra consideración de interés en la actualidad es el uso de otras tecnologías como el PET/CT, el cual ha demostrado ser una herramienta clave en el diagnóstico de los individuos con cáncer y además una estrategia que permite profundizar en la evaluación de los nódulos pulmonares, hoy en día se sabe que

los pacientes con riesgo bajo a intermedio de tener nódulos malignos, el PET/CT con FDG-18 es un estudio que permite excluir con buena fiabilidad la presencia de malignidad, esto descontando la posibilidad de falsos negativos relacionados con el tamaño y la histología del tumor primario a evaluar.

(7)

Desde la perspectiva de nódulos pulmonares metastásicos

El pulmón es un órgano frecuente de depósito de células neoplásicas, las cuales viajan a través de canales linfáticos o vasculares hasta el órgano, dando inicio al proceso fisiopatológico de desarrollo de una metástasis pulmonar; la teoría del “seed and soil” que fue publicada por Paget en 1889, en donde se describió que los patrones de diseminación metastásica están basados en las interacciones favorables entre la célula tumoral y el microambiente receptor fue una de las primeras explicaciones, a pesar de ello las células tumorales tienen mecanismos que les permiten sobrevivir casi en cualquier lugar del organismo. (8)

El parénquima pulmonar tiene algunas condiciones que favorecen el crecimiento de las células tumorales metastásicas, entre los que se destacan: el flujo vascular dependiente del gasto cardiaco, una densa red capilar, un drenaje linfático amplio y conectado directamente al drenaje venoso, así como una alta oxigenación dependiente del intercambio gaseoso. (9)

Epidemiológicamente, hasta el 50% de los sujetos que fallecieron a causa del cáncer y que fueron llevados a estudios en autopsias clínicas tenían metástasis pulmonares, de la misma manera solo el 20% de los sujetos con estas lesiones desarrollaran síntomas. (9)

El origen de las metástasis es variado, pero en la literatura se describen algunos subtipos de tumores que tienen preferencias por diseminarse al pulmón, tales como: sarcomas (36%), teratoma (37%), tumores de cabeza y cuello (24%), cáncer de colon (10%), entre otros. (9)

Es importante tener en cuenta los aspectos de estadificación de los tumores primarios extrapulmonares, dado que hay literatura que apoya la relación entre un estadio tumor mayor con la posibilidad de tener metástasis pulmonares, a pesar de ello en tumores como el cáncer de seno la gran mayoría de nódulos pulmonares son de carácter benigno. (10)

Desde la perspectiva de tumores primarios pulmonares

En Colombia, según estadísticas de GLOBOCAN, existen alrededor de 6876 casos nuevos de cáncer pulmonar por año, siendo el sexto tumor más frecuente en el país y configurando una incidencia de 10.5 casos/100.000 habitantes; de la misma forma ocupa el segundo lugar en mortalidad por cáncer en ambos sexos, siendo responsable del 11.8% de las muertes asociadas a cáncer. (11)

Hoy en día se desconoce en nuestra población la incidencia de neoplasias primarias pulmonares sincrónicas o metacrónicas a un cáncer extrapulmonar.

En la población general, al evaluar la probabilidad de que un nódulo pulmonar hallado incidentalmente sea una neoplasia primaria pulmonar, se ha encontrado que el 10% de las lesiones con tamaño superior a 8 mm se corresponden con este diagnóstico, a saber que en estos casos se comparten muchos factores de riesgo con otras neoplasias, como el tabaquismo. A pesar de la amplia aplicación de escalas de

predicción de malignidad en este contexto, algunos autores han señalado que estas herramientas podrían subestimar la probabilidad de cáncer. (12)

En relación a los sujetos con cáncer extrapulmonar, la mayoría de descripciones se realizan posterior al estudio histopatológico del nódulo pulmonar, por ello, el panorama es ligeramente distinto, en el caso del cáncer de mama se ha encontrado que hasta el 16.4% de los nódulos pulmonares resecados pueden corresponder a tumores primarios pulmonares, y que hasta en el 2% de los sujetos pueden coexistir nódulos pulmonares metastásicos y tumores primarios pulmonares. (13)

Para el 2006 ya se tenían cohortes que demostraban una presencia importante de neoplasias primarias pulmonares en sujetos con cáncer extrapulmonar, encontrándose que en algunos de estos estudios los nódulos pulmonares sólidos no calcificados, se asociaron principalmente a tumores primarios pulmonares, más que a enfermedad metastásica. (14)

Desde la perspectiva de las lesiones benignas

Una de las cuestiones de interés en los nódulos pulmonares es la presencia de lesiones benignas, dado que los sujetos con cáncer extrapulmonar por la misma condición de su enfermedad y la inmunosupresión derivada del tratamiento oncoespecífico, pueden ser susceptibles a desarrollar procesos inflamatorios/infecciosos a nivel pulmonar que sean la causa de tener nódulos pulmonares.

Al evaluar los nódulos pulmonares en neoplasias extrapulmonares, se encuentra que el 75% de los sujetos tendrán lesiones al momento del diagnóstico y estas van a oscilar entre 2-49 mm; de todas las lesiones el

80% serán de causas benignas, en estas especialmente las que fueron inferiores a 10 mm o las que tenían localización subpleural. (15)

Esta misma representación se ha mostrado en sujetos con neoplasias que suelen causar diseminación pulmonar, por ejemplo, en los sarcomas de tejidos blandos, se ha encontrado que los individuos pueden tener nódulos pulmonares al momento del diagnóstico hasta en el 39% de los casos, pero que de estos el 69% van a corresponder a lesiones benignas. (16)

Algunos autores han relatado que existe una relación entre el tamaño de las lesiones y su localización con la presencia o ausencia de malignidad, siendo que los nódulos pulmonares inferiores a 1 cm y con una localización a menos de 1 cm de la pleura, tienden a ser predominantemente benignos. (15)

Desde la evidencia actual de nódulos pulmonares en cáncer extrapulmonar:

Al revisar la evidencia, encontramos las siguientes publicaciones de interés para nuestro estudio:

En 2016, Caparica R y cols (17), publicaron un estudio retrospectivo de una única institución, en donde incluyeron los registros clínicos de pacientes atendidos en un periodo de 3 años, a los cuales se les realizó biopsia de nódulos pulmonares para diferenciarlos entre enfermedad metastásica y benigna. Incluyeron en total 228 individuos, de los cuales el 63% tuvieron metástasis, 26.3% se diagnosticaron con un nuevo tumor primario pulmonar y 9.6% tuvieron resultados benignos. Describieron también que la presencia de lesiones de $> 5\text{mm}$, cavitadas o con necrosis, tenían un OR superior para enfermedad metastásica.

Entre los años 1940 y 1975 en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center se realizó por parte de Cahan W y cols (18), un estudio con más de 800 individuos con tumores extratorácicos asociados a nódulos pulmonares solitarios. En su publicación alrededor del año 1978, mostraron que 500 de estos individuos tenían un tumor primario pulmonar, 196 eran metástasis solitarias y 11 lesiones benignas.

En un estudio realizado en el Brigham and Women's Hospital entre 1989 y 1998, Mery C y cols (19), realizaron un análisis de 1104 pacientes diferenciados en 3 grupos, a saber: 1. sin historial de cáncer 2. historia de cáncer pulmonar 3. historia de cáncer extrapulmonar. Revisaron todas las muestras histopatológicas de los nódulos pulmonares resecados, encontrando que el 63% de las lesiones eran malignas en el grupo 1, 82% en el grupo 2 y 79% en el grupo 3. Así mismo, mostraron que el tamaño era determinante, para el caso del grupo 1, los tumores menores de 1 cm tendían a ser benignos, pero que factores como la edad, el tabaquismo y la propia histología juegan un papel determinante en la malignidad.

Kokhar S y cols (14), realizaron un estudio entre los años 1999 y 2001 en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, en donde se incluyeron 151 pacientes con nódulos pulmonares no calcificados de pacientes con neoplasias extrapulmonares y se analizaron sus reportes histopatológicos. Evidenciaron que el 64 de las lesiones eran malignas, 32 correspondían a tumores primarios pulmonares, 28 eran metástasis de los tumores primarios extrapulmonares y 4 fueron indeterminados. También describieron una asociación entre el consumo de tabaco y la presencia de malignidad en estos nódulos, concluyendo que en esa serie el cáncer pulmonar fue más frecuente incluso que las metástasis pulmonares de otros tumores primarios.

Por último, Quint L y cols (20), realizaron un estudio entre 1994 y 1999 donde revisaron de forma retrospectiva 149 historias clínicas de pacientes con neoplasias extrapulmonares que tuviesen un nódulo pulmonar solitario. Encontraron que los pacientes tuvieron más riesgo de que la lesión fuese un tumor primario pulmonar, y no una metástasis propia del tumor de base, y este riesgo se veía aumentado en fumadores hasta 3.5 veces.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los nódulos pulmonares (NP) corresponden a una neoplasia pulmonar, la cual puede ser de carácter benigno o maligno que habitualmente se define como opacidades pulmonares circunscritas, que no se asocian a otras anomalías del parénquima pulmonar, pleural o mediastinal y tienen un diámetro inferior a 3 cm. Los NP son un desafío diagnóstico y su aparición durante el tratamiento o seguimiento de pacientes con cáncer lleva a la hipótesis de progresión de la enfermedad oncológica de base, a pesar de ello, no existe consenso sobre la investigación de NP en pacientes con neoplasias extrapulmonares, los datos retrospectivos muestran una alta frecuencia de lesiones benignas y cánceres primarios de pulmón en estas biopsias. Diferentes series en el mundo han mostrado que las lesiones benignas pueden ser de hasta un 14%, el restante corresponde a neoplasias malignas, y de estas más de la mitad demuestran un cáncer pulmonar primario⁶. Por ello, muchos pacientes deben ser sometidos a estudios adicionales como biopsias (percutáneas o quirúrgicas) para identificar el origen histopatológico del nódulo pulmonar y de esta manera guiar su tratamiento. En la actualidad no existen guías de consenso que permitan aclarar esa toma de decisiones, incluso la aplicación de sistemas como el LungRADS ha demostrado una gran heterogeneidad entre las poblaciones (asiáticas versus no asiáticas); esto superpuesto a la posibilidad de complicaciones de los procedimientos diagnósticos, y sin dejar de lado el incremento de los costos por el uso de más tecnologías para aclarar el dilema o de los efectos propios de estos estudios que aplican radiación ionizante. Nuestro país posee una localización geográfica privilegiada en el trópico, por ello, la presencia de enfermedades infecciosas pulmonares tiene grandes diferencias con otras latitudes, así como se ha visto en diferentes series de casos no es infrecuente la presentación de nódulos pulmonares en relación a infecciones fúngicas o parasitarias, más comúnmente en pacientes inmunosuprimidos y en especial en los pacientes oncológicos.

Consideramos que es pertinente realizar una investigación que determine como es el comportamiento clínico de los individuos con neoplasias extratorácicas que cursan con el hallazgo de nódulos pulmonares durante su seguimiento, conocer las características que son determinantes para pensar en enfermedad metastásica o por el contrario en lesiones malignas pulmonares primarias. Se pretende informar sobre un tema de frecuente presentación en los servicios de oncología de nuestro territorio, dar una orientación basada en datos locales que propenda por una mejor comprensión de este fenómeno y su adecuada interpretación, sentando las bases para desarrollo de programas de seguimiento o guías específicas de tratamiento en estos casos.

JUSTIFICACIÓN

El seguimiento y la estadificación de los pacientes con diagnóstico de lesiones neoplásicas extratorácicas se ha fundamentado en el uso frecuente de la tomografía de tórax para excluir la presencia de compromiso metastásico a este nivel, quizás uno de los mejores ejemplos para describir esta situación es el cáncer colorrectal. El uso de estas tecnologías aparte de que ha mejorado la precisión diagnóstica de la progresión de la enfermedad también ha creado una serie de retos para la interpretación de las lesiones pulmonares que se observan de forma incidental en estos estudios, los cuales con gran frecuencia se caracterizan como indeterminados, dado que las características imagenológicas no le permiten al radiólogo distinguirlas entre lesiones benignas y malignas, de las cuales una proporción baja según la literatura corresponden a lesiones metastásicas.

Diferentes series en el mundo han mostrado que las lesiones benignas pueden ser de hasta un 14%, el restante corresponde a neoplasias malignas, y de estas más de la mitad demuestran un cáncer pulmonar primario.

Es importante considerar que el análisis de las características clínicas del individuo y de las particularidades de la lesión pulmonar por parte de un grupo de expertos, puede tener una fiabilidad diagnóstica alta (superior al 90%) en ausencia de estudio histopatológico, es por ello que conocer nuestra población y las diferencias con otros territorios, permitirá que grupos multidisciplinarios puedan decidir sobre el tratamiento temprano de los nódulos pulmonares aun en lugares donde no se tiene experiencia o no existen los métodos diagnósticos para realizar biopsia de estas lesiones.

Consideramos que es pertinente realizar una investigación que determine como es el comportamiento clínico de los individuos con neoplasias extratorácicas que cursan con el hallazgo de nódulos pulmonares durante su seguimiento, conocer las características que son determinantes para pensar en enfermedad metastásica o por el contrario en lesiones malignas pulmonares primarias.

Se pretende informar sobre un tema de frecuente presentación en los servicios de oncología de nuestro territorio, dar una orientación basada en datos locales que propenda por una mejor comprensión de este fenómeno y su adecuada interpretación, sentando las bases para desarrollo de programas de seguimiento o guías específicas de tratamiento en estos casos.

OBJETIVOS

General:

Determinar la asociación entre los hallazgos radiológicos y clínicos (exposición) con la presencia de malignidad comprobada histopatológicamente de los nódulos pulmonares (desenlace) en pacientes con diagnóstico de neoplasias extrapulmonares, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología, en un periodo comprendido entre 2018 y 2023.

Específicos:

- Describir las variables demográficas de los pacientes con nódulos pulmonares y cáncer extrapulmonar
- Describir las variables clínicas de los pacientes con nódulos pulmonares y cáncer extrapulmonar
- Identificar las características histopatológicas y estadiaje tumoral del cáncer primario de los pacientes con nódulos pulmonares y cáncer extrapulmonar
- Identificar las características radiológicas de los nódulos pulmonares predominantes
- Establecer asociaciones entre el tamaño del nódulo pulmonar predominante y su histopatología
- Determinar asociaciones entre el estadio clínico del tumor primario y la histopatología del nódulo pulmonar predominante

PROPÓSITOS

La finalidad del presente estudio buscó explorar en profundidad el perfil clínico, radiológico y anatómopatológico de los individuos con neoplasias extrapulmonares que desarrollan a su vez nódulos pulmonares. Esta investigación propuso como desenlace la comprensión del contexto en el cual se presentan los nódulos pulmonares, permitiendo identificar las particularidades de este subgrupo de enfermos y su historia oncológica.

Se planeó profundizar en el análisis de los hallazgos de los estudios de imagen, en los cuales se trata de identificar patrones que se asocien con malignidad y contrastarlos frente al diagnóstico histopatológico, con esta aproximación se busca identificar elementos que permitan predecir la biología de los nódulos pulmonares y así diferenciarlos entre lesiones malignas primarias pulmonares, tumores secundarios pulmonares y lesiones benignas.

De la misma forma se trató de identificar si existe alguna relación entre la evolución clínica del cáncer primario del individuo y la etiología de las lesiones pulmonares, con esto aspirando a generar un análisis más detallado que contribuya al análisis más preciso en escenarios complejos, impactando en el tratamiento y pronóstico de esta población.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

Diseño del estudio

- a. Cohortes retrospectiva de carácter analítico

Población

Pacientes mayores de 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2018 y 2023, que tengan diagnóstico de neoplasias extrapulmonares y a los cuales se les hayan identificado un nódulos pulmonares en su seguimiento.

Criterios de inclusión

- a. Individuos mayores de 18 años
- b. Individuos con diagnóstico de lesiones neoplásicas extrapulmonares (diagnóstico agrupador del CIE-10: C80.1)
- c. Individuos con presencia de nódulo pulmonar en el seguimiento de su enfermedad de base (definido como lesiones nodulares mayores a 3 mm y menores de 3 cm – Fleischner Society 2008)
- d. Individuos sometidos a procedimientos diagnósticos (broncoscopia o biopsia percutánea) o quirúrgicos (cuñas pulmonares, segmentectomías, lobectomías, bilobectomías y neumonectomías) con obtención de diagnóstico histopatológico
- e. Individuos con registros clínicos completos e imágenes diagnósticas interpretables

Criterios de exclusión

- a. Mujeres en estado de embarazo
- b. Individuos con diagnóstico de lesiones neoplásicas pulmonares (diagnóstico agrupador del CIE-10: C34.9)
- c. Individuos que tengan como único hallazgo radiológico granulomas calcificados

Variables

Matriz de variables – Tabla 1.			
Variable	Definición operativa	Naturaleza	Nivel operativo
Identificador del estudio	Número asignado para identificar el individuo dentro del estudio	Cuantitativa – Discreta Registro de atención	Número asignado al registro en base de datos del RedCap que corresponde al RA del sistema de historia clínica institucional (SAP) del INC
Documento de identificación	Documento de identificación: RA	Cuantitativa – Continua	Número de identificación utilizado en la historia clínica (SAP) del INC
Edad	Duración de la existencia de un individuo en unidad de tiempo	Cuantitativa – Discreta Años	Años cumplidos al momento del procedimiento diagnóstico descrita en la historia clínica (SAP) del INC

Lugar de nacimiento	Lugar de nacimiento	Cualitativa – Nominal Ciudad y departamento	Lugar de nacimiento reportado en el documento de identificación y descrito en la historia clínica (SAP) del INC
Lugar de procedencia	Lugar en donde reside actualmente	Cualitativa – Nominal Ciudad y departamento	Dirección de correspondencia indicada en la historia clínica (SAP) del INC
Ocupación laboral	Oficio o empleo al que se dedica o se dedicó previamente	Cualitativa – Nominal Ocupación	Oficio o empleo descrito en la historia clínica (SAP) del INC
Diagnóstico oncológico	Diagnóstico según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)	Cualitativa – Nominal Enfermedad oncológica de base	Diagnóstico oncológico registrado en la historia clínica (SAP) del INC
Diagnóstico oncológico - TNM	Clasificación TNM del tumor primario basado en AJCC 8ed	Cualitativa – Ordinal TNM estadiaje clínico del tumor primario	Clasificación TNM del tumor primario referida en la historia clínica (SAP) del INC
Intervalo de tiempo entre tumores	Número de días desde el diagnóstico del tumor primario hasta la aparición de la lesión pulmonar	Cuantitativa – Discreta Días desde el diagnóstico del tumor	Número de días desde el primer registro del diagnóstico oncológico del tumor primario hasta la

	predominante	primario	aparición de la lesión pulmonar predominante, referido en la historia clínica (SAP) del INC
Tratamiento del tumor primario	Tratamiento activo para el tumor primario	Cualitativa – Nominal Dicotómica Tratamiento activo (Si/No)	Tratamiento activo para el tumor primario con quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia o inmunoterapia, referido en la historia clínica (SAP) del INC
Suspensión del tratamiento médico oncológico	Evidencia de suspensión del tratamiento oncológico antes de completar los ciclos indicados por Oncología o Radio-Oncología	Cualitativa – Nominal – Dicotómica Suspensión del tratamiento (Si/No)	Suspensión del tratamiento médico oncológico para el tumor primario referido en la historia clínica (SAP) del INC

<p>Tipo de tratamiento activo del tumor primario - Grupos</p>	<p>Presencia de tratamiento activo para el tumor primario y su tipo</p>	<p>Cualitativa – Nominal – Politómica</p> <p>Tipo de tratamiento activo</p> <p>Grupos de tratamiento activo</p> <p>(Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5, Grupo 6, Grupo 7, Grupo 8; grupo 9, Grupo 10)</p>	<p>Tipo de tratamiento activo para el tumor primario referido en la historia clínica (SAP) del INC y clasificado en los siguientes grupos:</p> <p>Grupo 1: quimioterapia, Grupo 2: radioterapia, Grupo 3: inmunoterapia, Grupo 4: hormonoterapia, Grupo 5: braquiterapia, Grupo 6: quimioterapia con radioterapia, Grupo 7: quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia, Grupo 8: quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia, Grupo 9: quimioterapia y braquiterapia, Grupo 10: ensayos clínicos y cualquier otra terapia</p>
<p>Recurrencia tumoral</p>	<p>Presencia de enfermedad oncológica recurrente</p>	<p>Cualitativa – Dicotómica</p> <p>(Si/No)</p>	<p>Diagnóstico de enfermedad oncológica recurrente registrado en la historia clínica (SAP) del INC</p>

<p>Antecedentes personales toxicológicos</p>	<p>Historia previa de exposición a tóxicos inhalados</p>	<p>Cualitativa – Nominal – Politómica</p> <p>Grupo de exposición a tóxicos (Grupo 1 – Grupo 2 – Grupo 3 – Grupo 4)</p>	<p>A partir de la historia clínica (SAP) del INC, se crearán los siguientes:</p> <p>Grupo 1: exposición a asbesto (incluye: exposición a asbesto en cualquier momento de la vida), Grupo 2: exposición a sílice (en cualquier momento de la vida), Grupo 3: humo de biomasa. Grupo 4: ninguna</p>
<p>Antecedentes personales – Consumo de sustancias psicoactivas</p>	<p>Historia previa de consumo de sustancias psicoactivas inhaladas</p>	<p>Cualitativa – Nominal – Politómica</p> <p>Grupo de exposición a tóxicos (Grupo 1 – Grupo 2 – Grupo 3 – Grupo 4)</p>	<p>A partir de la historia clínica (SAP) del INC, se crearán los siguientes:</p> <p>Grupo 1: cannabis, Grupo 2: bazuco, Grupo 3: cocaína (crack), Grupo 4: ninguna</p>
<p>Tabaquismo</p>	<p>Información referente al consumo de tabaco</p>	<p>Cualitativa – Nominal – Politómica</p> <p>Grupo de exposición a tóxicos (Grupo 1 – Grupo 2 – Grupo 3 – Grupo 4)</p>	<p>A partir de la historia clínica (SAP) del INC, se crearán los siguientes:</p> <p>Grupo 1: activo</p> <p>Grupo 2: antecedente mayor a 15 años</p> <p>Grupo 3: segunda mano</p>

			Grupo 4: ninguna
Índice tabáquico	Cálculo del índice tabáquico de los pacientes expuestos al consumo (IPA)	Cuantitativa – Continua Índice tabáquico	Basado en la información de la historia clínica (SAP) del INC se obtendrá el cálculo del IPA
Antecedentes de tratamiento oncológico previo	Historia previa de tratamiento con radioterapia o quimioterapia para neoplasias extrapulmonares	Cualitativa – Nominal – Politémica Grupos de tratamiento oncológico (Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3 y Grupo 4)	A partir de la historia clínica (SAP) del INC, se crearán los siguientes: Grupo 1: historia de radioterapia en tórax Grupo 2: historia de quimioterapia por cáncer extratorácico Grupo 3: historia de radioterapia extratorácica Grupo 4: historia de quimioterapia por cáncer torácico no pulmonar
Número de nódulos pulmonares	Número de nódulos pulmonares identificados	Cualitativa – Nominal – Dicotómica	Número de nódulos pulmonares informados por el radiólogo evaluador

		(Nódulo único - Múltiples nódulos	
Nódulo pulmonar – Lateralidad	Localización del nódulo pulmonar predominante en relación con el lado de afectación parenquimatoso	Cualitativa – Nominal – Dicotómica Lateralidad (Derecha - Izquierda)	Lateralidad del nódulo pulmonar predominante informados por el radiólogo evaluador
Nódulo pulmonar – Ubicación lobar	Localización del nódulo pulmonar predominante en relación con el lóbulo pulmonar afectado	Cualitativa – Nominal – Politémica Lóbulo pulmonar comprometido (Superior – Inferior - Medio)	Ubicación del nódulo pulmonar predominante en lóbulos pulmonares, informados por el radiólogo evaluador
Nódulo pulmonar – Ubicación segmentaria	Localización del nódulo pulmonar predominante en relación con el segmento pulmonar afectado	Cualitativa – Nominal – Politémica Segmento comprometido (S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8, S9, S10)	Ubicación del nódulo pulmonar predominante en segmentos pulmonares, informados por el radiólogo evaluador
Nódulo pulmonar – Ubicación con respecto a la vía aérea	Localización del nódulo pulmonar predominante en relación con la ubicación axial en el tórax	Cualitativa – Nominal – Dicotómica Localización respecto al parénquima: central 2/3	Ubicación del nódulo pulmonar predominante en relación al parénquima pulmonar y el hilio, informados por el radiólogo

		internos y periférico 1/3 externo (Central - Periférico)	evaluador
Nódulo pulmonar – Ubicación adicional	Localización del nódulo pulmonar predominante en relación con la ubicación axial en el tórax	Cualitativa – Nominal – Politómica (1. Subpleural 2. Pericisural 3. Ninguna)	Ubicación adicional del nódulo pulmonar predominante, informados por el radiólogo evaluador
Forma del nódulo pulmonar - Densidad	Forma del nódulo pulmonar predominante	Cualitativa – Nominal – Politómica (1. Redondo 2. Ovalado 3. Triangular o poligonal 4. Indeterminada)	Forma del nódulo pulmonar predominante informados por el radiólogo evaluador
Características del nódulo pulmonar - Densidad	Densidad del nódulo pulmonar predominante	Cuantitativa – Continua	Densidad del nódulo pulmonar predominante expresado en unidades Hounsfield (HU), informados por el radiólogo evaluador
Características del nódulo pulmonar - Tipo	Tipo de nódulo pulmonar predominante	Cualitativa – Nominal – Politómica Tipo de nódulo	Tipo de nódulo pulmonar predominante, informados por el radiólogo evaluador

		(1. Sólido 2. Subsólido: 2a. Parcialmente sólido 2b. Vidrio esmerilado puro)	
Características del nódulo pulmonar – Bordes	Características de los bordes del nódulo pulmonar predominante que se asocian con mayor riesgo de malignidad	Cualitativa – Nominal – Politómica Bordes (1. Lisos, 2. Lobulados, 3. Espiculados, 4. Irregulares)	Características del borde del nódulo pulmonar predominante informados por el radiólogo evaluador
Características del nódulo pulmonar – Calcificaciones	Presencia y tipo de calcificaciones del nódulo pulmonar	Cualitativa – Nominal – Politómica Calcificaciones (1. Excéntrica 2. Puntiforme 3. Central 4. Ninguna)	Calcificaciones del nódulo pulmonar predominante, informados por el radiólogo evaluador
Características del nódulo pulmonar – Hallazgos adicionales	Presencia de hallazgos adicionales de malignidad o benignidad en el nódulo pulmonar	Cualitativa – Nominal – Politómica Adicionales (1. Cola pleural 2. Vaso nutricional 3. Retracción	Presencia de hallazgos adicionales de malignidad o benignidad en el nódulo pulmonar predominante, informados por el radiólogo evaluador

		pleural 4. Refuerzo con el medio de contraste 5. Halo periférico 6. Cavitaciones 7. Umbilicación 8. Ninguna)	
Características del nódulo pulmonar – Medidas axiales	Medida anteroposterior (AP), transversal o diámetro de la lesión pulmonar predominante	Cuantitativa – Continua Medida axial	Medida en milímetros de la longitud máxima del nódulo pulmonar predominante, informados por el radiólogo evaluador
Características del nódulo pulmonar – Medida del componente sólido	Medida de los componentes diferenciados dentro del nódulo pulmonar predominante, solo en nódulos de tipo subsólido	Cuantitativa – Continua Medida del componente sólido	Medida en milímetros del componente sólido del nódulo pulmonar informados por el radiólogo evaluador
Crecimiento en el tiempo	Crecimiento del nódulo pulmonar predominante con respecto a estudios previos (TAC)	Cualitativa – Nominal – Politómica (Grupo 1: significativo, Grupo 2: no significativo y Grupo 3: no hay estudios para comparar)	Hallazgo radiológico relacionado con el crecimiento e informado por el radiólogo evaluador

		La consideración del grupo de clasificación estará definida por la experiencia del radiólogo evaluador	
Conclusión radiológica de malignidad – Informe radiológico	Reporte de la tomografía de tórax concluyente con que el nódulo pulmonar predominante es maligno	Cualitativa – Nominal – Politómica (Grupo 1: nódulo benigno, Grupo 2: metástasis, Grupo3: tumor primario pulmonar, Grupo 4: indeterminado)	Conclusión de malignidad del nódulo pulmonar predominante indicado en el reporte de Radiología o historia clínica (SAP) del INC, del momento inicial de la detección de la lesión pulmonar en tomografía computarizada axial de tórax
de – Conclusión radiológica malignidad Radiólogo evaluador	Reporte de la tomografía de tórax concluyente con que el nódulo pulmonar predominante es maligno	Cualitativa – Nominal – Dicotómica Conclusión radiológica de malignidad (Grupo 1: nódulo benigno, Grupo 2: metástasis, Grupo 3: tumor primario pulmonar, Grupo 4: indeterminado)	Basado en los hallazgos en imágenes el radiólogo evaluador de forma subjetiva establece una categoría para el nódulo

<p>PET/CT Hallazgos</p>	<p>Hallazgos en el PET/CT para el estudio del nódulo pulmonar predominante</p>	<p>Cualitativa – Nominal - Politómica</p> <p>(1. No se realizó el estudio 2. Captación mediastinal 3. Captación del nódulo pulmonar 4. Captación del mediastino y nódulo pulmonar 5. No hay captación relacionada)</p>	<p>Basado en la historia clínica (SAP) del INC o reporte de Medicina Nuclear, determinar si se realizó PET/CT para el estudio del nódulo pulmonar</p>
<p>Hallazgos PET/CT - Captación nódulo pulmonar</p>	<p>Hallazgos del PET/CT en cuanto a captación del radiomarcador en el nódulo pulmonar predominante</p>	<p>Cuantitativa – Continua</p> <p>Captación del nódulo en PET/CT</p>	<p>Basado en la historia clínica (SAP) del INC o del reporte de Medicina Nuclear, determinar si el PET/CT realizado para el estudio del nódulo pulmonar tuvo captación en la lesión y expresarlo en SUV</p>
<p>Conclusión por Medicina Nuclear de malignidad</p>	<p>Reporte del PET/CT concluyente con que el nódulo pulmonar predominante es maligno</p>	<p>Cualitativa – Nominal - Dicotómica</p> <p>Conclusión nuclear de malignidad (Si/No)</p>	<p>Conclusión de malignidad del nódulo pulmonar predominante indicado en el reporte de Medicina Nuclear sobre el PET/CT</p>

<p>Manejo del nódulo pulmonar - Conducta</p>	<p>Tratamiento o seguimiento del nódulo pulmonar predominante</p>	<p>Cualitativa – Nominal – Politómica Manejo del nódulo pulmonar (Vigilancia inicial – Biopsia - Cirugía)</p>	<p>Basado en la historia clínica (SAP) del INC, en la primera consulta con el servicio de Cirugía de Tórax - Neumología, cual fue la conducta en relación con el nódulo pulmonar.</p>
<p>Manejo del nódulo pulmonar - Cirugía</p>	<p>Intervenciones quirúrgicas que se practicaron en relación con el nódulo pulmonar predominante</p>	<p>Cualitativa – Nominal – Politómica Tipo de cirugía (1. Cuña 2. Segmentectomía 3. Lobectomía 4. Neumonectomía 5. Ninguna)</p>	<p>Basado en el informe quirúrgico de la historia clínica (SAP) del INC se establece el tipo de intervención quirúrgica practicada</p>
<p>Manejo del nódulo pulmonar - Biopsias</p>	<p>Intervenciones percutáneas o endobronquiales que se practicaron en relación con el nódulo pulmonar predominante</p>	<p>Cualitativa – Nominal – Politómica Tipo de biopsia (1. Biopsia percutánea guiada por imágenes 2. Biopsia transbronquial broncoscópica 5. Ninguna)</p>	<p>Basado en el informe quirúrgico del procedimiento en la historia clínica (SAP) del INC se establece el tipo de intervención realizada</p>

Necesidad de otra biopsia	Necesidad de estudio adicional para diagnóstico histopatológico concluyente insuficiente	Cualitativa – Nominal – Dicotómica Re-biopsia (Si/No)	Basado en la historia clínica (SAP) del INC se determinará la necesidad de procedimientos diagnósticos (biopsias o cirugía) adicionales para obtener diagnóstico histopatológico
Controles escanográficos	Número de tomografías computadas axiales de tórax posterior al diagnóstico del nódulo pulmonar predominante hasta el diagnóstico histopatológico	Cuantitativa – Discreta Número de estudios post-inicial	Número de tomografías computadas axiales de tórax posteriores a la primera imagen de referencia en la cual se realizó el diagnóstico del nódulo pulmonar y referenciadas en la historia clínica (SAP) del INC o en los reportes de Radiología
Controles escanográficos - Tiempo	Intervalo de tiempo entre las tomografías computadas axiales de tórax posterior al diagnóstico del nódulo pulmonar predominante	Cuantitativa – Discreta Intervalo en días entre estudios	Tiempo en días entre las diferentes tomografías computadas axiales de tórax posteriores a la primera imagen de referencia en la cual se realizó el diagnóstico del nódulo pulmonar y referenciadas en la historia clínica (SAP) del INC o en los reportes de Radiología

Cambio en la conducta – Vigilancia Cirugía	Presencia de cambios en la conducta inicial en referencia al nódulo pulmonar predominante	Cualitativa – Nominal – Dicotómica Cambio de conducta a cirugía (1. Cirugía 2. Biopsia 3. Ninguna)	Basado en la historia clínica (SAP) del INC, revisar si en alguna consulta del servicio de Cirugía de Tórax - Neumología hubo cambios en la conducta inicial pasando de vigilancia a cirugía con respecto al nódulo pulmonar.
Informe anatomopatológico concluyente Tipo	- Reporte de la histopatología del nódulo pulmonar predominante	Cualitativa – Nominal – Politómica Tipo de patología (1. Tumor primario pulmonar 2. Metástasis 3. Tumor benigno 4. Indeterminado)	Reporte del laboratorio de patología en la historia clínica (SAP) del INC
Informe anatomopatológico concluyente Descripción diagnóstica	- del Reporte de la histopatología del nódulo pulmonar predominante	Cualitativa – Nominal Diagnóstico en la patología	Reporte del laboratorio de patología en la historia clínica (SAP) del INC con diagnóstico preciso
Mortalidad durante seguimiento	Muerte del individuo durante el periodo de tiempo analizado	Cualitativa – Nominal – Politómica Muerte (1. Relacionada con el	Basado en la historia clínica (SAP) del INC, establecer si hubo fallecimiento del individuo durante el periodo de estudio

		nódulo pulmonar 2. No relacionada con el nódulo pulmonar 3. No hubo mortalidad)	
--	--	---	--

Hipótesis

Asociación entre las características imagenológicas del nódulo pulmonar y su naturaleza

- Existe una asociación entre el tamaño del nódulo pulmonar predominante y su diagnóstico histopatológico en sujetos con neoplasias extrapulmonares, por lo tanto, los nódulos de mayor tamaño tienden a ser metastásicos

Relación entre el tumor primario y el tipo de nódulo pulmonar

- Los individuos con estadios clínicos avanzados, tienen una mayor frecuencia de nódulos pulmonares con resultado histopatológico compatible con enfermedad metastásica, en comparación con los estadios clínicos tempranos.

Técnica de recolección y procedimientos del estudio

a. El estudio inicio con un análisis exploratorio directamente desde el sistema de historias clínicas SAP, se solicitará al departamento de sistemas que emita un compilado de los pacientes atendidos entre enero del 2018 y diciembre de 2023 que sean mayores de 18 años y se les haya facturado alguno de los siguientes códigos CUPS de procedimientos:

Lobectomía segmentaria vía abierta – 324101

Lobectomía segmentaria por toracoscopia – 324102

Resección en cuña abierta – 324103

Biopsia de pulmón vía abierta – 332801

Biopsia de pulmón vía percutánea – 332601

Biopsia de pulmón vía endoscópica – 332703

b. Tomando como referencia este listado se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión del estudio para depurar el listado de individuos a analizar.

c. Con la base de individuos depurada y seleccionado el profesional para la recolección de datos, se procedió a realizar la evaluación de las historias clínicas del sistema SAP y obtener la información relacionada con la matriz de variables del protocolo de investigación, las cuales se indexaron a un formulario electrónico de la plataforma RedCap y se validó por el grupo de análisis de datos del Instituto Nacional de Cancerología.

d. Se diligenció por parte del radiólogo evaluador un instrumento resumido que incluirá solo las variables a examinar en la tomografía de tórax del nódulo pulmonar predominante (el que se corresponde con el

informe de patología), el radiólogo evaluador no tuvo acceso al resto de las variables, esta información luego se trasladara directamente a la base de datos del RedCap, permitiendo de esta manera evitar el sesgo de evaluación del experto, dado que no conoció los resultados de las patologías ni de los estudios radiológicos previos.

e. La base de datos se creo a partir de la información incluida en el formulario electrónico RedCap.

f. Se verificó la calidad y veracidad de la información, proceso a cargo de la oficina de monitoria del Instituto Nacional de Cancerología.

g. El análisis estadístico se realizó partiendo del reporte de base de datos final (previamente verificada por el área de monitoreo).

h. Se creó un producto de investigación que corresponde a esta tesis y se creó además un artículo científico para sometimiento a una revista indexada en ciencias de la salud.

Sitios de investigación

Instituto Nacional de Cancerología en los departamentos de Cirugía de Tórax, Radiología y Neumología.

Cálculo de muestra

El análisis para realizar el cálculo de muestra se realizó basado en las siguientes consideraciones:

1. La prevalencia reportada de nódulos pulmonares en individuos con neoplasias extrapulmonares corresponde a 16-44% (21)

<https://dx.doi.org/10.21037/qims-21-14>), lo cual al evaluarlos histopatológicamente se encuentra una relación entre lesiones benignas del 30% y malignas del 70%, correspondiente a una razón de 2.3.

2. Asumiendo que la población objeto basada en el análisis exploratorio de los últimos 10 años del Instituto Nacional de Cancerología corresponde a 1000 individuos con nódulos pulmonares, de los cuales se buscará estudiar los últimos 3 años, esto supone un población objeto potencial entre 160 a 440 individuos.

3. En relación a la búsqueda de asociación de variables de la matriz con la probabilidad de tener un nódulo de carácter maligno, se utilizaron según la literatura una asociación de nódulo

espiculado que está altamente relacionado con malignidad, se obtiene un OR de 8.34 (Lee et

al. World Journal of Surgical Oncology (2021) 19:28 <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02131-7>); de

la misma forma se utiliza una asociación borde del nódulo bien definido, que aunque es una asociación estadísticamente significativa que tiene una menor magnitud, la cual nos permite identificar factores

asociados a malignidad, en este caso un OR 2.6 (cálculo no ajustado) reportado en la literatura (Quant Imaging Med Surg 2022;12(1):699-710 |

<https://dx.doi.org/10.21037/qims-21-14>).

4. El cálculo de muestra basado en el poder de la asociación, se realiza asumiendo un intervalo de confianza del 95% (error alfa 0.05%), un tamaño de la muestra que varía entre 160 – 440 individuos y una variación del OR entre 2.6 y 8.34, teniendo en cuenta así mismo que la razón entre lesiones benignas y malignas es de 2.3, se obtiene en todos los cálculos un poder de asociación superior al 90%.

A continuación se presenta la tabla del cálculo de tamaño de muestra y poder de la asociación:

Tabla de cálculo de muestra y poder de asociación									
alpha	power	N	N1	N2	nratio	delta	p1	p2	OR
0.05	0.9998	160	48	111	2.3	0.35	0.05	0.4	8
0.05	1	440	133	306	2.3	0.35	0.05	0.4	8
0.05	0.9998	160	48	111	2.3	0.44	0.27	0.71	2.6
0.05	1	440	133	306	2.3	0.44	0.27	0.71	2.6

Observando el cálculo del tamaño de muestra y el poder, se consideró que un *tamaño de muestra de 160 individuos* nos permitiría obtener una asociación estadísticamente significativa con un OR de 2.6, este cálculo estadístico se realizó con el software informático STATA versión 15.1.

Aseguramiento y control de la calidad

Esta investigación se sometió a evaluación por parte del comité de ética e investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología, quién otorgó la autorización para la realización del estudio. La información que se obtuvo del sistema de registro de historias clínicas SAP, se registró en el formulario de captura de RedCap y se validó por el sistema de monitoria a la investigación institucional que estuvo a cargo de la conducción del estudio con condiciones de calidad en sus fases de pre estudio, ejecución y cierre.

Plan de análisis por cada objetivo específico

Se describieron las variables demográficas, clínicas, radiológicas, histopatológicas y de estadiaje tumoral de los pacientes según si son cualitativas o continuas. En el primer caso se utilizarán números totales y porcentajes, en el segundo caso medias y desviación estándar o medianas y rangos intercuartílicos, de acuerdo a su distribución (**objetivos específicos 1 al 4**). Para identificar factores asociados de forma independiente con el tipo de histopatología (malignidad versus no malignidad), se recurrió a la regresión logística evaluando supuestos de monotonía y colinealidad. Se construyeron múltiples modelos (por ejemplo: 1. edad + tamaño del nódulo + malignidad, 2. edad + determinantes propios 1 + malignidad, 3.

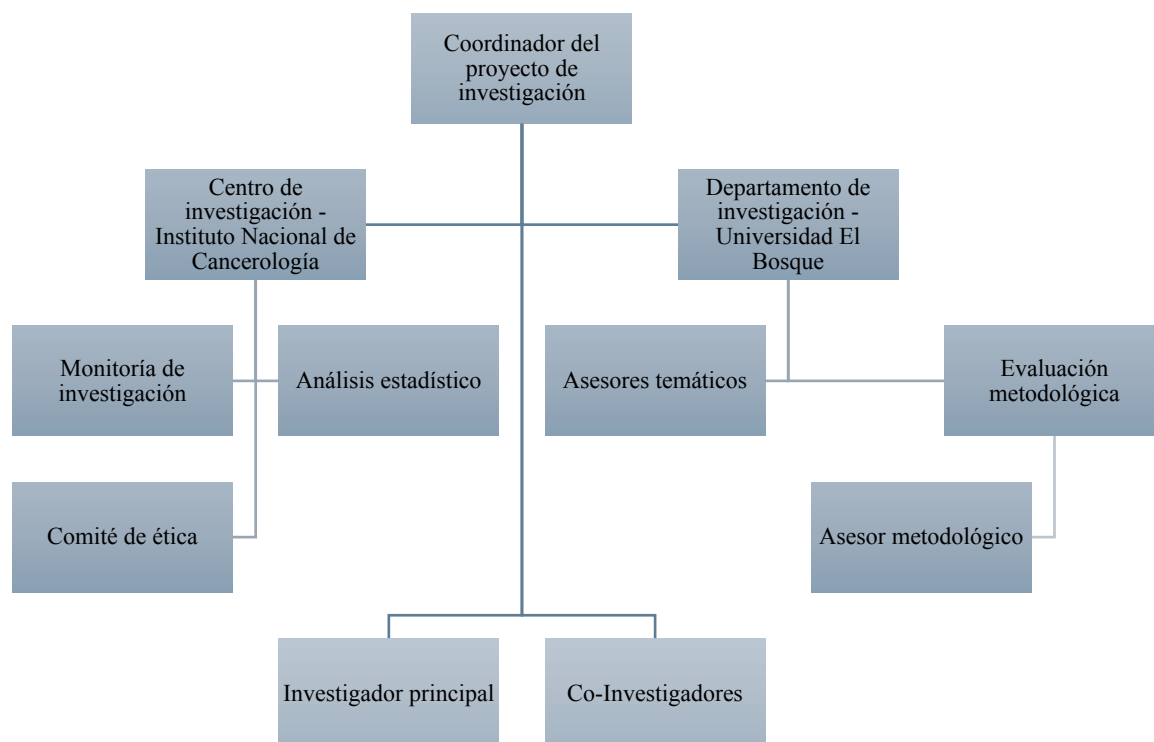
estadiaje tumoral primario + malignidad, 4. estadiaje tumoral primario + recurrencia tumoral + tamaño del nódulo pulmonar + malignidad 5. nódulo pulmonar maligno en PET/CT + tamaño del nódulo pulmonar + malignidad, entre otros), se escogiendo el mejor modelo según el valor de Akaike. Se llevó a cabo la evaluación de la calibración y validación interna del modelo a través de la prueba de Hosmer Lemeshow y la técnica de Bootstrap, respectivamente (**objetivos específicos 5 y 6**). Los resultados del estudio se sometieron a un análisis en compañía del departamento de Bioestadística del Instituto Nacional de Cancerología mediante el paquete de datos R Project for Statistical Computing en su versión 4.5.0.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó siguiendo los lineamientos de la declaración de Helsinki declarada por la asociación médica mundial, como una propuesta de los principios éticos para desarrollar las investigaciones médicas en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables de los mismos. Además, se siguieron los lineamientos de la resolución 8430 de 1993 y la resolución 2378 de 2008 del Ministerio de Salud en las cuales se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; siguiendo de igual manera las consideraciones dictadas por el comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología. De igual manera y siguiendo con la Ley 1581 de 2012, Artículo 6 Numeral e, los especímenes y muestras biológicas pueden ser utilizadas con fines de investigación, no infiere riesgo a los pacientes, por lo cual en este escenario no es necesario el consentimiento informado de los pacientes. 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 o modificación intencionada de variables biológicas, fisiológicas o psicológicas. Adicionalmente identidad de los pacientes no se consignó en las bases de datos, ni se referencio para el análisis de la información ni en los reportes de los resultados. El

proyecto fue presentado al Comité de Ética médica del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E de Bogotá y la Universidad el Bosque para su aceptación, asegurando que nuestro objetivo científico tendrá únicamente fines académicos, y por lo tanto los usuarios propietarios de su información no correrán ningún riesgo relacionado, obteniendo su aprobación.

Organigrama



Cronograma de actividades

Fase	Nombre de la actividad	Horizonte del proyecto en meses		Duración		Responsable
		Mes inicio	Mes fin	# horas por mes	# Meses	
Fase de Preestudio	Actividades encaminadas a la emisión del acta de inicio	Julio/23	Marzo/24	8	8	CC
Fase de Ejecución	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos, registros filmicos, muestras de tejidos, registros imagenológicos u otras)	Marzo/24	Octubre/24	8	8	CC

	Convocatoria a médicos hospitalarios,	Marzo/24	Abril/24	8	2	CC
Fase	Nombre de la actividad	Horizonte del proyecto en meses		Duración		Responsable
		Mes inicio	Mes fin	# horas por mes	# Meses	
	residentes o fellows					
	Selección de las unidades de análisis	Marzo/24	Octubre/24	8	8	CC
	Ingreso de variables a la base de datos	Marzo/24	Octubre/24	8	8	CC
	Análisis de datos (elaboración de las salidas del análisis (tablas, gráficos, esquemas,	Noviembre/24	Febrero/25	8	3	CC

	etc.)					
	Elaboración y sometimiento de productos (manuscritos científicos ponencias)	Febrero/25	Junio/25	8	3	CC
Fase de Cierre	Aprobación de productos (manuscritos científicos)	Junio/25	Junio/26	8	2	CC
	Elaboración y sometimiento del informe final.	Junio/25	Junio/26	8	2	CC
	Disposición final de archivos	Junio/25	Junio/26	8	2	CC
	Disposición final base de datos	Junio/25	Junio/26	8	2	CC

	Cierre definitivo del estudio	Junio/25	Junio/26	8	2	CC
--	----------------------------------	----------	----------	---	---	----

Presupuesto

RESULTADOS

Este estudio tuvo como objetivo analizar las características clínicas, radiológicas, sociodemográficas e histopatológicas de individuos con nódulos pulmonares y diagnóstico de neoplasias extrapulmonares, buscando asociación con la presencia de malignidad en dichos nódulos. A continuación se presentan los resultados obtenidos:

Características sociodemográficas y clínicas

Se evaluaron un total de 197 individuos, con una edad media de 65 años (RIC 54-74 años), teniendo una distribución equitativa al evaluarlo en grupos de sujetos menores de 65 años (49.2%) y mayores de 65 años (50.8%). El sexo más común fue el femenino (59.9%), siendo la mayoría procedentes de la capital del país (Bogotá D.C. en 63.5%). Los individuos se encontraban al momento del diagnóstico activos laboralmente en el 53.8% de los casos, habían tenido antecedentes exposicionales en el 43.1% de los casos, en donde se evaluaron principalmente contacto con asbesto, sílice, humo de biomasa y sustancias psicoactivas (cannabis, bazuco o cocaína). Con respecto al tabaquismo, se encontró que el 27.9% de los sujetos en algún momento de su vida tuvieron exposición a este factor de riesgo. El diagnóstico oncológico de base se clasificó en tumores sólidos (95.9%) y neoplasias hematológicas (4.1%), de los tumores sólidos la mayoría se ubicaron según su origen a nivel abdominal (24.4%), a nivel torácico (21.8%), en las extremidades (20.3%), en la pelvis (15.7%), en la cabeza y el cuello (12.7%) y en otras ubicaciones los restantes (5.1%). De la misma forma, los tumores sólidos se categorizaron según su origen histopatológico (modificado de la clasificación internacional de enfermedades – CIE10), en donde tuvieron una distribución de la siguiente forma:

1. Tumores de los órganos digestivos inferiores – 18.5% (n=35)
2. Tumores de la mama – 14.8% (n=28)

3. Tumores de los órganos genitales femeninos – 9.5% (n=18)
4. Tumores de las glándulas endocrinas – 8.4% (n=16)
5. Tumores de la piel – 7.9% (n=15)
6. Tumores de tejidos mesoteliales y de tejidos blandos – 7.4% (n=14)
7. Tumores de los órganos genitales masculinos – 6.8% (n=13)
8. Tumores de las vías urinarias y el riñón – 6.8 (n=13)
9. Tumores de los huesos y cartílagos – 5.8% (n=11)
10. Tumores de los órganos digestivos superiores – 5.2% (n= 10)
11. Tumores de labio, cavidad bucal y faringe – 4.7% (n= 9)
12. Tumores de los órganos respiratorios e intratorácicos – 2.12 (n=4)
13. Tumores del ojo, encéfalo y otros sitios del sistema nervioso central – 1.0% (n=2)

En cuanto a la estadificación de los tumores primarios extrapulmonares, se encontró que el 58.9% de los individuos tenían tumores con compromiso local, el 19.8% con compromiso loco-regional y el restante (16.8%) con enfermedad avanzada o metastásica, los sujetos con neoplasias hematológicas o tumores raros (n=9) no se analizaron según esta clasificación, de la misma forma el 30.5% de los sujetos se encontraban en estadio I (n=60), el 28.4% en estadio II (n=56), el 19.8% en estadio III (n=39) y el 16.8% en estadio IV (n=33), basado en la clasificación del TNM.

De la muestra total, 166 individuos se encontraban recibiendo tratamiento oncoespecífico, así: quimioterapia (36.7%), quimio-radioterapia (43.4%), radioterapia (4.2%) y otros tratamientos (15.7%), el restante (15.7%) no tenían tratamiento activo al momento del diagnóstico del nódulo pulmonar. De todos los sujetos solo el 13.2% (n= 26) tuvieron suspensiones reportada del tratamiento. Los antecedentes

de tratamiento oncológico se tuvieron en cuenta, se encontró que el 43.7% habían recibido quimioterapia (n=86) y 28.9% radioterapia (n=57), el restante no tenían antecedentes de tratamiento.

Se calculó el tiempo de diagnóstico entre el hallazgo del tumor primario extrapulmonar y la aparición del nódulo pulmonar, encontrando una mediana de 13.2 meses (RIC 2-39 meses), esto a su vez se categorizó en 3 grupos: menos de 6 meses (36%), de 6-12 meses (11.7%) y mayor de 12 meses (52.3%).

De la misma forma se evaluó la recurrencia del tumor primario extrapulmonar reportada en los registros clínicos, encontrando que 58 sujetos (29.4%) habían tenido recurrencia tumoral al momento del diagnóstico del nódulo pulmonar. P

Se evaluaron la cantidad de tomografías de tórax que se realizaron en los sujetos hasta el momento de la confirmación del diagnóstico histopatológico, donde se encontró que 190 individuos tuvieron menos de 3 imágenes (96.4%). Por último, se evaluó la caracterización cualitativa que se realizó en el informe de radiología inicial sobre el nódulo pulmonar predominante, en donde esta a su vez se categorizó en: benigno (n=19 – 9.6%), metástasis (n=89 – 45.2%), tumor primario pulmonar (n=8 – 4.1%) e indeterminado (m=81 – 41.1%).

Características del nódulo pulmonar

La descripción del nódulo pulmonar se realizó basada en la revisión de la imagen tomográfica del nódulo pulmonar predominante que fue el evaluado histopatológicamente, esto se realizó de forma cegada, en donde el radiólogo evaluador no tenía información sobre las variables sociodemográficas ni clínicas del sujeto a evaluar, este diligenció en un formulario aparte las características específicas del nódulo pulmonar, en donde se encontró:

De los 197 nódulos evaluados, 122 (61.9%) eran múltiples, 101 (51.3%) se encontraron en el hemitórax derecho, 94 (47.7%) se ubicaron en lóbulos inferiores y 86 (43.7%) en lóbulos superiores, los restantes en el lóbulo medio (n=17). En cuanto a los segmentos pulmonares, se encontró que 12 (6.1%) individuos tenían nódulos en S1, 22 (11.2%) en el S2, 36 (18.3%) en el S3, 23 (11.7%) en S4, 13 (6.6%) en S5, 23 (11.7%) en S6, 4 (2%) en S7, 17 (8.6%) en S8 e igualmente en S9, 34 (17.3%) en S10. Los nódulos pulmonares además se ubicaron con respecto a la vía aérea en centrales (n=50 – 25.4%) o periféricos (n=147 – 74.6%), se les adicionó una relación espacial adicional, en este caso fueron: 35.5% subpleurales (n=70) y 10.7% pericisurales (n=21), el restante no cumplían estas características. El 88.8% (n=175) de los nódulos fueron sólidos, solo en 22 casos se encontraron nódulos subsólidos (11.1%). La forma de los nódulos fue principalmente indeterminada (n=90 – 45.7%), luego ovalada (n=57 – 28.9%), redonda (n=48 – 24.4%) o triangular/poligonal en 2 casos (1.0%). En cuanto a los bordes del nódulo, estos se clasificaron en lisos en el 32.5% (n=64), lobulados en 25.9% (n=51), espiculaciones en 17.3% (n=34) e irregulares en 24.4% (n=48). Los nódulos en general no tenían calcificaciones, pero 8 (4.1%) de ellos tuvieron presencia de estas, clasificadas en excéntricas, puntiformes, centrales y difusas, distribuidas equitativamente en un 1% en cada caso. Finalmente se evaluó la presencia de hallazgos adicionales definidos como la presencia de cola pleural (n=26 – 13.2%), vaso nutricio (n=41 – 20.8%), retracción pleural (n=21 – 10.7%), refuerzo con el medio de contraste (n=53 – 26.9%), cavitaciones (n=15 – 7.6%), halo periférico (n=12 – 6.1%) o umbilicaciones que se dio solo en 1 caso. Las medidas de los nódulos mostraron una media de 16.4 mm, con una mediana de 13 mm (RIC 8-20.5 mm), a su vez se categorizaron en inferiores a 6 mm (es decir micronódulos) en 21 casos (10.7%), de 6-8 mm en 28 casos (14.2%) y mayores de 8 mm en 146 casos (74.1%). Se comparó con estudios previos y se identificó crecimiento significativo en el nódulo predominante en 71 casos (36%). Finalmente, se le solicitó al radiólogo evaluador que realizara una caracterización cualitativa del nódulo pulmonar predominante basado en los

hallazgos de la imagen en 4 categorías, así: benigno (n=17 – 8.6%), metástasis (n=103 – 52.3%), tumor primario pulmonar (n=30 – 15.2%) e indeterminado (n=47 – 23.9%).

Manejo del nódulo pulmonar

Se recogieron datos al respecto de cuál fue la primera conducta al respecto de los nódulos pulmonares encontrados en sujetos con neoplasias extrapulmonares, encontrando que el 53.8% (n=106) fueron llevados a cirugía de manera directa, 16.2% (n=32) a biopsia y 29.9% (n=59) se dejaron en vigilancia inicial. En cuanto al tipo de cirugía, lo más común fueron las resecciones en cuña pulmonar (n=74 – 37.6%), seguido de un 11.2% de segmentectomías (n=22), 5.1% de lobectomías (n=10) y ninguna neumonectomía. En relación a las biopsias, lo predominante fue obtener tejido para estudio por vía percutánea guiada por imágenes (n=25 – 12.7%) y el restante fueron por vía broncoscópica (n=7 – 3.6%). De los individuos sometidos a vigilancia como estrategia inicial, hubo un cambio en la conducta hacia cirugía en el 27.4% (n=54) y hacia biopsia percutánea o endoscópica en 6.1% (n=12), finalmente todos los de vigilancia tuvieron diagnóstico histopatológico.

Diagnóstico histopatológico

Se encontró que de los 197 individuos, hubo 142 nódulos malignos (72.1%), de los cuales a su vez correspondían a 33 casos (16.8%) de tumores primarios pulmonares y 109 casos (55.3%) de nódulos metastásicos, el restante fueron de etiología benigna (n=55 – 27.9%).

Análisis de factores de riesgo

Mediante una regresión logística, se buscó identificar los factores asociados a malignidad (incluyendo tumores primarios pulmonares y metástasis), obteniendo los siguientes resultados:

1. La edad en sujetos por encima de 65 años, tuvo una tendencia hacia mayor presencia de malignidad en los nódulos pulmonares, sin alcanzar significancia estadística (OR 0.64 – p=0.30)
2. El sexo femenino, mostró una asociación con malignidad del nódulo pulmonar, especialmente en individuos con tumores primarios pulmonares (OR 3.91 – p=0.01)
3. El tabaquismo no mostró un impacto significativo en la presencia de malignidad
4. Los nódulos múltiples tuvieron significancia estadística, estableciendo un mayor riesgo de malignidad al compararlo con los nódulos únicos (OR 3.88 – p=0.02)
5. Los nódulos sólidos, fueron principalmente relacionados con malignidad (OR 6.0 – p=0.02)
6. Los bordes lobulados del nódulo pulmonar, se asociaron fuertemente con malignidad (OR 9.23 – p=0.01)
7. El tiempo de diagnóstico entre el tumor primario extrapulmonar y el nódulo pulmonar que fuese mayor a 12 meses, tuvo un riesgo mayor de malignidad (OR 2.82 – p=0.02)

En el modelo de regresión utilizado se realizó evaluación de la multicolinealidad y la bondad de ajuste, encontrando que no existían problemas de multicolinealidad y en la bondad de ajuste se encontró un valor de p=0.274 en el test de Hosmer-Lemeshow que demuestra un adecuado ajuste del modelo. También se evaluó la capacidad predictiva del modelo a través de curvas ROC, en donde se encontró un área bajo la curva (AUC) de 0.62, que demuestran una capacidad moderada para predecir la malignidad de los nódulos pulmonares.

De la misma forma, a través de una regresión logística multivariada, se logró confirmar la identificación de factores de riesgo independientes para malignidad los siguientes:

1. Sexo femenino (OR 2.18 – p=0.03)

2. Intervalo entre diagnósticos mayor de 12 meses (OR 1.0 – p=0.01)
3. Nódulos pulmonares múltiples (OR 3.77 – p=0.01)
4. Bordes lobulados (OR 5.30 – p=0.004)
5. Nódulos mayores de 8 mm (OR 1.04 – p=0.04)

Análisis de concordancia

Para este fin, se trató de identificar las diferencias entre el informe radiológico inicial y la revisión de la tomografía al momento del estudio, buscando la capacidad de identificar malignidad, utilizando tablas de contingencia con aplicación del índice de Kappa de Cohen, en donde se logró encontrar que:

- a. El informe radiológico inicial contó con una sensibilidad del 56%, una especificidad del 67%, un valor predictivo positivo del 81% y un valor predictivo negativo del 37%
- b. El radiólogo evaluador mostró una sensibilidad del 82%, una especificidad del 69%, un valor predictivo positivo del 87% y un valor predictivo negativo del 59%
- c. La concordancia entre el informe radiológico inicial y la revisión de la imagen fue del 13%, entre el informe radiológico y el diagnóstico histopatológico del 18% y de la revisión de la imagen con la histopatología del 48%

DISCUSIÓN

Los resultados que se obtuvieron en esta cohorte mostraron que nuestra población tiene algunas diferencias con respecto al estudio latinoamericano más significativo en este tema, el cual fue publicado en 2016 por Caparica R y cols [J Glob Oncol. 2016 Feb 3;2(3):138-144], el cual es el único actual con el que se puede realizar comparación.

En cuanto a las variables demográficas y clínicas, se encontró una media de edad ligeramente superior de (61 años versus 65 años), un predominio del sexo femenino (53% versus 59%), una similitud en diagnóstico del cáncer extrapulmonar, dado que el origen principal fue de colon y recto, en nuestro caso siendo predominantemente del tracto digestivo inferior, que incluye estos órganos (25% versus 18.5%).

En cuanto a la multiplicidad de nódulos, en ambos estudios esta fue la condición más frecuente (50% versus 61%), en esta cohorte se identificaron nódulos de menor tamaño con respecto a la referencia (10-20 mm en el 50% versus mayores a 8 mm en el 74%), esta población tuvo una menor exposición al tabaco (61% versus 27%) y tuvo una mayor exposición a tratamiento con radioterapia (9% versus 28%) y por último se tuvo una menor frecuencia de nódulos pulmonares metastásicos (64% versus 55%).

Es importante mencionar que este estudio del 2016 contribuyó al entendimiento de los nódulos pulmonares en cáncer, con su cohorte ellos mostraron que la mayoría de los nódulos pulmonares de sujetos con cáncer extrapulmonar diagnosticado suelen corresponder a metástasis, pero reportaron a su vez un porcentaje no despreciable de lesiones benignas (9.6%). Mostraron además que los nódulos cavitados o con necrosis tenían una mayor asociación con malignidad y que la presencia de múltiples nódulos también estaba a favor de tener nódulos malignos.

Desde los resultados obtenidos en esta cohorte, se lograron identificar factores independientes asociados con malignidad (está definida como la presencia histopatológica de neoplasias primarias pulmonares o enfermedad metastásica), algunos de estos compartidos con la cohorte de referencia (por ejemplo: nódulos múltiples). De la misma forma se obtuvieron datos que soportan que la presencia de nódulos sólidos, especialmente en sexo femenino, con bordes lobulados, medidas axiales superiores a 8 mm e intervalo de diagnóstico (tiempo entre el diagnóstico del tumor primario extrapulmonar y el nódulo pulmonar) que sea superior a 12 meses, se asocian directamente con un resultado histopatológico de malignidad.

Este estudio tiene algunas limitaciones por su condición metodológica de ser un análisis retrospectivo, además un poder estadístico determinado por el tamaño muestral y a pesar de su gran contenido de variables sin lograr una capacidad predictiva. Consideramos que este es la base futura de investigaciones que nos permitan establecer una evidencia clara al respecto del diagnóstico y tratamiento de los nódulos pulmonares en cáncer extrapulmonar.

CONCLUSIONES

Esta cohorte demostró que en los sujetos con diagnóstico previo de neoplasias extrapulmonares malignas, la mayor proporción de nódulos son usualmente de características metastásicas. El sexo femenino tuvo una mayor probabilidad de tener asociación con malignidad, de la misma forma que un intervalo de diagnóstico mayor a 12 meses, la presencia de múltiples nódulos, nódulos sólidos mayores de 8 mm o con bordes lobulados. Además encontró una relación significativa en los análisis de concordancia entre los informes de radiología y su revisión, con los resultados histopatológicos de malignidad, indicando que posiblemente en estos casos una adecuada conducta para mejorar el rendimiento diagnóstico de las imágenes es revisar la tomografía de tórax con un radiólogo dedicado a leer imágenes torácicas, todo con el fin de aclarar si ese individuo se beneficia de seguimiento de las lesiones o un paso directo a estudio histopatológico. Por último, se hace énfasis en que la ausencia de factores de riesgo para malignidad en esta población no determina la presencia o ausencia de nódulos pulmonares malignos.

Recomendamos a los lectores considerar en su práctica clínica un análisis detallado sobre los nódulos en cáncer extrapulmonar y esperamos que este manuscrito sienta las bases futuras para nuevos proyectos que aclaren el correcto manejo de estos problemas clínicos.

REFERENCIAS

Nicolás F. Torres E.
Universidad El Bosque
nftorrese@unbosque.edu.co

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. Wu Z, Wang F, Cao W, Qin C, Dong X, Yang Z, et al. Lung cancer risk prediction models based on pulmonary nodules: A systematic review. Vol. 13, Thoracic Cancer. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 664–77.
6. 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).
7. Evangelista L, Panunzio A, Polverosi R, Pommerri 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.
8. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited-The role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. Int J Cancer. 2011 Jun 1;128(11):2527–35.
9. 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.
10. Li F, Armato SG, Giger ML, MacMahon H. Clinical significance of noncalcified lung nodules in patients with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2016 Sep 1;159(2):265–71.
11. Cardona AF, Mejía SA, Viola L, Chamorro DF, Rojas L, Ruíz-Patiño A, et al. Lung Cancer in Colombia. Vol. 17, Journal of Thoracic Oncology. Elsevier Inc.; 2022. p. 953–60.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
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. Cahan W, Sha J, Castro B. Benign solitary lung lesions in patients with cancer. Ann Surg. 1977 Jul 1;241–4.
19. 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.
20. 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.
 21. Jia X, Wang Y, Zhang H, Sun D. Current status and quality of prognosis prediction models of non-small cell lung cancer constructed using computed tomography (CT)-based radiomics: a systematic review and radiomics quality score 2.0 assessment. Vol. 14, Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. AME Publishing Company; 2024. p. 6978–89.