

Nódulos pulmonares en cáncer extrapulmonar: un problema clínico por responder

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

Nicolás F. Torres-España^{1,2*}, Juan S. Alonso Ojeda-Gómez³, Marcela Núñez-Lemus⁴,
Lina M. Prieto-Garzón⁵, Ana M. Callejas-Gutiérrez^{1,6}, Rafael J. Beltrán-Jiménez^{1,2},
y Carlos A. Carvajal-Fierro^{1,2}

¹Programa de especialización en Cirugía de Tórax, Universidad El Bosque; ²Departamento de Cirugía de Tórax; ³Departamento de Imágenes Diagnósticas; ⁴Centro de Investigación. Instituto Nacional de Cancerología; ⁵División de Postgrados y Formación Avanzada, Universidad El Bosque; ⁶Departamento de Neumología, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, radiológicas y la causa de los nódulos pulmonares, analizando la asociación entre los hallazgos en sujetos con diagnóstico previo de neoplasias extrapulmonares entre 2018 y 2023 en un centro oncológico de Colombia. **Método:** Estudio observacional retrospectivo unicéntrico que evaluó casos identificados de la base de datos de cirugía de tórax, con evaluación histopatológica del nódulo dominante. **Resultados:** Ciento noventa y siete individuos (mediana de edad: 65 años, 59.9% mujeres). Los antecedentes oncológicos más frecuentes fueron tumores del tracto digestivo inferior (18.5%) y tumores de mama (14.8%). El 72.1% de los nódulos fueron malignos: 55.3% metástasis y 16.8% tumores primarios de novo. En la regresión logística, la etiología metastásica se asoció con nódulos múltiples (OR: 3.88), bordes lobulados (OR: 9.23) e intervalo mayor a 12 meses desde el tumor primario (OR: 2.82). Asimismo, el tumor primario de novo se asoció con sexo femenino (OR: 3.91), nódulos subsólidos (OR: 6.08), bordes lobulados (OR: 6.77) y espiculados (OR: 5.44). La concordancia entre imágenes e histopatología fue baja ($\kappa = 0.18$), pero mejoró tras una revisión experta de los estudios ($\kappa = 0.48$). **Conclusiones:** En individuos con neoplasias extrapulmonares, la presencia de nódulos múltiples, bordes lobulados e intervalos superiores a 12 meses sugiere etiología metastásica. En cambio, el sexo femenino, nódulos subsólidos y bordes lobulados o espiculados orientan a un tumor primario pulmonar de novo. La revisión especializada de las imágenes contribuye a mejorar la precisión diagnóstica.

Palabras clave: Nódulos pulmonares múltiples. Nódulo pulmonar solitario. Detección precoz del cáncer. Tórax. Cirugía torácica.

Abstract

Introduction: The objective of this study was to describe the clinical, radiological, and causal characteristics of pulmonary nodules, analyzing the association between findings in subjects with a prior diagnosis of extrapulmonary malignancies between 2018 and 2023 at an oncological center in Colombia. **Method:** A single-center, retrospective observational study evaluating cases identified from a thoracic surgery database, all with histopathological evaluation of the dominant nodule. **Results:** One hundred ninety-seven individuals (median age: 65 years, 59.9% women). The most frequent oncological histories were lower

*Correspondencia:

Nicolás F. Torres-España
E-mail: nicolasfelipe.torres@gmail.com

Recibido: 03-06-2025
Aceptado: 16-02-2026
DOI: 10.24875/NCT.M26000058

Disponible en línea: 30-07-2026
Neumol Cir Torax. 2025;84(4):266-278
www.revistanct.org.mx

2594-1526 / © 2026 Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

digestive tract tumors (18.5%) and breast tumors (14.8%). Overall, 72.1% of the nodules were malignant: 55.3% metastases and 16.8% de novo primary lung tumors. In the logistic regression, metastatic etiology was associated with multiple nodules (OR: 3.88), lobulated edges (OR: 9.23), and a time interval greater than 12 months from the primary tumor (OR: 2.82). Likewise, de novo primary tumor etiology was associated with female sex (OR: 3.91), subsolid nodules (OR: 6.08), lobulated edges (OR: 6.77), and spiculated edges (OR: 5.44). Agreement between diagnostic imaging and histopathological results was low ($\kappa = 0.18$), but improved after an expert review of the studies ($\kappa = 0.48$). **Conclusions:** In individuals with extrapulmonary malignancies, the presence of multiple nodules, lobulated edges, and intervals exceeding 12 months suggests metastatic etiology. Conversely, female sex, subsolid nodules, and lobulated or spiculated edges point toward a de novo primary lung tumor. Specialized review of images contributes to improving diagnostic accuracy.

Keywords: Multiple pulmonary nodules. Solitary pulmonary nodule. Chest. Thoracic surgery. Early detection of cancer. Thoracic surgery.

Introducción

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 cáncer¹. Un porcentaje de estos nódulos en sujetos con cáncer son de características indeterminadas, teniendo diversas causas, benignas o malignas¹. 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 neoplasia². 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 inicial².

En cuanto a los nódulos pulmonares en sujetos con malignidad extratorácica confirmada, la literatura es enfática en considerar esta característica clínica como un factor de riesgo para que el nódulo sea de etiología maligna; asimismo, el tamaño de la lesión pulmonar puede orientar al diagnóstico de malignidad, teniendo como punto de corte los nódulos superiores a 8.5 mm, en los cuales es más probable tener un nódulo de origen maligno, pero sin caracterizar el riesgo asociado de tener una nueva neoplasia pulmonar³.

El problema actual es que los algoritmos utilizados para el abordaje de los nódulos pulmonares excluyen a sujetos que tengan diagnóstico previo de malignidad, por ejemplo: Swensen en 1999 publicó una comparación entre el modelo predictivo de la Clínica Mayo y la interpretación clínica de los nódulos pulmonares, en donde metodológicamente excluyeron individuos con antecedente de cáncer en los últimos cinco años y diagnóstico previo de cáncer pulmonar⁴. La guía Fleischner del 2016 para nódulo pulmonar es específica en aclarar que

excluye sujetos con antecedente de malignidad, por lo que su extrapolación para población oncológica es limitada⁵. Finalmente, el American Journal of Roentgenology (AJR) publicó en el 2021 una revisión narrativa de un panel de expertos, en donde informa que el riesgo de malignidad de un nódulo pulmonar en un sujeto con cáncer extrapulmonar es muy elevado (hasta el 80%), dentro de estos encontrándose metástasis o tumores primarios pulmonares *de novo* y haciendo énfasis en la necesidad de estudio histopatológico en este escenario clínico e individualización de la evaluación del riesgo de malignidad². En la revisión de la literatura, no se encontró un modelo validado para discriminar lesiones metastásicas de tumores primarios pulmonares *de novo* en individuos con antecedente de cáncer extrapulmonar.

Por ello, el objetivo de este estudio fue describir la etiología de los nódulos pulmonares en sujetos con cáncer extrapulmonar diagnosticado y analizar las asociaciones entre los hallazgos radiológicos y clínicos de aquellos con etiología maligna (tumores primarios pulmonares *de novo* o metástasis), con el fin de optimizar la estratificación del riesgo oncológico de estas lesiones.

Método

El flujograma de metodología y análisis se muestra en la [figura 1](#).

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo unicéntrico, cuyo objetivo fue describir y analizar, en adultos con neoplasias extrapulmonares que durante el diagnóstico o seguimiento de su tumor primario presentaron uno o más nódulos pulmonares, las variables

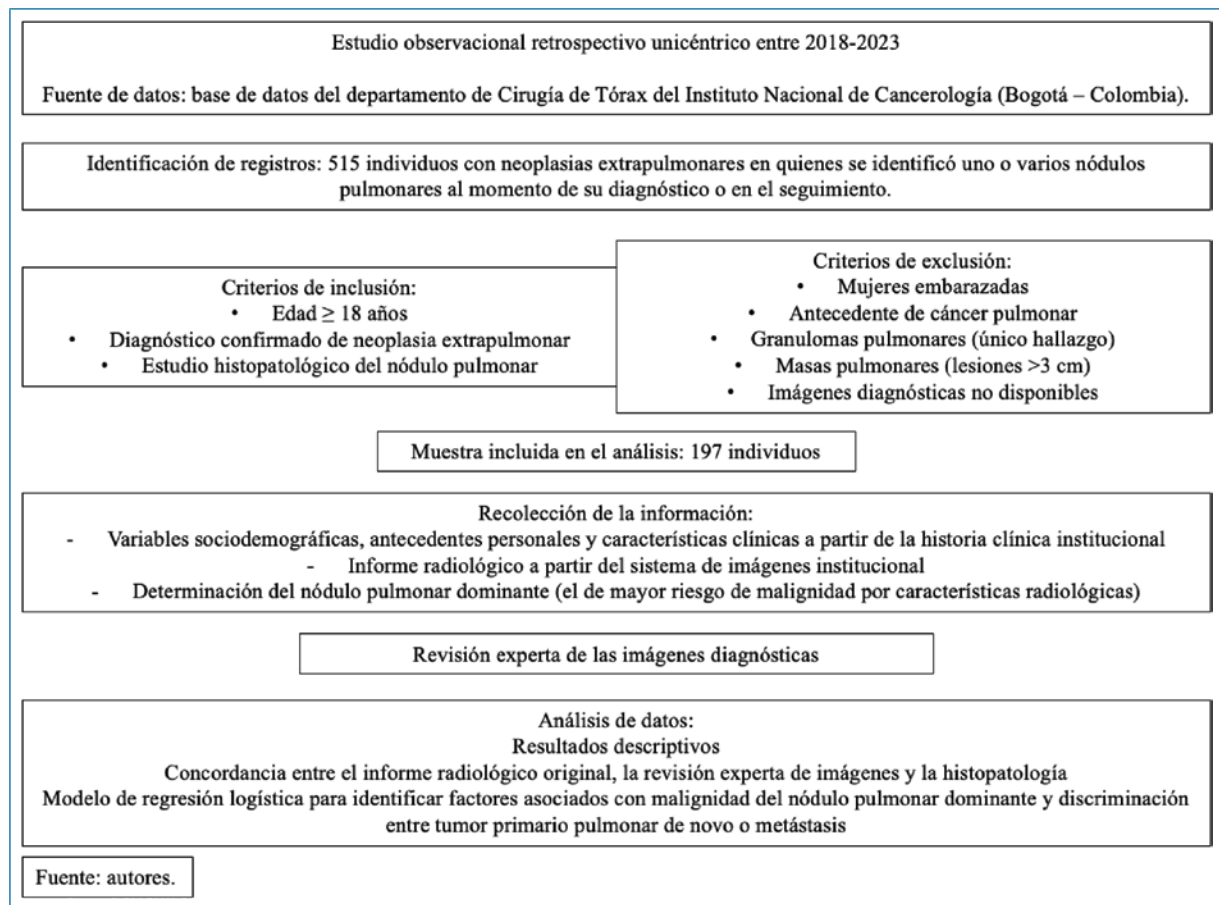


Figura 1. Flujograma de metodología y análisis.

sociodemográficas, antecedentes y características clínicas de los individuos; así como los hallazgos radiológicos y el diagnóstico histopatológico de los nódulos.

Fuente de datos y criterios de elegibilidad

La fuente de información fue la base de datos del Departamento de Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia). Se incluyeron individuos ≥ 18 años con diagnóstico de neoplasia extrapulmonar en quienes, durante el abordaje de su tumor primario (diagnóstico o seguimiento), se identificó al menos un nódulo pulmonar y que este contará con estudio histopatológico (considerado el estándar de referencia para establecer su causa). El periodo de inclusión comprendió los años 2018-2023. Se excluyeron: mujeres en estado de embarazo, sujetos con antecedente de cáncer pulmonar, granulomas calcificados como único hallazgo y casos sin disponibilidad de imágenes diagnósticas para revisión.

Variables estudiadas y recolección de la información

Las variables sociodemográficas (edad, sexo, lugar de nacimiento, lugar de procedencia y ocupación), los antecedentes personales (consumo de sustancias psicoactivas, tabaquismo y exposición a otros tóxicos como asbesto y/o sílice) y las características clínicas (diagnóstico oncológico del tumor primario, estadio TNM, intervalo de tiempo entre tumores, tratamiento del tumor primario, suspensión del tratamiento, tipo de tratamiento recibido, recurrencia tumoral y mortalidad durante la evaluación del nódulo) se obtuvieron a partir de la historia clínica institucional.

Evaluación radiológica

Se revisó el informe radiológico de la primera tomografía de tórax (tomógrafo multidetector con cortes de 1 mm y protocolo de tórax) en la que se documentó el

nódulo pulmonar y se identificó el nódulo dominante, definido como aquel que fue sometido a estudio histopatológico por medio de biopsia o resección quirúrgica. Del informe se extrajeron las variables: tamaño, lateralidad, localización lobar y segmentaria del nódulo. Asimismo, la impresión diagnóstica radiológica se categorizó en tres grupos: benigno, maligno o indeterminado. Posteriormente, las imágenes se sometieron a una segunda lectura por un radiólogo con más de cinco años de experiencia en estudios imagenológicos para el cáncer, ciego al informe radiológico original, quien completó la caracterización del nódulo dominante (tamaño, lateralidad, localización lobar y segmentaria, relación con la vía aérea, forma, densidad/tipo, bordes y calcificaciones) y emitió una nueva conclusión diagnóstica, clasificada en las mismas tres categorías (benigno, maligno o indeterminado).

Evaluación histopatológica

Se revisó el reporte histopatológico, tomando en cuenta la macroscopía, la microscopía y la inmunohistoquímica correspondiente al nódulo dominante, y de acuerdo con este resultado se clasificó en tres categorías: tumor primario pulmonar *de novo*, metástasis y tumor benigno. Para los análisis inferenciales, la malignidad histopatológica se definió como la presencia de metástasis o tumor primario pulmonar *de novo*.

Análisis estadístico

Se empleó el *software* R (versión 4.4.3) para todos los análisis estadísticos. Las variables continuas se resumieron mediante media $\pm$ desviación estándar (DE) o mediana (y rango intercuartílico [RIC]), según normalidad evaluada por la prueba de Shapiro-Wilk; las categóricas, mediante frecuencias absolutas y relativas. Para identificar factores predictivos de malignidad histopatológica (definida como metástasis o tumor pulmonar primario *de novo*), se ajustó un modelo de regresión logística univariante y multivariante con desenlace dicotómico. Adicionalmente, se implementó una regresión logística multinomial (paquete *nnet*) para evaluar predictores de la variable dependiente categórica: diagnóstico histopatológico del nódulo (benigno, metástasis y tumor pulmonar primario *de novo*), con categoría de referencia «benigno». Se estimaron *odds ratios* (OR) ajustados e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) como medida del efecto. La selección de covariables en el análisis ajustado combinó los resultados del análisis bivariante (criterio estadístico) y relevancia clínica. La bondad de ajuste se verificó

Tabla 1. Características sociodemográficas

Características sociodemográficas		n = 197 (%)
Edad (años)	Mediana (RIC)	65.0 (54.0-74.0)
Sexo, n (%)	Femenino	118 (59.9)
	Masculino	79 (40.1)
Procedencia	Bogotá	125 (63.5)
	Fuera de Bogotá	72 (36.5)
Activo laboralmente [†]	Sí	105 (53.8)
	No	91 (46.1)
Antecedentes exposicionales*, n (%)	Sí	85 (43.1)
	No	112 (56.9)
Tabaquismo, n (%)	Expuesto	55 (27.9)
	No expuesto	142 (72.1)

*Agrupa la exposición al humo de biomasa, asbesto, sílice y consumo de sustancias psicoactivas. [†]Al momento del diagnóstico del nódulo pulmonar. RIC: rango intercuartílico.

mediante pseudo-R² de Nagelkerke y prueba de Hosmer-Lemeshow ($p > 0.05$); la multicolinealidad, mediante factor de inflación de varianza (VIF < 5).

Finalmente, la concordancia se evaluó mediante el índice de kappa de Cohen (κ), considerando tres comparaciones: 1) informe radiológico vs. histopatología; 2) revisión radiológica experta vs. histopatología, y 3) informe radiológico vs. revisión radiológica experta. Para estas comparaciones se mantuvo la clasificación en tres categorías (benigno, maligno o indeterminado) y la clasificación histopatológica descrita previamente.

Resultados

Se evaluaron 197 individuos, los cuales tuvieron una mediana de edad 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.), 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 (Tabla 1). El 95.9% de los individuos tenían como diagnóstico de base un tumor de órganos sólidos, siendo los más comunes los ubicados en el tracto digestivo inferior (18.5%), los tumores de mama (14.8%) y en los órganos genitales femeninos (9.5%) (Tabla 2 y Fig. 2).

Tabla 2. Características clínicas

Características clínicas		n = 197 (%)
Diagnóstico oncológico, n (%)	Sólido	189 (95.9)
	Hematológico	8 (4.10)
Ubicación del tumor primario, n (%)	Abdomen	48 (24.4)
	Cabeza y cuello	25 (12.7)
	Extremidades y faneras	40 (20.3)
	Pelvis	31 (15.7)
	Tórax	43 (21.8)
	Otras	10 (5.10)
Estadificación, n (%)	Compromiso local	116 (58.9)
	Compromiso locoregional	39 (19.8)
	Enfermedad avanzada	33 (16.8)
	No aplica	9 (4.60)
Tratamiento activo, n (%)	Sí	166 (84.3)
	Quimioterapia	61 (36.7)
	Quimioterapia + radioterapia	72 (43.4)
	Radioterapia	7 (4.22)
	Otros*	26 (15.7)
	No	31 (15.7)
Diagnóstico oncológico según órgano, n (%)	Sólido	189 (95.9)
	Tumores de la mama	28 (14.8)
	Tumores de la piel	15 (7.94)
	Tumores de labio, cavidad bucal y faringe	9 (4.76)
	Tumores de las glándulas endocrinas	16 (8.47)
	Tumores de las vías urinarias y el riñón	13 (6.60)
	Tumores de los huesos y los cartílagos	11 (5.82)
	Tumores de los órganos digestivos inferiores	35 (18.5)
	Tumores de los órganos digestivos superiores	10 (5.29)
	Tumores de los órganos genitales femeninos	18 (9.52)
	Tumores de los órganos genitales masculinos	13 (6.88)
	Tumores de sitios indeterminados	1 (0.53)
	Tumores de tejidos mesoteliales y de los tejidos blandos	14 (7.41)
	Tumores de órganos respiratorios e intratorácicos	4 (2.12)
	Tumores del ojo, encéfalo y otros sitios del SNC	2 (1.06)
	Hematológico	8 (4.10)
	Maltoma gástrico	1 (12.5)
	Tumores malignos del tejido linfático, de órganos hematopoyéticos y tejidos afines	7 (87.5)

(Continúa)

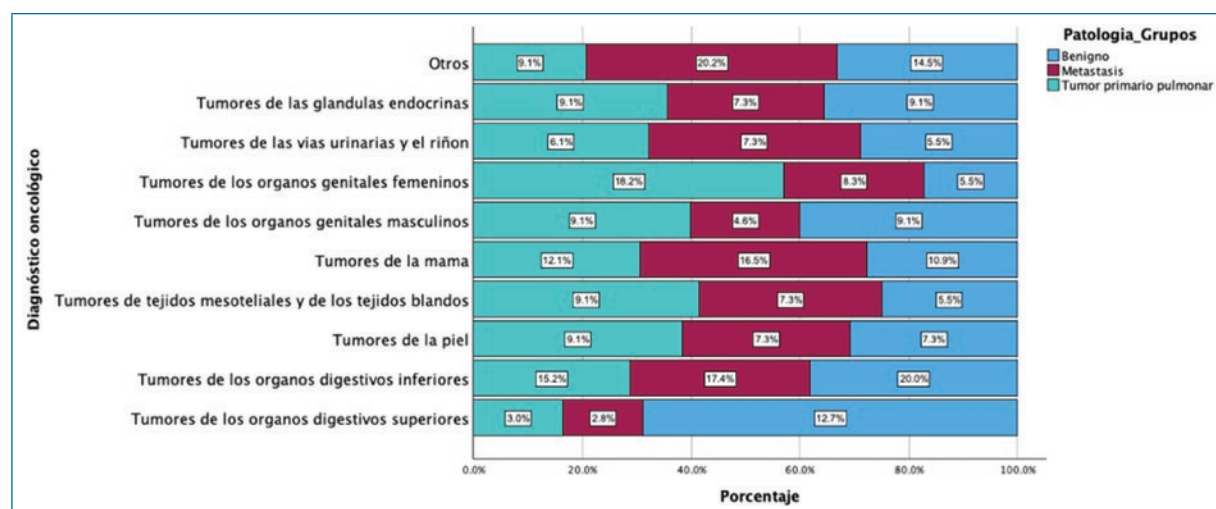
Tabla 2. Características clínicas (*continuación*)

Características clínicas		n = 197 (%)
Suspensión del tratamiento [†] , n (%)	Sí	26 (13.2)
	No	171 (86.8)
Tiempo diagnóstico entre patologías (meses)	Mediana en meses (RIC)	13.2 (2.00-39.0)
Tiempo diagnóstico entre patologías (meses)	< 6	71 (36.0)
	6-12	23 (11.7)
	≥ 12	103 (52.3)
Recurrencia tumoral, n (%)	Sí	58 (29.4)
	No	139 (70.6)

*Agrupa hormonoterapia, inmunoterapia y terapia dirigida.

[†]Tratamiento oncológico del tumor primario extrapulmonar.

RIC: rango intercuartílico; SNC: sistema nervioso central.

**Figura 2.** Etiología del nódulo pulmonar según antecedente de diagnóstico oncológico.

En cuanto al 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 oncológico dirigido 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 2).

El 61.9% de los nódulos pulmonares fueron múltiples, pero las características descritas a continuación corresponden al nódulo pulmonar dominante; en cuanto al

tamaño, la media fue de 16.4 mm (DE: 11.5 mm), la mayoría fueron sólidos (88.8%), mayores de 8 mm (80.7%) y su forma fue descrita como indeterminada en el 45.7% de los casos; solo el 4.1% tenían calcificaciones y sus bordes fueron predominantemente lisos (32.5%) o lobulados (25.9%). Solamente a 25 (12.7%) pacientes se les realizó tomografía por emisión de positrones con 18 fluorodesoxiglucosa (PET/CT-FDG-18) para la evaluación del nódulo pulmonar. 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 3).

La conducta inicial frente al nódulo pulmonar analizado fue en un 53.8% de los casos manejo quirúrgico directo, el 16.2% fueron llevados a biopsias (percutáneas

Tabla 3. Características radiológicas de los nódulos pulmonares

Característica del nódulo pulmonar	n (%)
Múltiple Único	122 (61.9) 75 (38.1)
Lateralidad Derecha Izquierda	101 (51.3) 96 (48.7)
Lóbulo inferior Lóbulo superior Lóbulo medio	94 (47.7) 86 (43.7) 17 (8.6)
Periférico Central	147 (74.6) 50 (25.4)
Ubicación Subpleural Pericisural Otra ubicación	70 (35.5) 21 (10.7) 106 (53.8)
Densidad Sólido Subsólido Parcialmente sólido Vidrio esmerilado puro	175 (88.8) 22 (11.2) 18 (9.1) 4 (2.0)
Forma del nódulo Indeterminado Ovalado Redondo Triangular o poligonal	90 (45.7) 57 (28.9) 48 (24.4) 2 (1.0)
Bordes del nódulo Liso Lobulado Irregular Espiculado	64 (32.5) 51 (25.9) 48 (24.4) 34 (17.3)
Patrón de calcificación Ninguno Excéntrica Puntiforme Central Difusa	189 (95.9) 2 (1.0) 2 (1.0) 2 (1.0) 2 (1.0)
Cola pleural No Sí	171 (86.8) 26 (13.2)
Vaso nutricional No Sí	156 (79.2) 41 (20.8)
Retracción pleural No Sí	176 (89.3) 21 (10.7)
Realce con el medio de contraste No Sí	144 (73.1) 53 (26.9)
Halo periférico No Sí	185 (93.9) 12 (6.1)
Cavitación No Sí	182 (92.4) 15 (7.6)

RIC: rango intercuartílico.

o endoscópicas) y el 30.0% se dejaron en vigilancia, pero todos 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 109 restantes fueron metástasis (55.3%), 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 4).

En el análisis ajustado mediante regresión logística con desenlace dicotómico, se encontró que hubo una asociación entre sexo femenino (OR: 2.30; IC 95%: 1.01-5.20; $p = 0.047$), nódulos múltiples (OR: 3.06; IC 95%: 1.43-6.55; $p = 0.004$), los bordes lobulados del nódulo pulmonar (OR: 8.47; IC 95%: 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; IC 95%: 1.09-6.02; $p = 0.031$) con la etiología de malignidad (metástasis o primarios pulmonares) (Fig. 3). Por otro lado, mediante el análisis de regresión logística multinomial, se encontró que hubo una asociación entre los nódulos múltiples (OR: 3.88; IC 95%: 1.72-8.75; $p < 0.01$), los bordes lobulados del nódulo pulmonar (OR: 9.23; IC 95%: 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; IC 95%: 1.14-7.00; $p = 0.025$) con la etiología de metástasis. Mientras tanto, se encontró que hubo una asociación entre el sexo femenino (OR: 3.91; IC 95%: 1.21-12.7; $p < 0.01$), los nódulos subsólidos (OR: 6.08; IC 95%: 1.25-29.6; $p = 0.025$), los bordes lobulados (OR: 6.77; IC 95%: 1.04-44.1; $p = 0.045$) y los bordes espiculados de los nódulos (OR: 5.74; IC 95%: 1.03-32.1; $p = 0.045$) con la etiología de primario pulmonar (Tabla 5).

Finalmente, 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). La concordancia entre el informe radiológico inicial y la revisión radiológica experta fue solo del $\kappa = 0.13$ (IC 95%: 0.002-0.26; $p = 0.04$); en cuanto al informe radiológico frente al resultado histopatológico del $\kappa = 0.18$ (IC 95%: 0.06-0.30; $p < 0.01$) y de la revisión de la imagen con la histopatología del $\kappa = 0.48$ (IC 95%: 0.35-0.61; $p < 0.01$), confirmandose con el valor del grado de significación (p) obtenido ($p < 0.05$) que el

Tabla 4. Características histopatológicas de los nódulos pulmonares

Características de la biopsia		n (%)
Cirugía		106 (53.8)
Tipo de cirugía	Cuña	74 (69.8)
	Segmentectomía	22 (20.8)
	Lobectomía	10 (9.4)
Necesidad de otra biopsia	Sí	0 (0)
	No	106 (100)
Confirmación histopatológica del nódulo	Benigno	32 (30.2)
	Primario pulmonar	17 (16.0)
	Metástasis	57 (53.8)
Biopsia no quirúrgica		32 (16.2)
Tipo de procedimiento	Percutánea guiada por imágenes	25 (78.2)
	Transbronquial guiada por broncoscopia	7 (21.8)
Necesidad de otra biopsia	Sí	3 (9.38)
	No	29 (90.6)
Confirmación histopatológica del nódulo	Benigno	11 (34.4)
	Primario pulmonar	3 (9.4)
	Metástasis	18 (56.2)
Vigilancia		59 (30.0)
Número de TC de tórax realizadas	2	36 (61.0)
	3	16 (27.1)
	≥ 4	7 (11.9)
Tiempo entre la 1.ª y 2.ª TC de tórax* (días)	Mediana (RIC)	95 (66.0-188.5)
Tiempo entre la 2.ª y 3.ª TC de tórax† (días)	Mediana (RIC)	116 (91.5-394.0)
Tiempo entre la 1.ª y 3.ª TC de tórax† (días)	Mediana (RIC)	284 (194.8-711.0)
Cambio de conducta	Cirugía	50 (84.6)
	Biopsia	9 (15.2)
Confirmación histopatológica del nódulo	Benigno	10 (17.0)
	Primario pulmonar	12 (20.4)
	Metástasis	34 (57.6)

*n = 4 sin TC en el segundo control.

†n = 41 sin TC en el segundo y tercer control.

RIC: rango intercuartílico; TC: tomografía computarizada.

valor de kappa calculado es significativamente diferente de cero y que dicha concordancia no se debe al azar, siendo moderada según la clasificación de Landis y Koch (1977).

Discusión

El manejo de los nódulos pulmonares en sujetos con cáncer extrapulmonar no está claramente definido y

guías como la de Fleischner Society para nódulo pulmonar incidental no son extrapolables⁵; su causa 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 malignidad³. 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 con las neoplasias⁶. 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.

La 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 malignidad⁷. En esta serie, solo al 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 sistema⁸, lo que retarda la toma de decisiones clínicas en este grupo de pacientes.

En relación con el abordaje inicial de los individuos evaluados, se identificó que en el 30% de los casos se optó por vigilancia imagenológica inicial del nódulo pulmonar analizado. De estos sujetos, aproximadamente el 90% requirió al menos tres 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%) y cáncer de colon (10%), entre otros⁹. En esta observación, 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%).

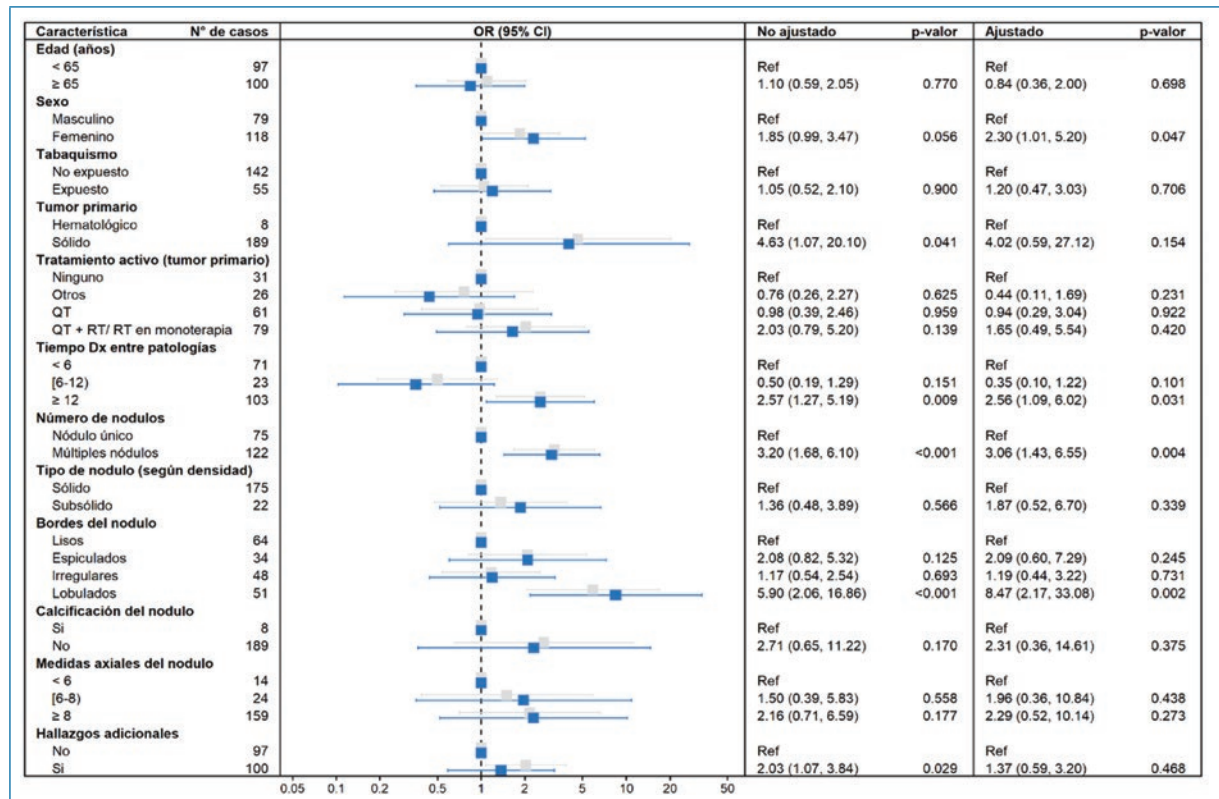


Figura 3. Forest plot: resultados de los análisis de regresión logística no ajustada y ajustada para factores de riesgo asociados a la malignidad del nódulo pulmonar en pacientes con neoplasias malignas extrapulmonares (desenlace dicotómico).

Existe asociación entre estadios tumorales avanzados y la presencia de metástasis pulmonares; la serie de Hong et al. 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 pulmonar¹⁰. En este estudio, se encontró que la mayoría de los pacientes 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 tabaquismo¹¹. En Colombia, una serie de casos de cáncer de mama reportó que el 16.4% de los nódulos pulmonares resecados correspondía a tumores primarios pulmonares, y que en el 2% de los sujetos podrían coexistir nódulos pulmonares metastásicos y tumores

primarios pulmonares¹². En EE.UU., 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 metastásica¹³.

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 pulmonares¹⁴. 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^{15,16}. 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 benignas¹⁷. En este estudio se logró identificar que un 26.9% de nódulos pulmonares fueron benignos

Tabla 5. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para predictores de diagnóstico histopatológico en nódulos pulmonares (benigno, metástasis o tumor primario *de novo*)

Característica	Benigno vs. metástasis		Benigno vs. primario pulmonar	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Edad				
< 65 años	Ref.		Ref.	
≥ 65 años	0.64 (0.26-1.59)	0.30	1.91 (0.56-6.58)	0.30
Sexo				
Masculino	Ref.		Ref.	
Femenino	1.99 (0.84-4.74)	0.12	3.91 (1.21-12.7)	< 0.01
Tabaquismo				
No	Ref.		Ref.	
Sí	1.09 (0.41-2.92)	0.90	1.46 (0.44-4.90)	0.50
Tumor primario				
Hematológico	Ref.		Ref.	
Sólido	6.67 (0.79-56.6)	0.082	1.37 (0.11-16.4)	0.80
Tratamiento activo (tumor primario)				
Ninguno	Ref.		Ref.	
Otros	0.63 (0.14-2.74)	0.50	0.36 (0.06-2.12)	0.30
QT	1.36 (0.38-4.85)	0.60	0.42 (0.09-1.95)	0.30
QT+RT/RT monoterapia	2.71 (0.72-10.1)	0.14	0.68 (0.15-3.08)	0.60
Tiempo diagnóstico entre primario y nódulo				
< 6 meses	Ref.		Ref.	
6-12 meses	0.27 (0.07-1.10)	0.068	0.47 (0.09-2.50)	0.40
≥ 12 meses	2.82 (1.14-7.00)	0.025	1.77 (0.54-5.75)	0.30
Número de nódulos				
Único	Ref.		Ref.	
Múltiple	3.88 (1.72-8.75)	< 0.01	1.74 (0.61-4.99)	0.30
Tipo de nódulo				
Sólido	Ref.		Ref.	
Subsólido	0.87 (0.21-3.63)	0.80	6.08 (1.25-29.6)	0.025
Bordes del nódulo				
Lisos	Ref.		Ref.	
Espiculados	1.17 (0.31-4.39)	0.80	5.74 (1.03-32.1)	0.047
Irregulares	1.20 (0.42-3.44)	0.70	1.19 (0.22-6.34)	0.80
Lobulados	9.23 (2.20-38.6)	< 0.01	6.77 (1.04-44.1)	0.045
Calcificación del nódulo				
Sí	Ref.		Ref.	
No	2.26 (0.33-15.5)	0.40	NE	
Tamaño del nódulo				
< 6 mm	Ref.		Ref.	
6-8 mm	1.74 (0.28-10.7)	0.50	2.67 (0.15-47.9)	0.50
≥ 8 mm	2.44 (0.51-11.7)	0.30	1.77 (0.13-24.8)	0.70
Hallazgos adicionales en la tomografía				
No	Ref.		Ref.	
Sí	1.34 (0.55-3.31)	0.50	1.35 (0.42-4.29)	0.60

OR: odds ratio; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; Ref.: dato de referencia; IC: intervalo de confianza; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; Dx: diagnóstico; NE: no estimable.

a pesar de que la evaluación clínica e imagenológica fue sugestiva de malignidad, pero no se encontraron características radiológicas específicas que permitieran excluir un origen maligno.

En 2016, Caparica et al.¹⁸ 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, el 26.3% un tumor primario pulmonar y el 9.6% tuvieron resultados benignos. Encontraron en el análisis que la presencia de nódulos pulmonares múltiples (> 5 mm) (OR: 5.08; IC 95%: 2.62-9.84;

$p < 0.001$), cavitados o con necrosis (OR: 2.90; IC 95%: 1.03-8.21; $p = 0.04$) fueron las dos características asociadas con mayor probabilidad de enfermedad metastásica. En esta cohorte, la causa 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 el origen metastásico. 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 et al.¹⁹ analizaron 1,104 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 et al.¹³, 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 univariante 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 multivariante solo el tamaño (OR: 1.07; IC 95%: 1.03-1.12; $p = 0.001$) y la exposición a tabaco (OR: 1.21; IC 95%: 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 el bajo número de pacientes que indicaron exposición al tabaquismo en la cohorte (27.9%).

Por último, Quint et al.²⁰ 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.

Asimismo, 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 hormonodependientes; los estrógenos desempeñan un papel determinante en la tumorigénesis y en el desarrollo de lesiones metastásicas, debido a su influencia sobre el factor derivado del estroma (SDF-1 α) y la proliferación de fibroblastos asociados al cáncer²¹. 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 órgano²². Los nódulos pulmonares múltiples se han vinculado 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 metástasis²³. En esta serie uno de los factores 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 metastásica²⁴. En este trabajo se encontró que los bordes lobulados correspondían a un factor de riesgo 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 tratamiento²⁵. En este estudio se encontró que la presentación de un nódulo pulmonar posterior a 12 meses era altamente sugestiva de enfermedad metastásica. 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 et al.²⁶. En este estudio se encontró de forma similar una asociación directa entre lesiones

pulmonares subsólidas y diagnóstico de neoplasias primarias pulmonares.

Finalmente, la correlación entre los hallazgos radiológicos y el estudio histopatológico mejoró con la revisión experta de las imágenes; este resultado está acorde con la informada por Nordholm-Carstensen, en donde se mostró que la revisión por radiólogos torácicos de las imágenes mejoraba la correlación entre el diagnóstico imagenológico y la histopatología (método de referencia)²⁷; práctica que consideramos indispensable al momento de tomar una decisión frente al abordaje de los nódulos pulmonares en pacientes con neoplasias extrapulmonares.

Limitaciones

Este estudio presenta varias limitaciones, entre ellas su diseño retrospectivo, unicéntrico y con una muestra limitada, además de un bajo porcentaje de utilización de la 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.

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 sexo 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.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores reporta conflicto de intereses con la realización de este estudio.

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 mediante el acta N°0008-24.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.
No se utilizó ninguna.

Contribución de los autores

Concepción de la idea de investigación: R.J. Beltrán, C.A. Carvajal-Fierro, N.F. Torres-España, A.M. Callejas. Creación del protocolo de investigación: N.F. Torres-España, C.A. Carvajal-Fierro. Recolección de datos: N.F. Torres-España, J.S.A. Ojeda. Análisis de datos: N.F. Torres-España, J.S.A. Ojeda, M. Núñez, L.M. Prieto. Revisión experta: R.J. Beltrán, A.M. Callejas. Evaluación metodológica: L.M. Prieto. Creación de manuscrito y sometimiento: N.F. Torres-España, C.A. Carvajal-Fierro.

Referencias

1. Mazzone PJ, Lam L. Evaluating the patient with a pulmonary nodule: A review. *JAMA*. 2022;327(3):264-73. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.24287>.
2. 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. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216(6):1423-31. <https://doi.org/10.2214/ajr.20.24907>.
3. Zhu Y, Yang L, Li Q, Chen B, Hao Q, Sun X, et al. Factors associated with concurrent malignancy risk among patients with incidental solitary pulmonary nodule: A systematic review taskforce for developing rapid recommendations. *J Evid Based Med*. 2022;15(2):106-22. <https://doi.org/10.1111/jebm.12481>.
4. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, Trastek VF, Aughenbaugh GL, Ilstrup DM, et al. Solitary pulmonary nodules: Clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(4):319-29. <https://doi.org/10.4065/74.4.319>.

5. Bueno J, Landeras L, Chung JH. Updated fleischner society guidelines for managing incidental pulmonary nodules: Common questions and challenging scenarios. *Radiographics*. 2018;38(5):1337-50. <https://doi.org/10.1148/rg.2018180017>.
6. Larici AR, Farchione A, Franchi P, Ciliberto M, Cicchetti G, Calandriello L, et al. Lung nodules: Size still matters. *Eur Respir Rev*. 2017;26(146):170025. <https://doi.org/10.1183/16000617.0025-2017>.
7. Evangelista L, Panunzio A, Polverosi R, Pomerri F, Rubello D. Indeterminate lung nodules in cancer patients: Pretest probability of malignancy and the role of 18F-FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(3):507-14. <https://doi.org/10.2214/ajr.13.11728>.
8. Gamboa Ó, Buitrago G, Patiño AF, Agudelo NR, Espinel LS, Eslava-Schmalbach J, et al. Fragmentation of care and its association with survival and costs for patients with breast cancer in Colombia. *JCO Glob Oncol*. 2023;9:e2200393. <https://doi.org/10.1200/GO.22.00393>.
9. Gerull WD, Puri V, Kozower BD. The epidemiology and biology of pulmonary metastases. *J Thorac Dis*. 2021;13(4):2585-9. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.04.28>.
10. Hong Z, England P, Rhea L, Hirbe A, McDonald D, Cipriano CA. Patterns of extrapulmonary metastases in sarcoma surveillance. *Cancers (Basel)*. 2021;13(18):4669. <https://doi.org/10.3390/cancers13184669>.
11. 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;161(2):562-71. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.2168>.
12. Álvarez TC, Guzmán L, Díaz S, Carreño J, Beltrán R, Buitrago R, et al. Etiología de nódulos pulmonares en pacientes con cáncer mamario. *Rev Colomb Cancerol*. 2020;24(1):11-7. <https://doi.org/10.35509/01239015.81>.
13. 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;61(4):331-6. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.051508>.
14. Kaul DR, Riddell J. Approach to the immunocompromised patient with pulmonary nodules. *Curr Fungal Infect Rep*. 2009;3:45-54. <https://doi.org/10.1007/s12281-009-0007-9>.
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;81(1):152-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.08.013>.
16. 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. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(4):461-8.
17. 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;12(2):e0172148. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172148>.
18. Caparica R, Mak MP, Rocha CH, Velho PHI, Viana P, Moura MRL, et al. Pulmonary nodules in patients with nonpulmonary cancer: not always metastases. *J Glob Oncol*. 2016;2(3):138-44. <https://doi.org/10.1200/jgo.2015.002089>.
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. <https://doi.org/10.1378/chest.125.6.2175>.
20. Quint LE, Park CH, Iannettoni MD. Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms. *Radiology*. 2000;217(1):257-61. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.1.r00oc20257>.
21. 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;6:39541. <https://doi.org/10.1038/srep39541>.
22. 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. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2025;169(3):764-76.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2024.07.017>. Epub 2024 Jul 15.
23. 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. *Med Princ Pract*. 2012;21(5):457-61. <https://doi.org/10.1159/000337426>.
24. 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. *Radiol Med*. 2017;122(11):837-49. <https://doi.org/10.1007/s11547-017-0790-2>.
25. 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;6:85-90. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2019.02.003>.
26. 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. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2568>.
27. Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen PA, Hansen H, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules in colorectal-cancer: do radiologists agree? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):543-9. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4063-1>.