

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización clínica y morfoestereológica de tumores malignos epiteliales de pulmón diagnosticados por biopsia aspirativa con aguja fina**Clinical and Morphostereologic Characterization of Lung Epithelial Malignant Tumors Diagnosed by Fine Needle Aspiration Biopsy****Nersa María Grass Hernández¹, Pedro A. Díaz Rojas², Amuny Márquez Rubio³, Yuliet Zaldívar Acosta⁴**

1. Máster en Educación Médica. Especialista de Primer Grado en Anatomía Patológica. Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

2. Doctor en Ciencias de la Educación Médica. Especialista de Segundo Grado en Histología. Profesor Titular. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Cuba.

3. Especialista de Primer Grado en Anatomía Patológica. Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Cuba.

4. Especialista de Primer Grado en Anatomía Patológica. Instructor. Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Introducción: el cáncer de pulmón constituye un serio problema de salud a nivel mundial, el diagnóstico temprano es el principal condicionante para el éxito en su tratamiento. Entre los medios diagnósticos cobra especial importancia la biopsia por aspiración con aguja fina, que proporciona un diagnóstico eficaz en breve periodo de tiempo; mientras la morfometría y la

estereología permiten confirmar si la interpretación realizada por el patólogo es certera y avala su diagnóstico.

Objetivo: caracterizar clínica y morfostereológica las neoplasias de pulmón, diagnosticadas por biopsia aspirativa con aguja fina.

Métodos: se realizó una investigación transversal en el Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin de Holguín, de enero del 2010 a diciembre del año 2011, la muestra estuvo formada por 80 pacientes. De sus historias clínicas se extrajeron las variables a estudiar; las muestras citológicas se procesaron con hematoxilina y eosina; se capturaron imágenes de diferentes campos para realizar las mediciones de los indicadores morfométricos y estereológicos, con la aplicación en computación ImageJ del *National Institutes of Health*.

Resultados: fueron diagnosticados con cáncer 53 pacientes (66,2%), predominó en el sexo masculino, el grupo etario de 60 a 69 años fue el más afectado con 45 casos para el 56,3%, el tipo citológico que prevaleció fue el carcinoma de células pequeñas con 20 casos para el 25% del total; el 67% de los casos eran fumadores, mientras que los síntomas respiratorios fueron referidos por el 50% de los pacientes. Los valores del área, perímetro y volumen nuclear fueron mayores en el carcinoma de células no pequeñas, con discrepancias significativas entre los grupos; la circularidad mostró escasas variaciones.

Conclusión: los indicadores morfoestereológicos estudiados son útiles para establecer diagnósticos más precisos entre los grupos citológicos.

Palabras clave: cáncer de pulmón, factores de riesgo, BAAF, morfoestereología.

ABSTRACT

Introduction: lung cancer is a serious health problem worldwide, early diagnosis is the main factor for successful treatment. Among the diagnostic is especially important aspiration biopsy fine needle, which provides an effective diagnosis in short time; while morphometry and stereology allow to confirm whether the interpretation by the pathologist is accurate and supports the diagnosis.

Objective: to characterize clinical and morphostereologic lung neoplasms, diagnosed by fine needle aspiration biopsy.

Methods: a cross-sectional research was conducted at the University Hospital Vladimir Ilich Lenin General of Holguin, from January 2010 to December 2011, the sample consisted of 80 patients. Of their medical records the variables studied were selected; cytological specimens were processed with hematoxylin and eosin; images from different fields were taken for measurement of morphometric and stereological indicators, with the application of computer ImageJ National Institutes of Health.

Results: fifty three patients were diagnosed with cancer (66.2%), predominated in males, the age group between 60-69 years was the most affected one with 45 cases for 56.3%, the small cell carcinoma was the prevailing cytological type with 20 cases (25%); 67% of cases were smokers, while respiratory symptoms were reported by 50% of patients. The values of the area, perimeter and nuclear volume were higher in non-small cell carcinoma, with significant differences between the groups; circularity showed little variation.

Conclusion: the studied morphostereologic indicators are useful to establish more accurate cytologic diagnoses among groups.

Keywords: lung cancer, risk factors, BAAF, morfoestereologic.

INTRODUCCIÓN

Los pulmones son órganos diseñados para realizar una función ingeniosamente cardinal: el intercambio de gases entre el aire inspirado y la sangre¹. Debido a su función los pulmones se ven expuestos a diferentes padecimientos entre los cuales se encuentra el cáncer, una de las enfermedades más graves y con mayor incidencia en el ser humano, responsable de los mayores índices de mortalidad a escala mundial. Constituye la primera causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos y provoca más de un millón de muertes cada año en el mundo¹.

Por las limitaciones que origina esta enfermedad en el paciente, su familia y la sociedad, hacen de ella un serio problema de salud en países desarrollados y subdesarrollados; al cáncer de pulmón por estas condicionantes se le atribuye la categoría de "*Epidemia del siglo XX*"^{2,3}.

Investigaciones retrospectivas muestran que el 87% de los carcinomas pulmonares ocurren en los fumadores activos o aquellos que dejaron recientemente de fumar; describen una asociación estadística invariable entre la frecuencia de cáncer pulmonar y la cantidad de cigarros diarios, la tendencia a inhalar y la duración del hábito¹. Se comprueba, por tanto, que existe una correlación lineal entre la intensidad de exposición al humo del cigarro y la aparición de cambios epiteliales que empiezan con la metaplasia del epitelio escamoso y progresan a la displasia, el carcinoma in situ y el carcinoma invasivo¹.

El diagnóstico temprano del cáncer de pulmón es el principal condicionante para el éxito en su tratamiento, en estadios tempranos, alrededor del 20% de los casos, puede ser tratado mediante

resección quirúrgica con éxito de curación. Sin embargo, debido a su comportamiento y a la dificultad para su detección precoz, en la mayoría de los casos el diagnóstico se hace cuando existen metástasis, por lo que presenta una esperanza de vida de aproximadamente ocho meses⁴.

Dado que las principales decisiones terapéuticas en el carcinoma pulmonar se toman basadas en su clasificación, algunos autores defienden, con fines prácticos, la utilización de dos únicos términos diagnósticos, carcinoma de células no pequeñas (CCNP) y carcinoma de células pequeñas (CCP), lo que da una consistencia diagnóstica superior al 90% y permite establecer, en general, una orientación terapéutica concreta basada en la quimioterapia en el carcinoma de células pequeñas y en la resección quirúrgica en el carcinoma de células no pequeñas⁵⁻⁹.

Constituye un reto para la medicina actual lograr la detección en etapas iniciales; para ello se cuenta con tecnologías novedosas que permiten definir con precisión los individuos de riesgo, posibilitan el diagnóstico temprano y el tratamiento de los pacientes en las fases incipientes. Entre ellas, la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) tiene especial importancia, la cual proporciona un diagnóstico eficaz en breve periodo de tiempo^{10, 11}. Otra técnica sencilla es la morfometría y la estereología que permite confirmar si la interpretación realizada por el patólogo es certera y le ayuda a avalar su diagnóstico¹².

En los anales del uso de la morfometría y la estereología se describen varias técnicas hoy consideradas básicas, que con los avances de la tecnología en la microscopía y la computación, son instrumentos para innumerables investigaciones que se efectúan por medio de métodos de análisis semiautomático de imágenes y aumentan la velocidad, fidelidad, exactitud y reproducibilidad de los resultados¹².

En Cuba el cáncer de pulmón, por su frecuencia, se encuentra como la primera causa de muerte en ambos sexos. Por tal motivo existe el Programa de Detección Precoz del Cáncer por lo cual resulta importante el diagnóstico preciso de lesiones neoplásicas malignas y su clasificación adecuada, para elevar la calidad de vida de estos pacientes teniendo en cuenta la relación que existe entre el momento de diagnóstico, conducta a seguir y pronóstico^{13, 14}.

Por ello la autora principal, en su condición de residente de Anatomía Patológica en el Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin de Holguín, constató que no existen parámetros cuantitativos citológicos que diferencien los tipos de neoplasias epiteliales de pulmón. Por ello es del criterio que el uso de los sistemas de gradación morfoestereológicas en el diagnóstico del cáncer de pulmón permitiría establecer valores cuantitativos para diferenciar las distintas variedades citológicas, dicho estudio expresa la importancia teórico-práctica y metodológica de la

investigación y respalda la novedad del trabajo realizado. Para ello, se diseñó el objetivo de caracterizar clínica y morfoestereológicamente los tumores malignos epiteliales de pulmón diagnosticados por biopsia aspirativa con aguja fina.

MÉTODOS

Se realizó una investigación transversal cuyo universo proviene de la BAAF realizada a los pacientes atendidos en la Consulta de Oncología del Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin, desde enero de 2010 a diciembre de 2011.

La muestra estuvo constituida por 80 pacientes con diagnóstico de neoplasia pulmonar, se contó con 112 extendidos; como criterio de inclusión se definió aquellas láminas con celularidad suficiente, distribuidas homogéneamente en monocapa y con procesamiento adecuado para realizar estudios morfométricos y estereológicos.

De la historia clínica se obtuvieron las variables clínicas, que incluían sexo, edad y factores de riesgo relacionados con:

- antecedentes familiares de neoplasia pulmonar, fumador activo (consumo de más de 10 cigarrillos diarios) fumador pasivo (exposición al humo del cigarro en todos los ambientes) contaminación ambiental (residencia en lugares con industrias y minas) exposición a sustancias carcinogénicas (trabajadores de minas, automóviles, industrias textiles)

- síntomas de presentación
 1. asintomático (aquellos pacientes que no tenían síntomas y la sospecha diagnóstica fue por un hallazgo en un examen de rutina) síntomas generales (pérdida de peso, decaimiento, inapetencia, palidez cutáneo mucosa, fiebre)
 2. sistema respiratorio (tos, falta de aire, dolor torácico, expectoración sanguinolenta, dificultad para hablar)
 3. sistema osteomuscular (dolores óseos, dificultad para la marcha, calambres)
 4. sistema digestivo (ingestas, distensión abdominal, dolor abdominal, coloración amarilla de piel y mucosas)

5. sistema neurológico (cefalea, vómitos, convulsiones, toma del estado de conciencia)

El material obtenido de la lesión se extendió sobre un portaobjetos, se fijó en alcohol, se tiñó con hematoxilina y eosina, luego fue montado con cubreobjetos para realizar el diagnóstico. La valoración morfométrica y estereológica se realizó con entrenamiento previo del investigador. Se capturaron entre 10 y 15 imágenes de diferentes campos de cada lámina, se seleccionaron las 119 mejores y de ellas, el campo visual con características distintivas del tipo citológico que se diagnosticó con una cámara digital marca Kodak de 5 Mpx con un lente óptico de 10X acoplada a un microscopio Olympus con un lente objetivo de 40X y lente ocular de 10X para un aumento total de 400X. Las imágenes captadas fueron empleadas para realizar las mediciones de los siguientes parámetros: área, perímetro, circularidad, diámetro máximo, mínimo y volumen. Todas las imágenes conseguidas se descargaron en una computadora Samsung y se codificaron para su identificación.

Las citologías con diagnóstico de cáncer de pulmón se dividieron en grandes grupos¹⁵:

1. Carcinoma de células pequeñas (CCP): linfocítico, intermedio, combinado (con escamoso y adenocarcinoma)
2. Carcinoma de células no pequeñas (CCNP): carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, carcinoma sarcomatoideo

Entre los métodos teóricos empleados se utilizó el análisis documental que permitió actualizar la temática con carácter internacional y nacional. Además, el método de análisis-síntesis y el de abstracción-deducción para la interpretación de los resultados y arribar a conclusiones. El método empírico empleado se correspondió con la observación y determinación de las mediciones de los parámetros para el desarrollo de la morfometría y la estereología.

Los indicadores morfométricos se midieron con la aplicación en computación ImageJ del National Institutes of Health, USA, 2012. Para las mediciones se procedió a la calibración con un objetivo micrométrico de la Karl Zeiss.

El indicador pleomorfismo nuclear se midió utilizando la opción circularidad de la aplicación imagen. En este caso se contorneó el límite de cada núcleo captado en la imagen, comenzando de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo, en aquellas donde existía más de un núcleo. Los resultados que brinda esta opción incluyeron el área y el perímetro nuclear. Para calcular el volumen nuclear se utilizó la opción distancia lineal de la aplicación ImageJ y se midió el diámetro

nuclear en línea recta desde el límite a la izquierda del núcleo hasta el otro límite a la derecha, o de arriba abajo dependiendo de la longitud mayor del núcleo. Siempre se midió primero el diámetro máximo y luego el mínimo.

Estos resultados fueron válidos para calcular el indicador volumen nuclear empleando la fórmula de Palkovits para núcleos ovoides:

$$V = \pi/6 \cdot A \cdot B^2 \text{ Donde: A: diámetro máximo B: diámetro mínimo}$$

Las mediciones fueron promediadas en cada corte, con vistas a obtener el valor definitivo de cada tipo citológico. Los resultados fueron procesados con el editor estadístico profesional MyStat versión 12,0 del 2009, de la compañía SyStat. Se calculó la media, la desviación estándar como parte de la estadística descriptiva, y se calculó el análisis de varianza para comparar las diferencias entre los núcleos medidos en los diferentes tipos citológicos. El informe final se editó con el procesador de texto Microsoft Office Xp de la compañía Microsoft. Los resultados se muestran en tablas y figura.

RESULTADOS

En la distribución de los pacientes con diagnóstico de neoplasia pulmonar según edad, sexo y tipo citológico ([tabla I](#)), el grupo de edad más afectado fue de 60-79 años para el 56,3%, representado por 45 casos. En el grupo de 40-59 años tres pacientes eran menores de 50 años, con diagnóstico de adenocarcinoma. En cuanto al sexo se apreció que la neoplasia de pulmón fue más frecuente en el masculino con 53 pacientes (66,2%), mientras que en el sexo femenino se diagnosticaron 27 enfermos (33,8%). El carcinoma de células pequeñas fue el tipo citológico que predominó con 20 casos (25%), seguido del carcinoma indiferenciado de células grandes para el 22,5%.

Tabla I. Distribución de los pacientes con diagnóstico de neoplasia pulmonar según edad, sexo y tipo citológico

Edad		40-59	60-79	Total	
Células Pequeñas	M	n	6	3	9
	F	n	6	5	11
Adenocarcinoma	M	n	5	3	8
	F	n	0	0	0
Epidermoide	M	n	2	4	6
	F	n	1	2	3
Pobrementemente diferenciado	M	n	6	4	10
	F	n	0	0	0
Células grandes y pequeñas	M	n	0	0	0
	F	n	0	3	3
Indiferenciado de células pequeñas	M	n	0	8	8
	F	n	0	4	4
Indiferenciado de células grandes	M	n	7	5	12
	F	n	2	4	6
Total	M	n	26	27	53
		%	32,5	33,7	66,2
	F	n	9	18	27
		%	11,2	22,6	33,8

Fuente: historia clínica

En la distribución de los pacientes según los factores de riesgo que presentaban al momento del diagnóstico ([tabla II](#)), se apreció que el hábito de fumar fue el principal factor de riesgo informado, presente en 67% de los pacientes estudiados, seguido por los fumadores pasivos en el 19%.

Tabla II. Distribución de los pacientes con diagnóstico de neoplasia pulmonar según factores de riesgo y tipo citológico

Factores de riesgo		H. fumar	F. pasivo	F. Ambient	A. familiar	Total
Células Pequeñas	n	16	2	2	0	20
Adenocarcinoma	n	0	3	5	0	8
Epidermoide		9	0	0	0	9
Pobrementemente diferenciado	n	5	4	0	1	10
Células grandes y pequeñas	n	3	0	0	0	3
Indiferenciado de células pequeñas	n	9	1	1	1	12
Indiferenciado de células grandes	n	12	5	0	1	18
Total	n	54	15	8	3	80
	%	67	19	10	4	100

Fuente: historia clínica

En la distribución de los pacientes con neoplasia de pulmón según los síntomas de presentación ([fig. 1](#)), se evidenció que el aparato respiratorio mostró el 50% de los casos, con 40 pacientes, y fue el de mayor frecuencia, seguido por los síntomas generales para el 23%, con 18 pacientes. Es importante señalar que los pacientes asintomáticos no aportaron casos al momento del diagnóstico, por lo que no se reportaron casos cuyo diagnóstico se realizó como hallazgo en estudios de rutina.

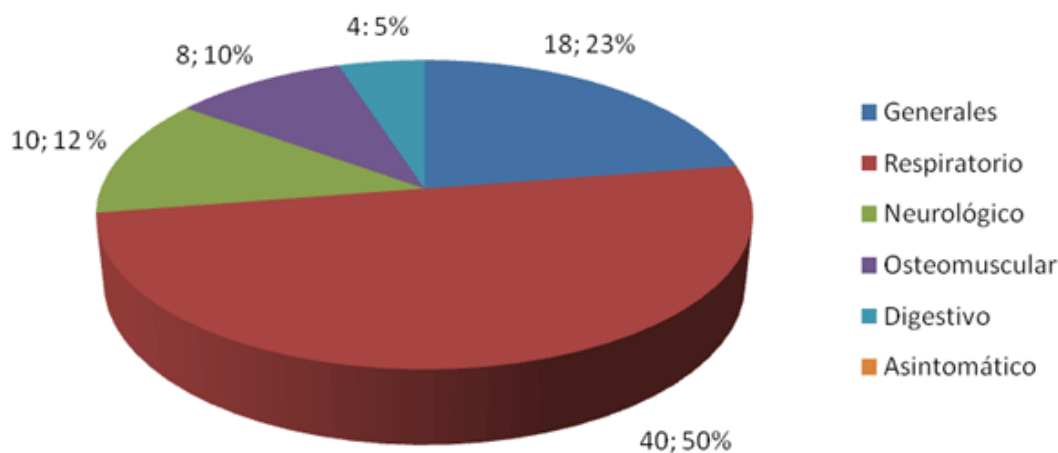


Fig. 1. Distribución de los pacientes con diagnóstico de neoplasia pulmonar según síntomas de presentación

El CCP presenta área, perímetro, circularidad y volumen menores con respecto al CCNP ([tabla III](#)).

El área mostró que la media aritmética y su desviación estándar en el CCNP fue de $29,49 \mu\text{m}^2 \pm 1,26 \mu\text{m}^2$ mayor que en el CCP, mientras que en cuanto al perímetro la media aritmética y su desviación estándar fueron $7,92 \mu\text{m} \pm 0,38 \mu\text{m}$ mayores en el CCNP que en el CCP. Estas diferencias se hacen menores al evaluar la circularidad, la media aritmética y su desviación estándar fueron $0,01 \pm 0,02$ en el CCNP mayores con respecto al CCP. Existió una diferencia en cuanto al volumen de $270,91 \mu\text{m}^3 \pm 175,8 \mu\text{m}^3$, al comparar el CCP y el CCNP, fueron mayores los valores en el CCNP.

Tabla III. Distribución del carcinoma de células pequeñas y no pequeñas según área, perímetro, circularidad y volumen

Grupo Citológico	Área		Perímetro		Circularidad		Volumen	
	Media aritmética	Desviación estándar	Media aritmética	Desviación estándar	Media aritmética	Desviación estándar	Media aritmética	Desviación estándar
CCP	29,07	1,25	20,49	0,51	0,87	0,02	219,74	9,44
CCNP	58,56	2,51	28,41	0,89	0,88	0,04	490,65	185,24

Fuente: Registro de datos del autor

Anova: Área F: 22,53 $p \leq 0,05$ Perímetro F: 26,79 $p \leq 0,05$ Circularidad F: 1,5 $p \leq 0,22$ Volumen F: 23,72 $p \leq 0,05$

DISCUSIÓN

Los autores son del criterio de que los resultados guardan relación con el predominio de la población masculina en la provincia, además de que el sexo masculino se expone con mayor frecuencia a los factores de riesgo considerados carcinógenos en la aparición de cambios epiteliales, que evolucionan con el tiempo a un carcinoma. Resultados similares son encontrados por Díaz Toledo y colaboradores en su investigación sobre el uso de la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón avanzado, así como, la realizada por Yanes Quesada^{16,17}.

En esta investigación se resaltó que el 67% de los pacientes eran fumadores y de ellos el 30% tuvieron diagnóstico de CCP, lo cual avaló el criterio de la relación directa entre el hábito de fumar y la aparición del CCP. Una investigación realizada encuentra que el 51,04% de los pacientes estudiados son fumadores, de los no fumadores se constata que muchos de ellos se exponen a esta sustancia en algún momento de su vida, así como, V. Fernández en Navarra encuentra que el 85% de los pacientes estudiados son fumadores^{8,15}.

En pacientes con diagnóstico de cáncer del pulmón se comprueba la influencia del hábito de fumar como principal factor de riesgo, lo cual avala el papel de dicho hábito en la aparición de la enfermedad¹⁹. En un reciente estudio en Holguín se encuentra, como principales factores de riesgo del cáncer pulmonar, el hábito de fumar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica²⁰.

Los autores son del criterio que los resultados obtenidos se deben a que el cáncer de pulmón suele ser silente durante la mayor parte de su curso clínico, sin embargo, en el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes están sintomáticos; en el resto, el diagnóstico se

sospecha por hallazgos radiológicos. Nuestra investigación no coincide con la realizada por Feliciano Álvarez quien describe dos casos que debutan con un cuadro de taponamiento cardiaco²¹, pero si con la de Yanes Quesada donde predominan los síntomas respiratorios ¹⁷.

Al aplicar el análisis de varianza simple se demuestra la diferencia significativa en el área de los núcleos tumorales a medida que el grado de displasia aumenta (F de Snedecor 22,53 para $p \leq 0,05$), en el caso del perímetro ocurre parecido (F de Snedecor 26,79 para $p \leq 0,05$) y el volumen nuclear se comporta de igual manera (F de Snedecor 23,72 para $p \leq 0,05$).

En esta investigación se demostró que el CCP presentó parámetros morfométricos y estereológicos menores respecto al CCNP, con diferencias significativas ($p \leq 0,05$) en cuanto al área, el perímetro y el volumen nuclear entre los grupos; el de mayores valores fue el CCNP. El comportamiento del volumen nuclear evidenció que su determinación cuantitativa constituye un elemento más a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial entre tipos citológicos en las ocasiones en que este se convierte en un dilema desde el punto de vista cualitativo para el patólogo.

CONCLUSIONES

La incidencia del cáncer de pulmón se asocia a las características epidemiológicas de la muestra estudiada. El carcinoma de células pequeñas predominó en los fumadores y los síntomas respiratorios constituyeron el principal motivo de consulta. Los indicadores morfoestereológicos estudiados son útiles para establecer diagnósticos más precisos entre los grupos citológicos. El volumen nuclear fue el indicador que mayor diferencia significativa mostró entre ambos grupos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kobzik L, Schoen FJ. Pulmón. En: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Patología estructural y funcional. 8^{va} ed. Nueva York: McGraw Hill Interamericana; 2010. 743- 811.
2. Cuba. Ministerio de salud Pública. Anuario estadístico de salud. La Habana: MINSAP; 2012 [citado 12 ago 2015]. Disponible en: files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf
3. Plá García A. Mortalidad adulta por tumores malignos en el municipio Jovellanos. 2009-2011. Rev Med Electrón. 2013 [citado 24 may 2016]; 35(4): 319-330. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242013000400002&lng=es

4. Varona Pérez P, Torres Barbie P, Elejalde Larinaga AR, Hernández Caballero EA, Neninger Vinageras E. Modelo para la prevención y manejo del cáncer de pulmón en Cuba, 2010. Rev Cubana Hig Epidemiol. 2012 [citado 22 mar 2016]; 50(1):37-47. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032012000100006&lng=es
5. Hidalgo Rodríguez MT, Rojas Alonso JL, Paneque Acosta CA, Ferrer Ballagas S, Tejeda Alvares I. Presentación atípica de neoplasia de pulmón. CCM. 2014 [citado 22 mar 2016]; 18(3): 536-543. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000300019&lng=es
6. García Mederos Y, Zamora Matamoros L, Sagaró del Campo N. Análisis estadístico implicative en la identificación de factores de riesgo en pacientes con cáncer de pulmón. MEDISAN. 2015 [citado 22 mar 2016]; 19(8): 947-957. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000800003&lng=es
7. Morales Sánchez L, Gassiot Nuño C, Neninger Vinageras E, Prior García A, Rodríguez Vázquez JC. Supervivencia de pacientes con carcinoma broncogénico en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" de 1997-2002. Rev Cubana Med. 2009 [citado 23 mar 2016]; 48(3):15-27. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232009000300002&lng=es
8. Sutedja G. New techniques for early detection of lung cancer. Eur Respir J. 2003 [citado 22 mar 2016]; 21(Supl 39):57-66. Disponible en: http://erj.ersjournals.com/content/erj/21/39_suppl/57s.full.pdf
9. Sosa Jiménez M, Reyes Soriano M, Delgado Moya R. La citología con aguja fina como medio diagnóstico en el cáncer de pulmón. Mediciego.2011 [citado 23 mar 2016]; 17(Supl1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol17_supl1_%202011/articulos/t-6.html
10. Gómez Torres FJ, Calle Cruz LF, Torres Olivera FJ. Correlación entre la valoración subjetiva de parámetros nucleares en la PAAF, del grado citológico y del grado histológico y la morfometría, en el carcinoma ductal infiltrante mamario. Rev Española Patol. 2009 [citado 23 mar 2016]; 42(1):25-30. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699885509701497>

11. Morera Salas M. Análisis comparativo de patrones geográficos de contaminación del aire e incidencia por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón. *Gestión*. 2006 [citado 23 mar 2016]; 14(2):37-42. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rcafss/v14n2/art4.pdf>
12. Plasencia Asorey P. Mortalidad por cáncer de pulmón en Cuba (Tesis). España: Universidad de Alcalá; 1999.
13. French ChA. Respiratory tract. En: Cibas ES, Ducatman BS. *Citology diagnostic principles and clinical correlatos*. 3^{ra} ed. Nueva York: McGraw Hill Interamericana; 2009.p.83- 103.
14. Martínez Fera F, Acosta Brooks SC, Cobián Caballero CO. Supervivencia libre de progresión de cáncer pulmonar de células no pequeñas en pacientes vacunados con CIMAvax-EGF. *MEDISAN*. [citado 23 mar 2016]; 19(12): 1485-1491. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Fernández V, Alonso JL, Munuera L, Moya JL, Lasa B, Suárez A, *et al*. Análisis de los casos de cáncer de pulmón diagnosticados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Navarra: enero de 2005 a septiembre de 2008. *An Sis San Navarra*. 2009 [citado 23 mar 2016]; 30(3): 353-362. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007005500004
16. Díaz Toledo M, Cayón Escobar I, Crespo Díaz TT, Fernández NL, Valladares CR. Quimioterapia en cáncer de pulmón avanzado en pacientes mayores de 60 años de edad del Hospital Benéfico-Jurídico (2008-2011). *Rev Habanera Cienc Méd*. 2014 [citado 22 mar 2016]; 13(2):227-237. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/259>
17. Yanes Quesada MA, Ayala Escobar M, Yanes Quesada M, Calderín Bouza R, Gutiérrez Rojas AR, León Alvares JL. Enfoque práctico en la asociación de la clínica con la variedad histológica en el cáncer del pulmón. *Rev Cubana Med*. 2015 [citado 22 mar 2016]; 54(4). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol54_4_15/med02415.htm
18. Martínez Batista O, Moreno Infante M. Panorámica de los ensayos clínicos en el cáncer de pulmón en la provincia Holguín. *CCM*. 2013 [citado 22 mar 2016]; 17(4). Disponible en: www.revcoemed.sld.cu/index.php/coemed/article/view/1596/42

19. Lima Guerra A, Gassiot Nuño C, Ramos Quevedo A, Rodríguez Vázquez JC, Cabanes Varona L, Morales Sánchez L, *et al.* Conducta diagnóstica y pronóstico en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas en estadios quirúrgicos. Rev Cubana Med. 2012 [citado 22 mar 2016]; 51(1):15-24. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000100003&lng=
20. Acosta Reynoso IM, Remón Rodríguez L, Segura Peña R, Ramírez Ramírez G, Carralero Rivas Á. Factores de riesgo en el cáncer de pulmón. CCM. 2016[citado 22 abr 2016]; 20(1): 42-55. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100005&lng=es
21. Álvarez VF, Arpa Gámez Á, Montero T, Tamayo Rodríguez M, Roldós Cuza E. Taponamiento cardiaco como forma de presentación del cáncer de pulmón. Rev Cubana Med Mil. 2012[citado 22 mar 2016]; 41(2): 195-200. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572012000200011&lng=es

Recibido: 23 de marzo de 2016

Aprobado: 24 de mayo de 2016

Dra. *Nersa Grass Hernández*. Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.

Correo electrónico: nersagrass@infomed.sld.cu