

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DEL CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS**

Jesús Daniel de la Rosa Santana<sup>1</sup>, Ele Rafael Arrate Castellanos<sup>2</sup>, Katsuyori Pérez Mola<sup>3</sup>, José Francisco Cancino Mesa<sup>4</sup>, Fidel Jesús Moreno Cubela<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de 5to año de medicina. Alumno Ayudante de Cardiología. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Celia Sánchez Manduley", Manzanillo, Cuba. [jesusdaniel97@nauta.cu](mailto:jesusdaniel97@nauta.cu)

<sup>2</sup>Estudiante de 6to año de medicina. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Facultad de Ciencias Médicas "Miguel Enriquez". Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Estudiante de 5to año de Medicina. Alumno Ayudante de Oftalmología. Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Guantánamo, Cuba.

<sup>4</sup>Estudiante de 4to año de Medicina. Alumno Ayudante de Medicina Interna. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Celia Sánchez Manduley", Manzanillo, Cuba.

<sup>5</sup>Estudiante de 2do año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Celia Sánchez Manduley", Manzanillo, Cuba.

### **Resumen:**

**Introducción:** el cáncer de pulmón es la principal causa neoplásica de muerte en el mundo y una de las enfermedades de origen respiratorio de mayor

mortalidad, el mismo constituye una proliferación desordenada e incontrolada de células con algún daño en su genoma.

**Objetivo:** describir con un enfoque clínico patológico al cáncer pulmonar de células no pequeñas

**Método:** se realizó una revisión bibliográfica utilizándose el nivel método de análisis-síntesis, inducción-deducción, donde se revisaron un total de 25 referencias bibliográficas de diferentes fuentes.

**Conclusiones:** la forma principal de presentación es la bronconeumonía, y se pueden manifestar síntomas como la tos, disnea, dolor torácico y síndromes como el de Pancoas y el de Horner. Los caracteres microscópicos determinan el subtipo de cáncer de células no pequeñas y que las características histológicas del tumor influyen en su comportamiento y en algunos casos en la aparición de síntomas específicos.

**Palabras clave:** Cáncer, cáncer de pulmón, células no pequeñas

## Introducción

Los pulmones son órganos diseñados para realizar una función ingeniosamente cardinal: el intercambio de gases entre el aire inspirado y la sangre. Debido a su función los pulmones se ven expuestos a diferentes padecimientos entre los cuales se encuentra el cáncer, el cual es una proliferación descontrolada y desorganizada de células del cuerpo, es una de las enfermedades más graves y con mayor incidencia en el ser humano, responsable de los mayores índices de mortalidad a escala mundial.<sup>1</sup>

El cáncer de pulmón (CP) es el conjunto de enfermedades resultantes del crecimiento maligno de células del tracto respiratorio, en particular del tejido pulmonar. Tiene dos grandes grupos histológico: el de células no pequeñas o no

microcítico y el de células pequeñas o microcítico, los cuales son la principal causa neoplásica de muerte en el mundo.<sup>2</sup>

Es la principal causa neoplásica de muerte en el mundo y una de las enfermedades de origen respiratorio de mayor mortalidad, 3 con una tasa de 1 274 por 100 000 habitantes, con predominio en hombres entre 55 y 65 años; en las mujeres está en un incremento notable, lo que hace que la mortalidad se duplique. Se diagnostica cada año unos 2 200 casos con tasas de 32, 6 y 12, 4 por 100 000 para hombres y mujeres al respecto, con elevada mortalidad durante el primer año después del diagnóstico.<sup>3</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud el cáncer de pulmón agrupa todos los tumores primitivos epiteliales malignos del pulmón excluyendo los tumores pleomórficos, sarcomatoide, carcinoide y los derivados de las glándulas salivares.

Supera la suma de las muertes por cáncer de colon, próstata y mama. En el momento del diagnóstico poco menos de la mitad de los pacientes tiene una enfermedad localmente avanzada, en la que las posibilidades de curación son escasas y la supervivencia a los cinco años es de apenas el 15%. El cáncer de pulmón persiste como un desafío para la medicina, porque a pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico y en los recursos terapéuticos, continúan siendo magros los resultados del tratamiento, evidenciados por las escasas curaciones en relación con la cantidad de enfermos asistidos.<sup>4,5</sup>

El cáncer de pulmón se clasifica en: carcinoma no microcelular y carcinoma de células pequeñas. Dentro del primer grupo se encuentra el epidermoide, el adenocarcinoma, el de células grandes y el mixto. El cáncer de células no pequeñas de pulmón representa la inmensa mayoría de los cánceres de pulmón diagnosticados anualmente y presenta enfermedad metastásica en alguna de sus formas evolutivas, con una supervivencia muy pobre.<sup>6,7</sup>

Según el Anuario Estadístico de Salud 2019, en nuestro país en el año el 2019 ocurrieron 25 035 defunciones por tumores malignos y más específicamente en la provincia de Holguín se produjeron un total de 2 168 muertes por tumores malignos.<sup>8</sup>

Durante la visita de los investigadores al Centro Oncológico territorial de Holguín se constató que el cáncer pulmonar de células no pequeñas es

actualmente el de mayor incidencia. El conocimiento de las características de esta enfermedad es básico por parte del oncólogo o del médico clínico y son de crucial importancia a la hora de realizar un diagnóstico diferencial o definir un tratamiento, por parte del estudiante de medicina como futuro profesional, el conocimiento integral de los aspectos esenciales relacionados con el padecimiento constituye una herramienta de utilidad para su formación.

Por tal motivo nos planteamos la siguiente interrogante, la cual constituye nuestro problema científico: ¿Cuáles son las características clinicopatológicas del carcinoma pulmonar de células no pequeñas?

Y con este trabajo pretendemos describir las características clínico-patológicas del carcinoma pulmonar de células no pequeñas.

## **Método**

Se realizó una revisión bibliográfica utilizándose el nivel método de análisis-síntesis, inducción-deducción, donde se revisaron un total de 25 referencias bibliográficas de diferentes fuentes como ScienceDirect y SciELO.

## **Desarrollo**

Los carcinomas pulmonares de células no-pequeñas se agrupan por razón de que su pronóstico y tratamiento son muy similares. Existen tres subtipos principales: el carcinoma de células escamosas de pulmón o epidermoide, los adenocarcinomas y el carcinoma pulmonar de células grandes. El cáncer de pulmón es más frecuente en los lóbulos superiores que en los inferiores y en el hemitórax derecho. Además, la localización en el segmento anterior del lóbulo superior derecho es la más frecuentemente descrita. A pesar de que pueden presentarse en cualquier lugar del pulmón, cada variante histológica suele tener peculiaridades.<sup>9</sup>

El carcinoma epidermoide es la variante más frecuente en nuestro medio, donde supone el 44% de los carcinomas en el varón y el 25% en la mujer, aunque está siendo superado por el adenocarcinoma algo que se hace evidente

en nuestra provincia donde los casos de adenocarcinoma superan en 9 a los de epidermoide. En el territorio holguinero el 3 % de los CP corresponden a carcinomas microcíticos y un 8.3% al carcinoma de célula grande e indiferenciada.<sup>10</sup>

El resto de los tipos histológicos aparece con una frecuencia muy baja. Aunque el tabaco es el principal factor de riesgo para desarrollar cualquier forma de CP, se ha asociado principalmente con el carcinoma epidermoide, seguido por el carcinoma microcítico y el adenocarcinoma.<sup>11</sup>

Cerca de un 21 % de todos los carcinomas de pulmón diagnosticados con biopsias en Holguín se corresponde con un carcinoma epidermoide. Las lesiones precursoras de los carcinomas epidermoides pueden preceder a la aparición del tumor invasivo en varios años. Entre los cambios más tempranos (y «leves») del epitelio respiratorio lesionado por el tabaquismo se encuentran la hiperplasia de las células caliciformes y la de las células basales (células de reserva), y la metaplasia escamosa. Otras alteraciones más ominosas son la aparición de displasia escamosa, que se caracteriza por la presencia de un epitelio escamoso alterado con pérdida de la polaridad nuclear, hiper cromasia nuclear, pleomorfismo y figuras mitóticas.<sup>12</sup>

A su vez, la displasia escamosa puede progresar en las fases de displasia leve, moderada y grave. El carcinoma in situ (CIS) es la fase que precede inmediatamente al carcinoma escamoso invasivo y, aparte de la ausencia de rotura de la membrana basal en el Carcinoma in situ, las características citológicas son similares a las del carcinoma desarrollado. Salvo que se trate, el CIS progresará, finalmente, hasta un cáncer invasivo.<sup>13</sup>

Tiene como rasgo característico la diferenciación escamosa, (el epitelio cilíndrico de los bronquios pierde sus cilios se transforma en escamoso, atípico, y es aquí donde se origina el carcinoma epidermoide) por lo que puede formar puentes intercelulares y queratina, puede adoptar la forma de perlas escamosas o células individuales con citoplasma denso eosinófilo. La mayoría surge de los bronquios principales, lobares o segmentarios, aunque esto es relativo, y más de un 53% de los carcinomas epidermoides se identifican en la

periferia. Además, pueden presentar un crecimiento endobronquial o invasivo y suele cavitarse .<sup>14</sup>

Teóricamente, tienden a ser localmente agresivos, mientras que su diseminación a distancia podría ser menos frecuente que en el adenocarcinoma. Otro rasgo distintivo del carcinoma epidermoide es su tendencia a extenderse in situ a lo largo de la mucosa bronquial, mientras que los otros tipos suelen crecer en la submucosa. Según el grado de diferenciación y la estructuración de sus células, el carcinoma epidermoide puede clasificarse en poco, moderado o bien diferenciado. Además, dentro del carcinoma epidermoide se pueden distinguir subtipos como: papilar, de células claras, de células pequeñas o basaloide.<sup>15</sup>

Los adenocarcinomas representan un 30.2% de todos los tipos de cáncer de pulmón con diagnóstico histológico en nuestro territorio en 2018. Por lo general se originan del tejido pulmonar periférico. La mayoría de los casos de adenocarcinoma de pulmón están asociados al hábito de fumar cigarrillos y en pacientes con enfermedades pulmonares previas. Sin embargo, entre aquellos que nunca han fumado, los adenocarcinomas son la forma más frecuente de cáncer de pulmón, estudios han identificado el gen GPC5 responsable de la aparición del cáncer en no fumadores la actividad de ese gen es un 50% menor en el adenocarcinoma.<sup>16</sup>

Los científicos que han hecho el descubrimiento consideran que la menor actividad de ese gen puede desencadenar un proceso canceroso en el pulmón en los no fumadores. El adenocarcinoma se caracteriza por tener una diferenciación glandular, poder producir mucina, localizarse habitualmente en la periferia del pulmón, donde provoca un engrosamiento focal de la pleura con retracción de la misma y presentarse de forma aislada o múltiple.<sup>17</sup>

Microscópicamente se caracteriza por estar constituido por células binucleadas que tienen mucina en el 80% de los casos. Las células por tanto producen moco, forman una sola hilera de células prismáticas con proliferación papilar, tubular o acinos y algunas veces glándulas completas. Se origina a partir de las células que forman las glándulas bronquiales. El adenocarcinoma bronquial es

el tumor asociado más frecuentemente a lesiones cicatriciales pulmonares, como la tuberculosis, aunque en la mayoría de los casos la cicatriz es una respuesta desmoplásica al tumor. Se pueden distinguir otros patrones de crecimiento como: endobronquial, difuso tipo neumónico, multifocal, pseudomesoteliomatoso o sobre fibrosis, siendo frecuente que aparezcan combinados, dando lugar al denominado adenocarcinoma mixto.<sup>18</sup>

Esta variedad supone cerca del 80% de los adenocarcinomas operados, y cuanto mayor sea el tumor mayor posibilidad habrá de encontrar patrones combinados. Dentro de otros patrones de presentación como el acinar, el papilar o el bronquiolo alveolar, merece especial atención este último. El patrón bronquiolo alveolar consiste en un crecimiento de las células tumorales que tapizan las estructuras alveolares, sin presencia de infiltración estromal, vascular ni pleural, denominado crecimiento lipídico. Puede desarrollar dos variantes: una no mucinosa, considerada una proliferación de las células de Clara o de los neumocitos tipo 2, y la variante mucinosa. Se ve con más frecuencia entre mujeres que nunca han fumado y generalmente muestra respuestas diferentes al tratamiento de un individuo al otro.<sup>19,20</sup>

La mayoría de los cánceres de pulmones tratados en el centro oncológico territorial de Holguín son detectados en fases avanzadas, de esta forma fueron diagnosticados un total de 249 pacientes en 2018, de ellos 37 se encontraban en las 2 primeras fases para el 15% y 212 en las fases 3 y 4 para el 85%.<sup>21</sup>

En los marcos de las características anteriormente expuestas es evidente que el crecimiento tumoral, velocidad y extensión de las neoplasias dependerá en gran medida del subtipo histológico lo cual es de gran utilidad a la hora de realizar un pronóstico. Usualmente la mucosa del epitelio respiratorio posee una renovación constante proporcionado por sus capas de células basales, la submucosa, de tejido conectivo es potencialmente renovable, esta última tiene mayor presencia de glándulas submucosas y vasos sanguíneos y linfáticos lo cual a criterio de los autores podrían justificar las características anteriores como la diseminación y ritmo de crecimiento.<sup>22</sup>

La organización histológica del sistema respiratorio al igual que otros sistemas garantiza la correcta realización de sus funciones, las alteraciones anteriormente descritas tienen un efecto nocivo sobre la conservación de la integridad funcional del sistema, trayendo como consecuencia la manifestación de diversos signos y síntomas producidos por el crecimiento local del tumor, la invasión o la obstrucción de estructuras adyacentes, el crecimiento en los ganglios regionales por diseminación linfática, el crecimiento en lugares distantes tras la diseminación hematológica, y los efectos remotos de los productos sintetizados por el tumor.<sup>23</sup> Sobre la base de las consideraciones anteriores es posible establecer una relación entre los subtipos histológicos cuyas características ya fueron expuestas y las diversas manifestaciones clínicas de esta enfermedad.<sup>24</sup>

La tos es el síntoma inicial más frecuente en el CP, ya que está presente en un 70-80% de los pacientes en el momento del diagnóstico, aunque puede reaparecer e intensificarse en la fase avanzada de la enfermedad. Es un síntoma muy inespecífico, ya que se observa en más del 90% de los fumadores y de los pacientes con EPOC. Sin embargo, un cambio de las características de la tos como la aparición de esputos hemoptoicos, fiebre y sibilancias puede hacernos sospechar la presencia de un cáncer bronquial.<sup>25</sup>

La tos está ocasionada por el crecimiento endoluminal del tumor en la mucosa bronquial o por la compresión por afectación ganglionar, aunque puede deberse a otras causas. Este crecimiento del tumor en la luz bronquial puede dar lugar a una neumonitis obstructiva, estridor, necrosis y hemorragia. La tos puede ser seca o productiva. Una posible manifestación del carcinoma bronquiolo alveolar es cuando la tos se acompaña de expectoración abundante con secreción mucosa.<sup>26</sup>

La expectoración es frecuente, al principio mucosa para luego hacerse purulenta y llegar a ser fétida si el tumor se ulcera. Hay sibilancias y disnea en el 60 % de los casos a consecuencia de la obstrucción de algún bronquio grueso que originará un estertor sibilante fijo en una zona pulmonar. Los



tumores periféricos se manifiestan por lo general por invasión de estructuras adyacentes hasta en el 70% de los casos según la literatura consultada. Las pleuras son las afectadas con mayor frecuencia lo que provoca dolor torácico inspiratorio.<sup>5,6,7</sup>

Clásicamente se describen otras formas clínicas de presentación del cáncer de pulmón de células no pequeñas, así se conocen entre otras: bronconeumonía crónica, pleural, mediastinal, artropática, atelectásica, ganglionar periférica y ósea. Cuando los tumores se localizan en el vértice pulmonar se presenta un síndrome simpático que puede traducirse primero por irritación del ganglio estelar y después por la destrucción de este, lo cual ocasiona síndromes como el Claude Bernard Horner. Otras veces evoluciona con lentitud y afecta al octavo nervio cervical y primer y segundo torácicos y el dolor se irradia al brazo por su borde cubital, esto se conoce como síndrome de Pancoast-Tobías.<sup>17</sup>

El síndrome de Pancoast o del tumor del sulcus superior se produce por la presencia de un carcinoma, habitualmente epidermoide, de la zona posterior del extremo apical del lóbulo superior o ápex, muy cerca del plexo braquial, ocasionando infiltración del octavo nervio cervical, primer y segundo nervio torácico y del ganglio estrellado.<sup>18,19</sup>

Todo esto causa dolor en hombro, cambio en la temperatura cutánea, atrofia muscular en el hombro y en el territorio inervado por la raíz nerviosa, y síndrome de Horner. En ocasiones, el tumor afecta a la pared torácica y destruye la primera y segunda costilla, lo que aumenta el dolor o afecta al cuerpo vertebral. En la mayoría de casos, es una manifestación tardía del tumor y sólo es una forma de presentación en el 4% de los pacientes.<sup>7</sup>

Cuando existe fiebre puede ser consecuencia de una neumonitis obstructiva por obstrucción bronquial. De hecho, si un fumador tiene neumonías de repetición es necesaria la realización de pruebas para descartar un CP. También puede haber fiebre si existe un absceso pulmonar como consecuencia de necrosis central en el tumor, lo que es más típico de los carcinomas epidermoides. Los abscesos suelen asociarse con la presencia de hemoptisis,

expectoración purulenta y en los cultivos suelen crecer gérmenes anaerobios.

10

El síndrome de Vena cava superior (SVCS) Se produce por obstrucción parcial o completa de la vena cava en su trayecto hacia la aurícula por compresión ganglionar o tumoral, invasión directa del tumor y, ocasionalmente, trombosis intraluminal. En el 90 % de casos, el SVCS se debe a tumores intratorácicos, sobre todo el CP y en un 26% de los casos se debe a epidermoides. La disnea es el síntoma más frecuente, está presente en un 60 % de pacientes, y suele aumentar en decúbito.<sup>11</sup>

Los síndromes esqueléticos y del tejido conectivo son las acropaquias en 30% de los casos y la osteoartropatía pulmonar hipertrófica en 1 a 10% de los casos (normalmente adenocarcinomas) que se caracteriza por la tríada de acropaquia (crecimiento y engrosamiento anormal de los dedos), dolor articular y periostosis de los huesos largos distales de las extremidades.<sup>13</sup>

La afectación directa del nervio frénico por el CP, generalmente de localización central, produce una parálisis diafragmática ipsilateral. Esta complicación se sospecha radiológicamente cuando existe una elevación de un hemidiafragma. Por radioscopia se observará movimiento paradójico del diafragma con la respiración normal o la inspiración, lo que puede contribuir en algunos pacientes al aumento de la disnea, mientras que en otros no causa síntomas y constituye un hallazgo radiográfico.<sup>9</sup>

Las manifestaciones clínicas del CP pueden depender de diversos aspectos como el subtipo histológico, la localización en el pulmón (crecimiento central o periférico), la diseminación locorregional, las metástasis a distancia o ser el resultado de una combinación de estos mecanismos.<sup>18</sup>

La diseminación metastásica del CP puede producirse, sobre todo, por vía hematógena, aunque también puede ser por vía linfática o, más raramente, interalveolar. Casi un 50% de los pacientes con CP van a tener enfermedad diseminada al diagnóstico, y un tercio de ellos tendrá clínica asociada a las metástasis. Las metástasis del CP pueden asentar en cualquier punto del organismo, si bien los lugares más frecuentes son: pulmón, suprarrenales,

hígado, huesos y sistema nervioso central (SNC) .Como es lógico, la incidencia de metástasis dependerá de si los datos son obtenidos de series clínicas o necrópsicas, donde la frecuencia puede ser superior.<sup>20</sup>

Además de la afectación ganglionar mediastínica, las adenopatías supraclaviculares pueden verse involucradas en el 20% de CP durante el curso de la enfermedad. Otros grupos ganglionares donde pueden asentar metástasis son los cervicales, axilares o abdominales.<sup>23,24</sup>

El compromiso hepático por CP puede estar presente en un 30% de pacientes e implica un pésimo pronóstico. La clínica desarrollada dependerá del grado de afectación del hígado, y puede ir desde ser inespecífica, cursar con dolor en hipocondrio derecho, astenia, anorexia o pérdida de peso, hasta una insuficiencia hepática en fases avanzadas de la evolución de la enfermedad.<sup>26</sup>

### **Conclusiones:**

Las manifestaciones clínicas del Cáncer de Pulmón pueden depender de diversos aspectos como el subtipo histológico, la localización en el pulmón (crecimiento central o periférico), la diseminación locorregional, las metástasis a distancia o ser el resultado de una combinación de estos mecanismos. La forma principal de presentación es la bronconeumonía, y se pueden manifestar síntomas como la tos, disnea, dolor torácico y síndromes como el de Pancoas y el de Horner. Los caracteres microscópicos determinan el subtipo de cáncer de células no pequeñas entre los que tenemos al adenocarcinoma, el epidermoide y el de células grandes.

Las características histológicas del tumor influyen en su comportamiento y en algunos casos en la aparición de síntomas específicos.

### **Referencias Bibliográficas:**

1. Rodríguez L, Otero W, Grosso F. Cáncer metastásicos con primario desconocido. Una revisión. Rev Colomb Gastroenterol [Internet]. 2018 [citado 26 Jun 2020]; 33(2):[aprox.10p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v33n2/0120-9957-rcg-33-02-00134.pdf>

2. Hernández Suárez N, Dopico Ravelo D, Sandrino Sánchez M, Morera Rojas BP, Díaz Hernández M. Caracterización clínica epidemiológica del cáncer de pulmón en pacientes atendidos de 2016 a 2017. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [citado 26 Jun 2020]; 24(1):[aprox.7p.]. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4056>
3. Pérez Escobar MM, García Rodríguez ME, Armas Moredo K, Álvarez Montané I, Oliva Díaz JA, Pérez Escobar E. Cáncer de pulmón de células no pequeñas: presentación de caso. Rev. Arch Med Camagüey [Internet]. 2017 [citado 26 Jun 2020]; 21(2):[aprox.5p.]. Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/4798>
4. Cheng TY, Cramb SM, Baade PD, Youlten DR, Nwogu C, Reid ME. Epidemiología internacional del cáncer de pulmón: últimas tendencias, disparidades y características tumorales. J Thorac Oncol [Internet]. 2016 [citado 26 Jun 2020]; 11(10):[aprox. 30 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5512876/>
5. Barrionuevo Cornejo C, Dueñas Hanco D. Clasificación actual del carcinoma de pulmón. Consideraciones histológicas, inmunofenotípicas, moleculares y clínicas. Horiz Med [Internet]. 2019 [citado 26 Jun 2020]; 19(4):[aprox.9p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v19n4/a11v19n4.pdf>
6. Amorín Kajatt E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2013 [citado 26 Jun 2020]; 30(1):[aprox.7p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v30n1/a17v30n1>
7. Grass Hernández NM, Díaz Rojas PA, Márquez Rubio A, Zaldívar Acosta Y. Caracterización clínica y morfoestereológica de tumores malignos epiteliales de pulmón diagnosticados por biopsia aspirativa con aguja fina. CCM [Internet]. 2016 [citado 26 Jun 2020]; 20(3):[aprox.13p.]. Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2442>
8. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadística de salud. Anuario Estadístico de Salud 2019. [Internet]. 2020 [citado 23 Nov 2017]. [aprox. 193 p.]. Disponible en:

<http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>

9. Pérez-Moreno MA, Cotrina-Luque J, Galván-Banqueri M, Flores-Moreno S, Bautista-Paloma FJ, Calleja-Hernández MA. Efectividad y seguridad del pemetrexed en el cáncer de pulmón no microcítico en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Farm Hosp [Internet]. 2016 [citado 26 Jun 2020]; 40(6):[aprox. 20p.]. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-63432016000600002&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432016000600002&lng=es&nrm=iso&tlng=en)
10. Pefaur DR. Imaginología Actual DEL Cáncer Pulmonar. Rev. Med. Clin. Condes [Internet]. 2013 [citado 26 Jun 2020]; 24(1):[aprox.9p.]. Disponible en:  
[https://www.clinicalascondes.cl/Dev\\_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2013/1%20enero/6-Dr.Pefaur.pdf](https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2013/1%20enero/6-Dr.Pefaur.pdf)
11. Kanyilmaz G, Benli Yavuz B, Aktan M, Sahin O. Importancia pronóstica de la captación de 18 F-Fluorodeoxiglucosa mediante tomografía de emisión de positrones para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio III tratado con quimio-radioterapia definitiva. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol [Internet]. 2020 [citado 26 Jun 2020]; 39(1):[aprox.6p.]. Disponible en:  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2253654X19300599?token=A06C5C1FB7C8E4834D2CA92A1743E6B918FF489E9324E4CBB630783A1452746934BD611C29F8275096753363459387E0>
12. Manzo A, Montanino A, Carillio G, Costanzo R, Sandomenico C, Normanno N, et al. [Inhibidores de la angiogénesis en CPCNP]. Int J Mol Sci [Internet]. 2017 [citado 26 Jun 2020]; 18(10):[aprox. 17p.]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5666703/pdf/ijms-18-02021.pdf>
13. Orellana Meneses GA, Carpio Muñoz EL, Otero Echemendía Y, Domínguez Nieto J, Lorenzo Rubio JL. Características clínicas de pacientes con cáncer primario de pulmón en la provincia Sancti Spíritus. Cuba. Gaceta Médica Espirituana [Internet]. 2011 [citado 26 Jun 2020]; 13(3):[aprox.11p.]. Disponible en:

<https://pdfs.semanticscholar.org/3444/42cf873b2f697ea78495820f903cb8bafa00.pdf>

14. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. [Epidemiología del cáncer de pulmón: desafíos contemporáneos y futuros en todo el mundo]. Ann Transl Med [Internet]. 2016 [citado 26 Jun 2020]; 4(8):[aprox. 25 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860480/>
15. Palma I, Quadrelli S, Lamot S, Hernández M, Lyons G, Venditi J. Cáncer de pulmón en no fumadores. Rev Am Med Res [Internet]. 2010 [citado 26 Jun 2020]; 10(3):[aprox.10p.]. Disponible en: [http://www.ramr.org/articulos/volumen\\_10\\_numero\\_3/articulos\\_especiales/articulo\\_especial\\_cancer\\_pulmon\\_en\\_no\\_fumadores.pdf](http://www.ramr.org/articulos/volumen_10_numero_3/articulos_especiales/articulo_especial_cancer_pulmon_en_no_fumadores.pdf)
16. Martínez Feria F, Matos Pineda LE, Acosta Brooks SC, Cobián Caballero CO. Características clínicas y evolutivas de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas. MEDISAN [Internet]. 2016 [citado 26 Jun 2020]; 20(1):[aprox.6p.]. Disponible en: <http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/644>
17. Cos Escuín JS de. Nueva inmunoterapia y cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol [Internet]. 2017 [citado 26 Jun 2020]; 53(12):[aprox.5p.]. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289617302259>
18. Chiappori AA, Otterson GA, Dowlati A, Traynor AM, Horn L, Owonikoko TK, et al. [Un estudio aleatorizado de fase II de Linsitinib (OSI-906) frente a Topotecán en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas recurrente]. Oncologist [Internet]. 2016 [citado 26 Jun 2020]; 21(10):[aprox. 7p.]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5061534/pdf/theoncologist\\_16\\_220CTR.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5061534/pdf/theoncologist_16_220CTR.pdf)
19. 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 de

- Medicina [Internet]. 2015 [citado 26 Jun 2020]; 54(4):[aprox.7p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v54n4/med02415.pdf>
- 20.Varela P, Pio L, Brandigi E, Paraboschi I, Khen-Dunlop N, Hervieux E, et al. Tracheal and bronchial tumors. J Thorac Dis [Internet]. 2016 [citado 26 Jun 2020]; 8(12):[aprox.5p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5227203/pdf/jtd-08-12-3781.pdf>
- 21.Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Wu Yi-Long, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. Lancet [Internet]. 2017 [citado 26 Jun 2020]; 369:[aprox.12p.]. Disponible en: [https://iris.unito.it/retrieve/handle/2318/1623632/445761/Lung%20cancer\\_%20current%20therapies%20and%20new%20targeted%20treatments.pdf](https://iris.unito.it/retrieve/handle/2318/1623632/445761/Lung%20cancer_%20current%20therapies%20and%20new%20targeted%20treatments.pdf)
- 22.Mascaux C, Tomasini P, Greillier L, Barlesi F. Personalised medicine for nonsmall cell lung cancer. Eur Respir Rev [Internet]. 2017 [citado 26 Jun 2020]; 26:[aprox.12p.]. Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/errev/26/146/170066.full.pdf>
- 23.Fernández-Rodríguez L, Linares-Beltrán A, Torres-Sánchez I. Cavitación de adenocarcinoma de pulmón como respuesta al tratamiento con bevacizumab. Arch Bronconeumol [Internet]. 2016 [citado 26 Jun 2020]; 52(10):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/en-cavitacion-adenocarcinoma-pulmon-como-respuesta-articulo-S0300289615003555>
- 24.Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: Remon J; 2019 [citado 26 Jun 2020]. Cáncer de pulmón. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?showall=1>
- 25.Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Cáncer de pulmón. Epidemiología y tratamiento farmacológico. Bibliomed [Internet]. 2018 [citado 26 Jun 2020]; 25(8):[aprox.14 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2018/08/bibliomed-agosto-2018.pdf>
- 26.Palacio Nebreda MM, de Miguel-Diez J, Villegas Fernández FR, Segura Frago A, Rodríguez Calderón JL, Martínez Hernández D. Tendencias en la incidencia

de hospitalizaciones por cáncer de pulmón en España entre 2001 y 2011. Arch Bronconeumol [Internet]. 2016 [citado 26 Jun 2020]; 52(8):[aprox. 30 p.]. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/en-tendencias-incidencia-hospitalizaciones-por-cancer-articulo-S0300289616000843>