
Cambios en la Tendencia Histológica del Cáncer Pulmonar



Rev Guatem Cir Vol. 28 (1) - 2022

Servio Tulio Torres Rodríguez¹, Danilo Herrera Cruz², Antonio Ferriño Ventura⁴, Luis Alejandro López Yepes³, Sergio Villeda Castañeda⁵, Elka Lainfiesta Moncada⁶, Hugo González Estrada⁷.

¹Cirujano de Tórax, ²Cirujano General, ^{3,4}Neumólogos, ⁵Cirujanos General, ⁶Anestesióloga, ⁷Médico General. Todos del Hospital San Vicente, Guatemala. Autor correspondiente: Servio Tulio Torres Rodríguez, 6 avenida 7-66 Zona 10. email: stuliotr@gmail.com teléfono: 53068216

RESUMEN

El cáncer pulmonar se establece como la segunda causa de muerte en países desarrollados y en algunos en vías de desarrollo. Su diagnóstico es tardío, sus opciones de resección y su curación aun con terapias adyuvantes son limitadas, lo que incide en la pobre supervivencia a 5 años, es por ello que se necesitan mayores esfuerzos para combatir el hábito del tabaco, principal agente etiológico. **Material y Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo transversal en pacientes adultos atendidos de 01 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2021, ingresados al servicio de cirugía del Hospital San Vicente de Guatemala, con diagnósticos de cáncer pulmonar, masa pulmonar, derrame pleural o nódulo pulmonar solitario. **Resultados:** Se atendieron 202 pacientes con diagnósticos presuntivos de cáncer pulmonar, no encontrando diferencias significativas en relación al sexo. La edad mayormente afectada se estableció entre los 50 y 70 años. Prevalcieron los estadios IIIA, IIIB y IV basados en los hallazgos clínicos, tomográficos y transoperatorios y solo al 10% se le sometió a una cirugía de resección pulmonar mayor. Los cánceres de células no pequeñas NSCLC fueron reportados en el 68.7% y el adenocarcinoma fue la variedad más frecuente con el 54.95% sobre el 7.29% del epidermoide. La mortalidad a los treinta días se estableció en 2.97%. **Conclusión:** El adenocarcinoma pulmonar ocupa el primer lugar en la incidencia de los cánceres pulmonares, desplazando así al carcinoma epidermoide popularizado desde la mitad del siglo pasado. Esta tendencia en el cambio histológico está firmemente asociado a las modificaciones en los hábitos del fumar.

Palabras claves: Cáncer, pulmón, estadiaje, histología.

ABSTRACT

Changes in Lung Cancer's Histological Trend

Lung cancer is established as the second cause of death in developed countries and in some developing ones. Its diagnosis is late, its resection options and its cure even with adjuvant therapies are limited, which affects the poor survival at 5 years, which is why greater efforts are needed to combat the tobacco habit, the main etiological agent. **Material and Methods:** This is a cross-sectional descriptive study in adult patients treated from January 1, 2011 to December 31, 2021, admitted to the surgery service of the Hospital San Vicente de Guatemala, with diagnoses of lung cancer, lung mass, effusion pleural or solitary pulmonary nodule. **Results:** 202 patients with presumptive diagnoses of lung cancer were treated, finding no significant differences in relation to sex and the most affected age was established between 50 and 70 years. Stages IIIA, IIIB, and IV prevailed based on clinical, tomographic, and intraoperative findings, and only 10% underwent major lung resection surgery. NSCLC non-small cell cancers were reported in 68.7% and adenocarcinoma was the most frequent variety with 54.95% over 7.29% of epidermoid. Thirty-day mortality was established at 2.97%. **Conclusion:** Pulmonary adenocarcinoma occupies the first place in the incidence of lung cancers, thus displacing squamous cell carcinoma popularized since the middle of the last century. This trend in histological change is strongly associated with changes in smoking habits.

Keywords: Cancer, lung, staging, histology.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón ocupa los primeros lugares de las estadísticas de morbi-mortalidad de neoplasias que nos afectan como ser humano. En los países desarrollados es el cáncer de mayor mortalidad en varones, mientras que en mujeres es el cuarto más frecuente y el segundo en términos de mortalidad¹. Depende de muchos factores, donde la sombra del tabaco se proyecta como un detonante de las mutaciones y degeneración de las células pulmonares. El

hábito del tabaco, muy difundido y enarbolado como signo de elegancia en las últimas cinco décadas del siglo XX, estableció su relación estrecha entre fumadores y cáncer epidermoide en la cual el 90% de los pacientes con cáncer tenían un antecedente de fumado. El objetivo del estudio es presentar el comportamiento del cáncer pulmonar en un hospital de referencia nacional de patología pulmonar, conocer el estado en que consulta el paciente y cuál es la variedad histológica más frecuente, así como, su tendencia a través de los años.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio descriptivo transversal. Se recopiló información por medio de una hoja de recolección de datos diseñada para el estudio en Excel de los expedientes de pacientes adultos atendidos de 01 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2021 e ingresados al servicio de cirugía del Hospital San Vicente de Guatemala, con diagnósticos de cáncer pulmonar, masa pulmonar, derrame pleural o nódulo pulmonar solitario. Se investigaron variables de edad, sexo, diagnóstico de ingreso, estudios de imagen, procedimientos quirúrgicos diagnósticos y terapéuticos, mortalidad a los treinta días y reporte histopatológico por patólogo experimentado. Para el análisis estadístico, los resultados se expresan en medias \pm desviación estándar y en porcentajes. Se contó con la aprobación del comité de Ética del hospital

RESULTADOS

De enero del 2010 a diciembre del 2021, se atendieron 202 pacientes en el Hospital San Vicente con diagnósticos presuntivos de cáncer pulmonar, de los cuales 108 (53.46%) corresponden al sexo masculino y 94 (46.54%) al sexo femenino. La edad promedio fue de 55.15 años para ambos sexos, con desviación estándar de \pm 15.81 no mostrando diferencias entre ellos, 55.34 (rango 16-89) vs 55.21 (rango 16-89). La edad, en el 78.71% de los pacientes se estableció entre la cuarta y octava década de la vida. (Tabla 1)

TABLA 1. Generalidades

Variable				Número	Porcentaje
Edad, años*				55.15 (15.81)	
Sexo					
Masculino				108	53.46%
Femenino				94	46.53%
Rangos de Edad	Masculino	Femenino	Total		
10 a 20	2	1	3		
21 a 30	9	6	15		
31 a 40	10	11	21		
41 a 50	11	18	29	} 78.71%	
51 a 60	22	29	51		
61 a 70	31	18	49		
71 a 80	21	9	30		
81 a 90	2	2	4		

*promedio (desviación estándar)

La indicación quirúrgica se basó en el diagnóstico preoperatorio de masa pulmonar en 111 pacientes (54.95%), derrame pleural en 22 (10.89%), masa mediastinal en 20 (9.90%), nódulos pulmonares en 11 (5.44%), cáncer de pulmón en 9 (4.45%), patrones intersticiales difusos en 8 (3.96%) y otros diagnósticos en 21 (10.39%). A la totalidad de los pacientes se les realizó radiografía y tomografía de tórax evidenciando la presencia de nódulos, masas, derrame pleural, ensanchamientos mediastinales y adenopatías en la ventana mediastinal. La broncoscopia se efectuó en 158 pacientes (78.21%) y a 44 se le practicó una punción transtorácica no guiada por ultrasonido o tomografía, únicamente tomando como criterios el tamaño de la masa y su ubicación en proximidad a la pared. (Tabla 2).

Los estadios según la estadificación TNM, como IIIA, IIIB y IV ocuparon el 88.69% de los casos (149 pacientes) y se documentó una mortalidad a los treinta días del 2.97%. Los procedimientos quirúrgicos tanto diagnósticos como terapéuticos realizados fueron la biopsia pulmonar abierta por mini-toracotomía, la punción transtorácica y la toracotomía exploratoria en 44 cada uno (21.78%), las videotoroscopías en 24 (11.88%), las resecciones pulmonares como las segmentectomías, lobectomías, bilobectomía y neumonectomías en 20 (9.90%). Se realizaron procedimientos adicionales como resecciones de masa de pared, toracentesis, biopsia pleural entre otros en 12 pacientes (5.94%). (Tablas 3 y 4)

TABLA 2. Diagnósticos Ingreso y Procedimientos Diagnósticos

Diagnóstico	Masculino	Femenino	Total	
	Número	Número	Número	Porcentaje
Masa Pulmonar	63	48	111	54.95%
Derrame Pleural	12	10	22	10.89%
Masa Mediastinal	12	8	20	9.90%
Nódulos Pulmonares	3	8	11	5.44%
Cáncer de Pulmón	3	6	9	4.45%
Patrón Intersticial	2	6	8	3.96%
Otros Diagnósticos	13	8	21	10.39%
Procedimiento diagnóstico			Número	Porcentaje
Rx Tórax			202	100.00%
Tomografía de Tórax			202	100.00%
Broncoscopia			158	78.21%
Punción Transtorácica			44	21.78%

TABLA 3. Estadíaje y mortalidad a treinta días

Estadío	Número	Porcentaje	Mortalidad a 30 días	
I A	2	1.19%		
I B	3	1.78%		
II A	6	3.57%		
II B	8	4.76%	1	
III A	18	10.71%	1	
III B	38	22.61%		
IV	93	55.35%	3	
TODOS	168	100.00%	5	2.97%

TABLA 4. Procedimientos Quirúrgicos

Procedimientos Quirúrgicos				
Biopsia Pulmonar	22	22	44	21.78%
Punción Transtorácica	30	14	44	21.78%
Toracotomía Explora	18	25	43	21.28%
Videotoracoscopia	13	11	24	11.88%
Resecciones Mayores*	9	11	20	9.90%
Decorticación	6	9	15	7.42%
Otros Procedimientos	10	2	12	5.94%

→ Segmentectomía **4**
 Lobectomía **11**
 Bilobectomía **1**
 Neumonectomía **4**

TABLA 5. Histología

Tipos Histológicos	Hombres	Mujeres	Total	Valor	%	Tipo # / %
Carcinoma Epidermoide	11	5	16	16	7.92%	Epidermoide
						16 (7.29%)
Adenocarcinoma	60	51	111	111	54.95%	} Adenocarcinoma 111 (54.95%)
Indiferenciado	36	28	64			
Bronquioloalveolar	2	1	3			
Adenocarcinoma Acinar	2	0	2			
Adenocarcinoma Mucinoso	1	1	2			
Adeno. de Células Redondas	0	1	1			
Adenocarcinoma Metastásico	13	19	32		(15.84%)	
*Adenocarcinoma de Células Claras	6	1	7			
Carcinoma de Células Grandes	3	7	10	10	4.95%	C. Grandes
						10 (4.95%)
Tumores Neuroendócrino	9	5	14	14	6.93%	SCLC
						14 (6.93%)
Carcinoma de Células Pequeñas	4	1	5		2.47%	
Carcinoma Neuroendócrino	5	3	8			
Tumor Carcinoide	0	1	1			
Carcinoma Sarcomatoide	5	5	10	10	4.96%	Sarcomatoide
						10 (4.95%)
Sarcoma	3	4	7			
Tumor Fusocelular	2	1	3			
Tumores Varios	20	21	41	41	20.29%	Varios
Linfoma	6	11	17			41 (20.29%)
Hamartoma	0	3	3			
Pseudotumor Inflamatorio	2	0	2			
Coriocarcinoma	1	0	1			
Hemangioendotelioma	0	1	1			
Mesotelioma	1	0	1			
Tumor neurogénico	0	1	1			
Otros	10	5	15			Total
TOTAL	108	94	202	202	100%	202 (100%)

De los tipos histológicos, el cáncer de células no pequeñas NSCLC (siglas en inglés) se contabilizó en 137 pacientes (68.6%) de los cuales, el 7.29% correspondió a la variedad epidermoide, el 54.95% adenocarcinomas y el 4.95% células grandes. El cáncer de células pequeñas SCLC (siglas en inglés) se observó en 14 (6.93%). Los carcinomas sarcomatoides en 10 (4.95%). Tumores varios, linfomas, hamartomas, pseudotumor inflamatorios, etc., en 41 (20.29%). Es importante resaltar que, del total de 202 pacientes (excluyendo los 41 tumores varios), en 161 se confirmó el diagnóstico histológico de cancer pulmonar en sus diferentes variedades y en 22 pacientes (13.66%) la edad se estableció entre 21 y 40 años. (Tabla 5)

DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón tiene una distribución mundial y afecta primordialmente a personas de edad avanzada, estableciéndose picos máximos de edad entre los cincuenta y setenta años en este estudio y la proporción de hombres/mujeres que la padecen fue casi igual, siguiendo esa predisposición que, en los últimos años se ha registrado en todo el mundo una tendencia a la igualación de ambos sexos².

En nuestro medio el hábito del tabaco es más frecuente en los hombres, pero el humo de leña expone más a las mujeres en la etiología del cancer. La participación del tabaco como factor etiológico en el cáncer de pulmón del tipo NSCLC es indiscutible, ya que el humo de tabaco contiene más de 300 químicos y 40 de ellos son potentes carcinógenos³.

Son tumores silenciosos y su crecimiento generalmente no se detecta en estadios tempranos por lo que, cuando consultan lo hacen en la mayoría de los casos por la presencia de una masa pulmonar, derrame

pleural, ensanchamientos mediastinales o nódulos pulmonares. Clínicamente se presentan con enfermedad localmente avanzado o con metástasis al momento de diagnóstico y la resección quirúrgica del tumor puede no ser una opción⁴. En el diagnóstico por imágenes solicitamos a la totalidad de pacientes una radiografía y tomografía de tórax, lo que nos permitió la ubicación de la lesión, el tamaño, sus relaciones con estructuras adyacentes, el involucramiento ganglionar mediastinal, la presencia o no de derrame pleural que junto a los criterios clínicos y hallazgos transoperatorios nos permitieron establecer el estadio de la enfermedad. Compartimos que la tomografía a bajas dosis tiene más beneficios que daños en el cribado del cancer de pulmón y pueden disminuir la mortalidad asociada a él^{5,6,7,8,9} aunque algunos opinen que sus resultados pueden ser controversiales no recomendándolo como un método estandarizado de screening, fuera de las recomendaciones individuales¹. No se realizó PET por carencia de ello, es importante mencionar que en lesiones in situ o en nódulos subsólidos en vidrio esmerilado y componente sólido, la extensión metastásica en casi nula. La RM es útil en los tumores apicales del sulcus que involucren o pareciera involucrar vasos o nervios del plexo braquial para determinar su compromiso.

Al 78% de los pacientes se les realizó videobroncoscopia con lavado, cepillado y toma de biopsia directa de la pared bronquial, no se tomó biopsia transbronquial para estadiaje mediastinal y lo recomendable es la combinación de ultrasonido endobronquial con aspiración con aguja transbronquial guiada en tiempo real (EBUS-TBNA) y ultrasonido endoscópico (esofágico) con aspiración con aguja fina. Se recomienda estadificación quirúrgica, cuando la endosonografía no muestre afectación ganglionar maligna (recomendación grado B)¹⁰.

A 44 (22%) pacientes se les realizó de tres a cuatro punciones transtorácica con aguja de Tru-Cut, Baxter®, no guiada por tomografía o ultrasonido, en lesiones de mediano a gran tamaño en proximidad a la pared costal; tomando como referencia su ubicación tomográfica y la punta de la escápula para el sitio de punción, no reportamos complicaciones ni incidentes en su realización y obtuvimos tejido en cantidad suficiente para llegar a un diagnóstico histopatológico, pero las limitaciones se pueden observar en ciertos tumores que solo se pueden clasificar utilizando tejido tumoral resecado, en lugar de muestras de biopsia pequeñas, como el “carcinoma de células grandes”, que carece de una diferenciación morfológica o inmunohistoquímica clara y solo se puede evaluar cuando se reseca el tumor. Otro ejemplo es el adenocarcinoma con patrón de crecimiento sólido, que puede confundirse con el epidermoide no queratinizante en muestras de biopsia pequeñas (OMS)⁴. Su participación ha cambiado radicalmente desde las opiniones expresadas en 1966 que la contraindicaban formalmente en tumoración para fines diagnósticos, por cuanto era más útil y menos perjudicial la toracotomía exploradora con biopsia intraoperatoria, dejando la indicación precisa relegada en los derrames pleurales, ya que el hallazgo de células neoplásicas en el líquido pleural contraindicara formalmente la exéresis del tumor pulmonar primario¹¹.

La categorización de las lesiones se realizó en base a la clasificación TNM 8 edición^{12,13,14} fundamentado en los informes de tomografía de tórax, correlación clínica y hallazgos transoperatorios, encontrando que los estadios avanzados IIIA, IIIB y IV ocuparon el 88.67% a expensas del estadio IV, por tal razón, solo en el 10% de los pacientes se logró realizar resecciones pulmonares mayores como segmentectomías, lobectomías y neumonectomía. En la mayoría de los casos se efectuó procedimientos

diagnósticos y de estadiaje por biopsias pulmonares, videotoracoscopia y decorticación. La mortalidad global a los treinta días fue del 2.97%. Las indicaciones quirúrgicas han sido bien establecidas en varios guías^{7,9} y consensos¹⁵. Es de hacer notar que las resecciones anatómicas tienen mejor pronósticos que las no anatómicas para el carcinoma broncoalveolar y confieren tasas de supervivencia general y específicas superiores en comparación con la resección en cuña¹⁶

El cáncer de células no pequeñas NSCLC (siglas en inglés) prevaleció en el 68.6% de los pacientes de los cuales, el 54.95% correspondió al adenocarcinoma con sus variedades, el 7.29% al epidermoide, y el 4.95% a células grandes. El cáncer de células pequeñas SCLC (siglas en inglés) se observó en el 6.93%. Los resultados son similares a los reportados en la tesis realizadas por Reyes Villacorta¹⁷ y otros autores^{3,8} en que el adenocarcinoma ocupa el primer lugar de las variedades histológicas, desplazando así al tipo epidermoide, que fuera publicado en el primer estudio de casos y controles a gran escala en Estados Unidos en 1950, demostrando que la razón entre carcinoma escamoso y adenocarcinoma en sujetos fumadores en aquel momento era de 12:1618. también denominado en antaño como carcinoma pavimentoso¹¹ e incluso entre 1983 y 1996, el cáncer pulmonar ocupó del octavo al segundo lugar en los ingresos al Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias, INER. Los resultados se dividieron por décadas, el carcinoma epidermoide predominó en las dos primeras décadas (61%) y el adenocarcinoma en las dos últimas con 41 y 62%, respectivamente¹⁹. Sin embargo, estudios realizados en las últimas décadas han demostrado que, actualmente, el tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma y el principal motivo que parece explicar este cambio en la prevalencia del cáncer de pulmón es la modificación del hábito tabáquico que se

ha visto decrecer, de una tasa de 70.7 x 100000 en 1999 a 53.6 x 100000 en 2018 según las estadísticas sobre cáncer de pulmón por el CDC²⁰ y que tiene un impacto directo en la sobrevivencia de los pacientes^{2,3,7,8,18}. El futuro debe enfocarse a reforzar las políticas antitabaco, mayor educación a la población y presentar nuevas leyes de restricción, así como, hacer más accesibles los marcadores de inmunohistoquímica como TTF-1 (thyroid transcription factor-1), Napsin A, CK5/6, P63 y P40^{2,4,21} que tienen una sensibilidad del 86% y una especificidad del 100% para detectar adenocarcinomas y sensibilidad del 100% y especificidad del 97.1% para el epidermoide. La familia hsa-let-7 y hsa-miR-205 es un método prometedor para diferenciar adenocarcinomas del epidermoide, incluso en muestras tan pequeñas como los aspirados transtorácicos y que podría resultar en una herramienta confiable y estandarizable para la subclasificación del NSCLC²².

Es importante resaltar que, en 22 pacientes (13.66%) con diagnóstico histológico de cáncer pulmonar, la edad se estableció entre 21 y 40 años, lo que consideramos un hallazgo alarmante. Este incremento del cáncer en edades tempranas con diagnóstico tardío, limita las opciones de resección y su curación aun con terapias adyuvantes, lo que puede incidir en una pobre sobrevivencia a 5 años. Estos datos contrastan con lo publicado por el Ministerio de Salud y

Asistencia Social que indica que la distribución de tasas de prevalencia por grupos de edad, muestra que el evento inicia a partir del grupo de 40 a 49 años en el sexo femenino y de 50-59 en el sexo masculino siendo más alta en el grupo de 70 y más años. La distribución de casos por diagnóstico de cáncer en el país, en el año 2015, lo encabeza el cáncer de cérvix con un 24% y menos de 1% para cáncer de pulmón, lo que representa menos de un caso por cada 100000 habitantes. Esta sub-recolección de datos se debe que en Guatemala no existe un registro de cáncer de calidad, que permitan analizar tendencias y estimar certeramente la carga de estas enfermedades en nuestra población²³.

CONCLUSIONES

El adenocarcinoma pulmonar ocupa el primer lugar en la incidencia de los cánceres pulmonares, desplazando así al carcinoma epidermoide popularizado desde la mitad del siglo pasado. Esta tendencia al cambio histológico está firmemente asociado a las modificaciones en los hábitos del tabaco logrado por una disminución a su consumo, a la educación y alerta de los peligros desde la adolescencia, la sanción con impuestos más altos para su adquisición y políticas más estrictas para su consumo.

CONFLICTOS DE INTERES

Los autores no declaran ningún tipo de conflictos.

REFERENCIAS

1. Ruano-ravina A, Pérez M, Fernández-villar A. Cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis después del National Lung Screening Trial . El debate continúa abierto. Arch Bronconeumol. 2015;49(4):158-165.
2. Jim REZL, Hiscock NEZ. Actualización En El Carcinoma Broncogénico. Volumen XIX. Primera. (Ergon. C/Arboleda, ed.). Madrid, España: NEUMOMADRID. C/CEA BERMUDEZ; 2012.
3. Schrupp DS, Kelsey CR, Marks LB. Non-Small-Cell Lung Cancer. In: DeVita, Helman and Rosemberg's. 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2008:897-898.
4. Bryant Jeri L, Boughter John D, Gong Suzhen, LeDoux Mark S HDH. Current WHO Guidelines and Critical Role of Immunohistochemical Markers in the Subclassification of Non Small Lung Carcinoma (NSCLC). Moving from Targeted Therapy to Immunotherapy. Semin Cancer Biol. 2018;52(1):103-109. doi:10.1016/j.semcancer.2017.11.019.Current
5. Mazzone P, Powell CA, Arenberg D. Components Necessary for High-Quality Lung Cancer Screening American College of Chest Physicians and American Thoracic Society Policy Statement. Chest. 2015;147(2):295-303. doi:10.1378/chest.14-2500
6. David F Y. Should Lung Cancer Screening by Chest CT Scan Be a Covered Benefit ? Yes. Chest. 2015;147(2):287-289. doi:10.1378/chest.14-2812
7. Frank C. Detterbeck, Sandra Zelman Lewis, Rebecca Diekemper, Doreen J. Addrizzo-Harris MA. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed : American College of Chest Physicians. Chest. 2013;143(5/ May. Supplement):7S-37S. doi:10.1378/chest.12-2377
8. Mark E Deffebach LH. Screening For Lung Cancer. Up ToDate. 2015;(Jan 2015).
9. Arenberg D. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Bronchoalveolar Lung Cancer *. Chest. 2007;132, Suppl(3):306S-313S. doi:10.1378/chest.07-1383
10. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. Eur Respir J. 2015;46:40-60. doi:10.1183/09031936.00064515
11. Martínez Rodríguez R. Diagnóstico histológico y citológico del cáncer de pulmón. Acta Oncol (Madri). 1966;5(2):158-219. doi:10.1080/05678064.1966.11978569
12. Poce RM. Diagnóstico y estadificación. Rev Esp Patol Torax. 2017;29(2 Suplemento I):63-65. doi:10.1016/s1578-1550(09)71083-6
13. Barrionuevo C, Dueñas D. Clasificación actual del carcinoma de pulmón . Consideraciones histológicas , molecular and clinical considerations. Horiz Med (Barcelona). 2019;19(4):74-83. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2019000400011&script=sci_arttext.
14. Kim AW, Johnson KM, Detterbeck FC. The Lung Cancer Stage Page : There When You Need It- StagingLungCancer.org. Chest. 2012;141(3):581-585. doi:10.1378/chest.11-3192
15. Curcio E, Núñez P, Pastrán Z, et al. Consenso venezolano sobre cáncer de pulmón no células pequeñas 2013. Rev Venez Oncol. 2014;26(2):132-154.
16. Whitson BA, Groth SS, Andrade RS, Mitiek MO, Maddaus MA, Cunha JD. Invasive adenocarcinoma with bronchoalveolar features : A population-based evaluation of the extent of resection in bronchoalveolar cell carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;143(3):591-600.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.10.088
17. Reyes Villacorta JE. Universidad Mariano Galvez. 2015;(1).
18. Santos-Martínez MJ, Curull V, Blanco ML, et al. Características del cáncer de pulmón en un hospital universitario. Cambios epidemiológicos e histológicos en relación con una serie histórica. Arch Bronconeumol. 2005;41(6):307-312. doi:10.1157/13075998
19. Medina-morales F, Salazar-flores M. Frecuencia y patrón cambiante del cáncer pulmonar en México. 1999;(1). <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6247/7451>.
20. CDC C para el C y la P de E. Estadísticas del cáncer de pulmón. <https://www.cdc.gov/spanish/cancer/lung/statistics/index.htm>. Published 2021.
21. Chung K, Huang Y, Chang Y, et al. Clinical Significance of Thyroid Transcription Factor-1 in Advanced Lung Adenocarcinoma Under Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment. Chest. 2012;141(2):420-428. doi:10.1378/chest.10-3149
22. Fassina A, Cappellesso R, Fassan M, Road D. Classification of Non-small Cell Lung Carcinomain Transthoracic Needle Specimens Using MicroRNA Expression profiling. Chest. 2011;140(5):1305-1311. doi:10.1378/chest.11-0708
23. Colop BS, Internacional A, Poblacional R, Poblacional R. Situación de Cáncer de Pulmón Guatemala 01 de junio 2016 Generalidades : Morbilidad : Mortalidad : 2016:1-4. [http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones 2016/Salas Situacionales/Análisis cáncer pulmonar junio 2016.pdf](http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/Salas%20Situacionales/Análisis%20cáncer%20pulmonar%20junio%202016.pdf).