

CASO CLÍNICO

CA 125 elevado en contexto de Endometrioma: Reporte de caso

Elevated CA 125 in the context of Endometrioma: Case report

Natalia Navarro P.¹, Macarena Rivas S.¹, Isadora Contente I.¹, Pedro Palza C.², Carolina Ortega-Hrepich³.

Recibido el 18 de Noviembre de 2021.

Aceptado el 23 de Noviembre de 2021.

Correspondencia: Natalia Navarro P.
Correo: nnavarrop@uft.edu

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo. Sin fuentes de financiamiento.

RESUMEN

Introducción: Los tumores benignos de ovario corresponden a un 60-95% de las lesiones anexiales, en edad fértil los más frecuentes corresponden a quistes foliculares y endometriomas. Sin embargo, alrededor del 15% son patología maligna de ovario. Por lo que se debe evaluar aspectos como edad, características ecográficas y la presencia de marcadores tumorales específicos como CA 125.

Objetivo general: Describir un reporte de caso y caracterizar la evidencia disponible sobre el abordaje de tumores benignos de ovario.

Caso Clínico: Se presenta el caso clínico de una paciente en edad fértil de 43 años, cursando con dolor abdominal asociado a masa anexial, donde destaca la elevación del marcador CA 125 en rango de malignidad, por lo que se solicita valoración por oncología y manejo quirúrgico, confirmando una masa anexial benigna de características quísticas, sugerente de endometrioma, al descartar patología maligna se realiza quistectomía total.

Discusión: La patología anexial es una entidad clínica que puede abarcar características tumorales, ya sean benignas como malignas, por ello frente a lesiones ováricas, siempre se deben descartar estas últimas. Las características ecográficas de la paciente hacían sospechar de un endometrioma, el CA 125 elevado en ella hizo que se optara por un manejo quirúrgico oncológico con biopsia rápida para descartar o confirmar malignidad.

Conclusión: Ante la presencia de endometriomas, el tratamiento debe discutirse caso a caso, teniendo en cuenta la sintomatología, deseos de fertilidad futura y tamaño de las lesiones.

Palabras Clave: Antígeno Ca-125, Endometriosis, Neoplasias ováricas.

ABSTRACT

Introduction: Benign ovarian tumors correspond to 60-95% of adnexal lesions, in childbearing years the most frequent correspond to follicular cysts and endometriomas. However, about 15% are malignant ovarian pathology. Therefore, aspects such as age, ultrasound characteristics and the presence of specific tumor markers such as CA 125 must be evaluated.

General objective: Describe a case report and characterize the available evidence on benign ovarian tumors.

Case report: A case of a 43 year old female of childbearing age, presents abdominal pain associated with an adnexal mass, where CA 125 elevations are found in the range of malignancy, for which an oncology evaluation and surgical management. A benign adnexal mass with cystic characteristics is confirmed, suggestive of endometrioma, when malignant pathology is ruled out, a total cystectomy is performed.

Discussion: Adnexal pathology is a clinical entity that can include tumor characteristics, whether benign or malignant, therefore, in the face of ovarian lesions, these should always be ruled out. The sonographic characteristics of the patient made one suspect an endometrioma, the elevated CA 125 in it led to an oncological surgical management with rapid biopsy to rule out or confirm malignancy.

Conclusions: In the presence of endometriomas, treatment should be discussed individually, taking into account the symptoms, wishes for future fertility, and size of the lesions.

Keywords: Ca-125 antigen, Endometriosis, Ovarian neoplasms.

(1) Interna Medicina, Univesidad Finis Terrae
(2) Interno Medicina, Universidad Finis Terrae
(3) Docente Ginecología y Obstetricia, Universidad Finis Terrae

INTRODUCCIÓN

La patología anexial es una entidad clínica que abarca condiciones de carácter funcional y tumoral tanto benignas como malignas, encontrándose dentro de las causas más frecuentes de cirugía en ginecología. Por este motivo debemos indagar exhaustivamente en la clínica, las características ecográficas y los marcadores tumorales, para poder realizar un diagnóstico lo más certero posible.

Los tumores benignos del ovario pueden presentarse a cualquier edad, constituyendo el 60 a 95% de las lesiones anexiales. Los más frecuentes en edad fértil son los quistes foliculares y los endometriomas. Sin embargo, se reporta que independiente de la edad, el tumor benigno del ovario más frecuente es el cistoadenoma seroso (1).

En cambio, la patología maligna de ovario aumenta su incidencia en edades extremas como la premenarquia y postmenopausia, ésta última alcanzando su peak entre la sexta y séptima década de edad (2). En este segmento de edad, la incidencia bordea el 30%, constituyendo una frecuencia global de 11% en todas las edades. Considerando que la patología maligna en estadios precoces, son poco sintomáticos, siendo diagnosticado en etapas tardías, por lo que tiene una supervivencia de 18,6% a 46,5% a los 5 años (3).

Considerando que en edad fértil la incidencia de cáncer de ovario no supera el 15% (1), en el hallazgo de una masa a nivel ovárica, se debe tener presente la valoración del riesgo de malignidad previo a una eventual intervención quirúrgica, tomando en cuenta aspectos como edad, características ecográficas y la presencia o ausencia de marcadores tumorales específicos como el CA 125.

Es indispensable lograr distinguir las causas malignas de las benignas en la práctica clínica habitual, debido a que una patología maligna como el cáncer de ovario cambiará radicalmente el manejo y seguimiento.

Los objetivos de este trabajo es describir un caso clínico de una paciente cursando con una masa anexial en el contexto de la elevación del marcador CA 125, en relación a la evidencia bibliográfica disponible en relación diagnóstico y manejo de dicha patología.

RESULTADOS/ REPORTE DEL CASO

Se presentó el caso clínico de una paciente de 43 años de edad, múltipara de 2 partos vaginales, antecedente de una polipectomía endometrial y sin uso de métodos anticonceptivos, quien consultó por dolor abdominal y pélvico de un mes de evolución. Al examen físico ginecológico se palpaba el anexo izquierdo aumentado de tamaño. De manera complementaria se solicitó una ecografía transvaginal, donde se observaron imágenes quísticas de contenido denso en ovario izquierdo, la mayor de 55 x 33 mm (Fig. 1) y un CA 125 de 224 U/mL.

Por los hallazgos mencionados, se solicitó valoración por oncología ginecológica para manejo y tratamiento, con el fin de descartar posible etiología maligna. Debido a lo anterior, se planteó entonces, un manejo quirúrgico con biopsia rápida intraoperatoria.

Durante la cirugía se observaron los tumores quísticos con presencia de pseudocápsula con contenido achocolatado, muy característico del endometrioma (4), lo cual fue confirmado con una biopsia rápida que reportó un tumor quístico sugerente de endometrioma. Por lo tanto, al tratarse de una patología benigna, se decidió realizar únicamente la quistectomía total. No se observaron otros focos endometriósicos en pelvis.

El estudio posterior de anatomía patológica, confirmó el diagnóstico de la biopsia rápida intraoperatoria al observar presencia de tejido endometrial a nivel ovárico.

La paciente evolucionó de forma satisfactoria en el postoperatorio, con mejoría total de su sintomatología inicial.

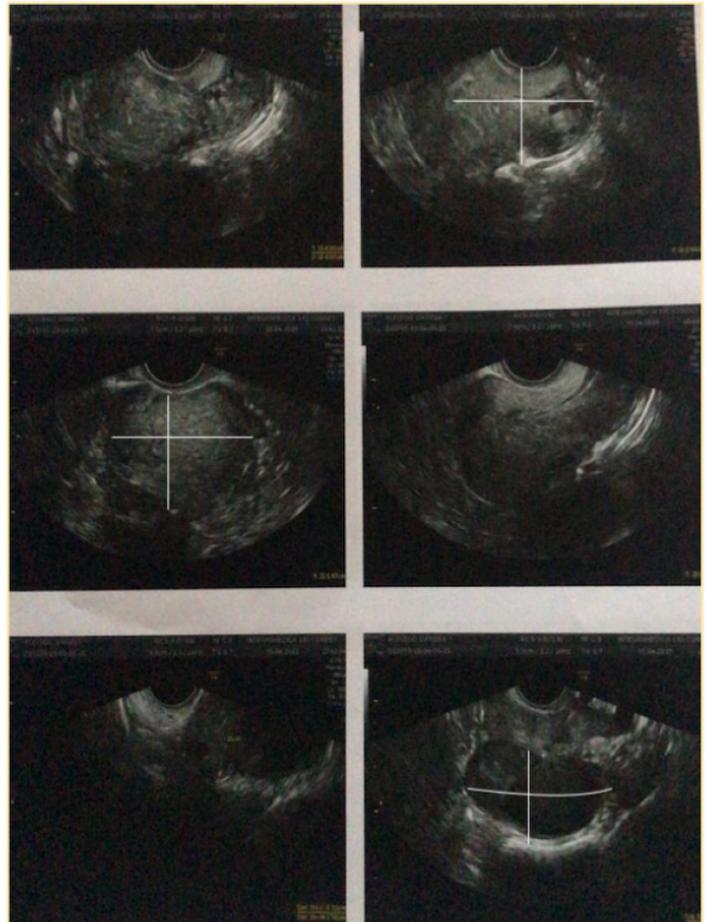


Figura 1. Ecografía transvaginal. Muestra lesión anexial en ovario izquierdo, destacando imagen quística de contenido denso de 55 x 33 mm.

DISCUSIÓN

La patología anexial es un motivo de consulta ginecológica muy frecuente y la ecografía transvaginal es una herramienta adicional que permite al clínico poder discriminar con mayor certeza entre lesiones benignas y malignas del ovario. Por lo tanto es importante estandarizar los métodos de imágenes diagnósticas, como la ecografía pélvica ginecológica, para definir el tratamiento y/o seguimiento de las pacientes.

En el año 2000, la International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) publicó un consenso para la descripción ecográfica de las lesiones anexiales. Inicialmente, la evaluación consi-

deró aspectos clínicos como la edad, antecedentes de cáncer de ovario, uso de terapia de reemplazo hormonal y características ecográficas como el tamaño, vascularización e irregularidad de las paredes, reportando una sensibilidad alrededor de 92% y especificidad de 86% (5).

Posteriormente, por las dificultades que existía frente a este programa, se planteó un sistema más sencillo para la predicción de benignidad o malignidad llamado “reglas simples”, que se basa principalmente en las características ecográficas en cuanto a la morfología del tumor, grado de vascularización y presencia de ascitis, indicando las “reglas B” que hacen referencia a benignidad y “reglas M” de carácter maligno descrito en la tabla 1 y 2 (6). Por lo tanto, si ecográficamente la lesión presenta una o más características M en ausencia de características B, el tumor es clasificado como maligno.

El uso de las “reglas simples”, ha sido validado de forma externa y por operadores con distintos niveles de experiencia en ecografía, demostrando una sensibilidad de 90% y especificidad de 93% (6). Por lo que la cuantificación del riesgo de malignidad con el uso de reglas simples tiene buen rendimiento diagnóstico tanto en centros expertos en oncología como en centros no especializados. De esta forma, las pacientes con alto riesgo de malignidad podrían tener una atención rápida y oportuna.

Tabla 1: Reglas “B” de IOTA

| Reglas B |
|--|
| • Unilocular |
| • Presencia de componentes sólidos (<7mm) |
| • Presencia de sombra acústica |
| • Tumor multilocular, borde regular, diámetro <100mm |
| • Sin señal doppler color (Puntaje color 1) |

Tabla 2: Reglas “M” de IOTA

| Reglas M |
|---|
| • Tumor sólido irregular |
| • Presencia de ascitis |
| • Al menos 4 estructuras papilares |
| • Tumor sólido, multilocular, bordes irregulares, diámetro >100mm |
| • Señal vascular muy intensa (Puntaje color 4) |

Dentro de las clasificaciones existentes se encuentra el Gynecologic Imaging Reporting and Data System descrita en la tabla 3 (GI-RADS) (7),(8), que se basa en los hallazgos ecográficos otorgando numeración a las distintas posibilidades diagnósticas, en cuanto a la estimación del riesgo de benignidad y malignidad de las masas anexiales, proporcionando así un sistema uniforme para la toma de decisiones en la práctica clínica habitual.

Se representa de la siguiente manera:

Tabla 3: Clasificación GI-RADS

| | |
|------------------|---|
| GI-RADS 0 | No concluyente o patología extra ginecológica |
| GI-RADS 1 | Ambos ovarios normales |
| GI-RADS 2 | Benigno funcional |
| GI-RADS 3 | Benigno estructural, riesgo de malignidad <2% |
| GI-RADS 4 | Sospechoso de malignidad |
| GI-RADS 5 | Alta probabilidad de malignidad |

Según la clasificación GI-RADS, se consideran características que indican malignidad en la ecografía, el componente sólido, la presencia de tabiques gruesos de > 3 mm, gran tamaño, bilateral, flujo doppler en partes sólidas de la masa y presencia de ascitis (2). En algunos estudios se describe una sensibilidad cercana al 96,8% y especificidad de 91,2% para diagnóstico de cáncer anexial (9).

El caso clínico presentado en este artículo, se clasificó ecográficamente como GI-RADS 3, que se describe como una patología benigna estructural, presentando un riesgo de malignidad entre 1 a 4% (7). Entre las patologías anexiales que se reportan como GI-RADS 3 se encuentra los endometriomas, teratomas quísticos, abscesos tubo ováricos, hidrosalpinx, quiste paraovárico, entre otras patologías (8).

La paciente presentaba una ecografía concordante con un quiste endometriósico que son lesiones formadas por estructuras quísticas con ecos internos, que pueden tener septos con paredes delgadas o nodulares (10).

Los quistes endometriósicos o endometriomas forman parte de la entidad clínica llamada endometriosis, que consiste en la presencia de tejido endometrial funcional (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina (11), (12). Es una enfermedad benigna que representa una prevalencia de 2 a 10% de la población en edad reproductiva (13) y su mayor incidencia es en mujeres jóvenes alrededor de los 25 a 35 años.

En cuanto a su fisiopatología, la teoría más reconocida es la descrita por Sampson, donde plantea que durante cada ciclo menstrual existe diseminación retrógrada, generando un reflujo de menstruación hacia la cavidad abdominal llevando a una siembra de tejido endometrial (14). Según esta teoría, los quistes endometriósicos tendrían génesis a partir de la presencia de focos de tejido endometrial a nivel ovárico producto del reflujo menstrual y permisividad inmunológica ante la presencia de soluciones de continuidad, dando origen a los característicos quistes de color achocolatado dado por su contenido de hemosiderina.

Entre las principales manifestaciones clínicas de la endometriosis destacan la dismenorrea, dolor pélvico crónico, dispareunia, disquencia e infertilidad, afectando la calidad de vida y productividad laboral de las pacientes (14), (15), aunque en algunos casos puede ser asintomático. El endometrioma en forma aislada, en general produce pocos síntomas, no así cuando se asocia a endometriosis peritoneal que genera dismenorrea y dolor pélvico crónico. Sin embargo, al examen físico se puede palpar una masa anexial a

partir de los 3 cm de diámetro o si se encuentran adheridos a nivel retrouterino.

Ante un hallazgo al examen físico, el primer estudio imagenológico es la ecografía transvaginal (TV), en el cual los endometriomas se visualizan como un tumor quístico a nivel ovárico de contenido denso con aspecto de vidrio esmerilado. Pueden encontrarse fijos en la cara posterior del útero, llamados ecográficamente como el "kissing ovaries". La ecografía TV se considera el examen de primera línea al presentar buen rendimiento para el diagnóstico de endometrioma considerando su adecuada sensibilidad (96,8%) y especificidad (100%) en correlación con los hallazgos laparoscópicos (16).

Otro estudio de imagen disponible para la valoración de masa anexial es la resonancia magnética (RM), destaca por ser un método no invasivo, con una adecuada sensibilidad y especificidad cercana al 90 y 98% respectivamente, para el diagnóstico de endometrioma, que son similares a la ecografía en manos expertas. Sin embargo, es un método más costoso y menos accesible, que tendría utilidad frente a la dificultad en la visualización de las lesiones y para la evaluación de la profundidad y extensión de la endometriosis que podría estar en este contexto clínico, y también como herramienta de planificación prequirúrgica en relación a la endometriosis (17).

De los biomarcadores disponibles, se puede evaluar el antígeno tumoral específico denominado CA 125, que es una glicoproteína de elevado peso molecular sintetizado en epitelios de origen celómico, que se pueden originar a nivel de mesotelios y estructuras derivadas de los conductos de Müller. Es un marcador ampliamente utilizado en el enfrentamiento de la patología anexial, como marcador de neoplasias epiteliales ováricas, encontrándose elevado alrededor del 85% de los pacientes con carcinoma activo (18).

Por otra parte, se menciona el papel de la proteína epididimal humana 4 (HE4), una proteína producida mayoritariamente a nivel de tejido epitelial del ovario, por lo que se describe como posible complemento del marcador CA 125, en especial para diferenciar lesiones endometrióticas e inflamatorias benignas en mujeres jóvenes, no obstante, una revisión reciente indica que el HE4 no mejora la discriminación entre masa benignas y malignas en comparación con CA125 por sí solo (19).

Igualmente recalcar que los marcadores tumorales, pueden orientar respecto al carácter maligno frente al hallazgo de una masa anexial, se debe tener en cuenta que es un examen de baja especificidad, ya que se han descrito diversas entidades clínicas, de las cuales no todas son de carácter maligno, tanto de la esfera ginecológica, donde destacan el proceso inflamatorio pélvico, embarazo ectópico, endometriosis y miomas uterinos, además de otras patologías que comprometan la pleura o peritoneo.

No obstante, la paciente en menopausia con elevación de CA 125 se debe siempre descartar patología maligna, tales como cáncer de ovario, mama, pulmón, endometrio, vejiga, páncreas, hígado, melanoma y linfomas (20). Se debe abrir un espectro de diagnósticos diferenciales, siempre considerando el contexto clínico de la paciente y evaluando según sea el caso.

Otro aspecto relevante es la cuantificación del ascenso del biomarcador CA 125. Valores sobre los 200 U/ml en mujeres edad fértil se consideran sospechosos de malignidad con una sensibilidad de 79%, y en mujeres postmenopáusicas a partir de 35 U/ml (21). Nuestra paciente presentaba un CA 125 de 224 U/mL, motivo por el cual fue derivada a oncología ginecológica.

En cuanto al tratamiento de los endometriomas, se describen diversas técnicas quirúrgicas, donde es relevante considerar los deseos de fertilidad futura, además de evitar la recidiva de las lesiones (11).

Las alternativas de cirugías son la quistectomía, fulguración y cirugía en dos tiempos. La quistectomía se puede realizar siempre que las lesiones sean mayores de 3 cm. Según la evidencia científica es el tratamiento de elección debido a una menor tasa de recurrencia, menor dolor a largo plazo y podría mejorar la tasa de embarazo espontáneo en comparación con las otras técnicas quirúrgicas (22). Otra alternativa es la fulguración de la lesión, se práctica cuando los quistes endometrióticos son menores de 2 cm. La cirugía en dos tiempos se utiliza cuando los endometriomas son mayores de 8 cm, con el fin de preservar el tejido ovárico sano.

Actualmente, es discutido el tratamiento de los endometriomas cuando la paciente desea fertilidad, debido a que inicialmente se describió que la cirugía de quistes endometrióticos podrían mejorar la tasa de embarazo espontáneo, pero no así cuando las pacientes fueron sometidas a técnicas de reproducción asistida (11). Una revisión muestra que no hay beneficio de la cirugía del endometrioma versus el manejo expectante en cuanto a la tasa de embarazo (23). Por lo que la Asociación Americana de Fertilidad (ASRM) y la Asociación Europea de Fertilidad (ESHRE) recomiendan el tratamiento conservador del endometrioma previo a la técnicas de reproducción asistida (24).

Es importante recordar, que la quistectomía podría disminuir la reserva ovárica. Hay estudios publicados reportan una disminución de valores de hormona anti-Mülleriana (AMH) postoperatorios de hasta un 40% después de la cirugía (25),(26). Un estudio publicado por Kodaman muestra que la AMH disminuye significativamente, independientemente del abordaje quirúrgico usado para el endometrioma (27).

El abordaje quirúrgico de nuestra paciente se optó por la realización de una quistectomía total, por su baja tasa de recidiva que ronda el 5 a 20% a los 4 años (28), sin embargo puede tener mayor grado de daño a nivel ovárico y reserva ovárica, no obstante la paciente tenía paridad cumplida.

Si bien los endometriomas son una causa benigna de masa anexial, no debemos olvidar que se trata de una patología que tiende a la cronicidad y deteriora considerablemente la calidad de vida de las pacientes, y en ciertos casos podría simular una patología maligna como se presenta en este caso clínico.

CONCLUSIÓN

Debido a que en nuestra práctica clínica habitual nos encontraremos frecuentemente expuestos a evaluar masas anexiales, el médico debe ser capaz de diferenciar entre patología benigna de una condición de malignidad.

Si bien las características ecográficas de nuestra paciente hacían sospechar en un endometrioma, el CA 125 elevado en ella hizo que se optara por un manejo quirúrgico oncológico con biopsia rápida para descartar o confirmar malignidad y ofrecerle así las mejores opciones de tratamiento.

Frente a lesiones ováricas, debemos siempre descartar patología maligna. Ante la presencia de endometriomas, el tratamiento debe discutirse caso a caso, teniendo en cuenta la sintomatología, deseos de fertilidad futura y tamaño de las lesiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tazelaar HD. Pathology of lung malignancies. [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 26 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosbiblioteca.unab.cl/contents/pathology-of-lung-malignancies?-search=definicion%20cancer%20pulmonar&source=-search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, and prevention. [Internet] Clin Chest Med. 2020;41(1):1-24. [citado 27 de agosto de 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32008623>.
3. Midthun D. Clinical manifestations of lung cancer [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 26 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosbiblioteca.unab.cl/contents/clinical-manifestations-of-lung-cancer?search=Lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H12
4. World Health Organization. [Internet]. GLOBOCAN. Cancer today, lung cancer. 2021. [citado 28 de agosto de 2021] Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/factsheets-cancers>
5. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts [Internet]. Surveillance, Epidemiology, and End Results Programs. 2017 [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
6. Martínez-Sanguinetti, M. Leiva-Ordoñez, A. Petermann-Rocha, F. Celis-Morales, C. ¿Cómo ha cambiado el perfil epidemiológico en Chile en los últimos 10 años?. [Internet]. Revista Médica de Chile. 2021;149(2021):147-58. [citado 27 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v149n1/0717-6163-rmc-149-01-0149.pdf>
7. Factores de riesgo para el cáncer de pulmón [Internet]. Cancer.org. [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
8. Mannino D. Cigarette smoking and other possible risk factors for lung cancer [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate-com.recursosbiblioteca.unab.cl/contents/cigarette-smoking-and-other-possible-risk-factors-for-lung-cancer?search=factores%20de%20riesgo%20cancer%20pulmonar&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

9. Departamento de Epidemiología División de Planificación Sanitaria Ministerio de Salud, Chile. Consumo de tabaco. [Internet]. Informe Encuesta Nacional de Salud 2016- 2017. [citado 28 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://www.eligenofumar.cl/wp-content/uploads/2015/04/Informe-ENS-2016-17-Consumo-de-Tabaco.pdf>
10. Khan KM, Chakraborty R, Bundschuh J, Bhattacharya P, Parvez F. Health effects of arsenic exposure in Latin America: An overview of the past eight years of research. *Sci Total Environ.* 2020;710(136071):136071. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004896971936067X?via%3DIhdb>
11. Smith AH, Marshall G, Roh T, Ferreccio C, Liaw J, Steinmaus C. Lung, bladder, and kidney cancer mortality 40 years after arsenic exposure reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(3):241-9. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-29069505>
12. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2021 [cited 2021 8]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cance>
13. Erazo B M, Burotto P M, Gormaz A JG. Cáncer pulmonar el peor efecto del tabaquismo. *Neumol pediátr (En línea).* 2018;70-1. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-947304>
14. OMS. Informe sobre el control del tabaco en la Región de las Américas, 2018 [Internet]. 2018 oct. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49237>
15. Tabaquismo. Panorama de la Salud: Latinoamérica y el Caribe 2020 | OECD iLibrary. [cited 2021 Aug 29]; Available from: <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/85689a17-es/index.html?itemId=/content/component/85689a17-es>
16. Dumanski JP, Halvardson J, Davies H, Rychlicka-Bunio-wska E, Mattisson J, Moghadam BT, et al. Immune cells lacking Y chromosome show dysregulation of autosomal gene expression. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(8):4019-33 Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00018-021-03822-w>
17. Torres-Avilés F, Moraga T, Núñez L, Icaza G. Lung cancer mortality trends in Chile and six-year projections using Bayesian dynamic linear models. *Cad Saude Publica.* 2015;31:1975-1982. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/csp/a/94hjWcXyL9x9Zx4LcN3xx4j/?lang=en>
18. Descripción y Epidemiología [Internet]. Minsal.cl. [cited 2021 Aug 29]. Available from: <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/cancer-de-pulmon/descripcion-y-epidemiologia/>
19. Sociedad Nacional de Minería. Mapa Minero De Chile [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.cochilco.cl/SIAC/Paginas/Mapa-Minero-de-Chile.aspx>
20. Bazan V, Orozco I, Brandaleze E, Ruarte P. ELIMINACIÓN DE ARSÉNICO DE CONCENTRADOS DE COBRE [Internet]. Gov.ar. [cited 2021 Aug 29]. Available from: https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/70627/CONICET_Digital_Nro.5f4e500e-6cfc-48ff-a575-a2ab5e58b933_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y
21. Chile EH 2030. Radiografía del Agua, Brecha y riesgo Hídrico en Chile. 2018 jun Disponible en : <https://fch.cl/wp-content/uploads/2019/05/radiografia-del-agua.pdf>
22. Congreso Nacional de Chile. (2017, July 20). Creación de la XVI Región de Ñuble. Bcn.cl. <https://www.bcn.cl/siit/actualidad-territorial/nueva-region-de-nuble>
23. Cáncer de pulmón [Internet]. Gob.cl. [cited 2021 Aug 29]. Disponible de: <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-article-18649.html>
24. Huang K-L, Wang S-Y, Lu W-C, Chang Y-H, Su J, Lu Y-T. Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):126. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6625016/>
25. Burotto M. et al. Lung Cancer in Chile [Internet]. *Journal of Thoracic Oncology.* Septiembre de 2019;14:1504-9. [citado 2021 Aug 29] Disponible de: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)30191-1/fulltext#%20](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)30191-1/fulltext#%20)