



LA MORFOMETRÍA DEL NÚCLEO CELULAR COMO ALTERNATIVA EN EL ESTUDIO DEL CARCINOMA MICROCÍTICO

Autores: Leiry Garriga Guevara¹, Elizabeth Pérez Flores², Yadira Lobo Romero³

¹Especialista de primer grado en Medicina General Integral e Histología. Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Ernesto Guevara de la Serna". Provincia Pinar del Río. Cuba.

e-mail:leiry194@gmail.com

²Especialista de primer grado en Medicina General Integral e Histología. Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Ernesto Guevara de la Serna". Provincia Pinar del Río. Cuba.

³Especialista de primer grado en Medicina General Integral e Histología. Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Ernesto Guevara de la Serna". Provincia Pinar del Río. Cuba.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer más frecuente tanto hombres como mujeres; el de células pequeñas constituye aproximadamente un 15 % de los carcinomas broncogénicos. Al diagnóstico, entre el 70-80 % de los pacientes suelen presentar la enfermedad diseminada, por lo que la mayoría de los pacientes mueren, aún con el mejor tratamiento disponible. **Objetivo:** Fundamentar la morfometría del núcleo celular como alternativa en el estudio del carcinoma microcítico. **Método:** Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema, con análisis documental y contrastación de la información científica en bases de datos SciELO, Medline, Scopus, Medscape. **Desarrollo:** El carcinoma de células pequeñas es el subtipo más agresivo de cáncer de pulmón cuyas clasificaciones histomorfológicas se están integrando con sentido práctico. En la histopatología diagnóstica subjetiva tradicional la reproducibilidad se puede definir satisfactoriamente pero cuando intentamos definir términos de precisión, éstos son ambiguos. La aplicación de la morfometría en el estudio de los tumores es útil gracias a la



caracterización de diferentes marcadores, muchos de ellos con significación pronóstico, otros válidos como ayuda en la realización de un correcto diagnóstico diferencial.

Conclusiones: La morfometría del núcleo celular resulta útil como otro patrón de diagnóstico y de evaluación en este tipo de cáncer.

PALABRAS CLAVE: cáncer de pulmón, células pequeña, núcleo celular, morfometría.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 100 años, el cáncer de pulmón ha pasado de ser una enfermedad rara a un problema global. Los esfuerzos para mejorar los resultados en el pronóstico de estos pacientes no sólo han dado lugar a una mayor comprensión de la etiología del cáncer de pulmón, sino también a las características histológicas y moleculares de cada tumor en particular. (1,2)

Por lo general, los cánceres de pulmón comienzan en las células que revisten los bronquios y en otras partes del pulmón, como los bronquiolos o los alvéolos. Esta entidad se inicia por activación de oncogenes o inactivación de genes de supresión tumoral. Los oncogenes son genes que parecen propiciar que un individuo sea más susceptible de contraer cáncer. Los proto-oncogenes tienden a convertirse en oncogenes al ser expuestos a determinados carcinógenos. (3) Las principales causas de cáncer de pulmón incluyen carcinógenos tales como el humo del cigarrillo, la contaminación ambiental, la radiación ionizante e infecciones virales. (4, 5,6). La exposición a estos agentes causa cambios sobre el ADN celular, se acumulan progresivamente alteraciones genéticas, que transforman el epitelio que reviste los bronquios del pulmón. A medida que el daño se hace más extenso, la probabilidad de desarrollar un cáncer aumenta. Se ha demostrado la existencia de oncogenes activados en el tejido tumoral del cáncer de pulmón. (3)

Hasta 1912 solo se contaba con 374 casos publicados en la literatura médica (3), y ya según datos publicados por GLOBOCAN 2012, en el mundo se diagnostican 14,1 millones de nuevos casos de cáncer y ocurren 8,2 millones de muertes por esta causa (1). En España se sitúa por primera vez como el segundo con mayor mortalidad en mujeres tras el de mama y sigue siendo el más frecuente en hombres. (7)



En publicaciones de los EE.UU. se reporta como el segundo cáncer más diagnosticado, en ambos sexos. con una tasa de mortalidad de 41,9 en los años 2012 a 2016.(8) Para el año 2025 se estiman en el mundo alrededor de 19.3 millones de nuevos casos de cáncer, 11,4 millones de muertes por esta causa, y las proporciones aumentarán en un 59% y un 68% respectivamente en las regiones menos desarrolladas.(1)

En Cuba el cáncer es un grave problema de salud, debido a las altas tasas de incidencia y mortalidad que se presentan. Según datos de la Dirección Nacional de Estadísticas de Cuba en el año 2017 el de pulmón tuvo la tasa de mortalidad más elevada con 49,9 por 100 000 habitantes para ambos sexos. (3) Además el anuario también reportó un número de defunciones por neoplasias de tráquea, bronquios y pulmón de 45 580 personas para una tasa de 49,8 por 100 000 habitantes en el año 2020. De ahí que la capacidad de respuesta organizada para la prevención y control de este problema, forme parte de las prioridades del Sistema Nacional de Salud.(9)

Entre los años 1943 y 1952 fue creado el sistema de clasificación TNM, por *Pierre Denoix*, con el objetivo de brindar una asistencia con calidad a los pacientes con cáncer y establecer pronósticos.(10)

En 1973, la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), propuso este sistema TNM para la estadificación clínica del CP (cáncer de pulmón), y tras varias ediciones y actualizaciones se concluyó en 2016 con la 8^{va} edición.(3) La clasificación patológica (TNMp) es aquella realizada después de la cirugía y del análisis histopatológico de los especímenes extirpados. Proporciona datos más precisos para evaluar la extensión anatómica del tumor, estimar el pronóstico y calcular los resultados finales.(11)

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 pequeñas (12,13,14)



El diagnóstico histopatológico garantiza esta clasificación entre estos dos grandes grupos de cáncer de pulmón. En la actualidad se pretende encontrar variables más representativas en las imágenes estudiadas con el objetivo de representarla de forma numéricas, aumentando la exactitud y la fidelidad del diagnóstico, donde la técnica morfométrica incursiona de forma satisfactoria. Basado en que los beneficios no justifican los costos, existen y se realizan relativamente pocos estudios acerca de este tema, y por lo general los ensayos clínicos de nuevas drogas y opciones terapéuticas no incluyen a los afectados por esta variedad de cáncer pulmonar; realidad que debe ser cambiada para, algún día, poder revertir el pronóstico sombrío de estos pacientes. Por lo que esta revisión bibliográfica tiene como **objetivo:**

Fundamentar la morfometría del núcleo celular como alternativa en el estudio del carcinoma microcítico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para obtener la información deseada se realizaron búsquedas desde la Universidad de Ciencias Pinar del Río, en idioma español e inglés, en bases de datos disponibles que incluyeron: SciELO, Medline, Scopus, Medscape, con el buscador Google Académico, en español(cáncer de pulmón, células pequeña, núcleo celular, morfometría).El análisis documental, la sistematización y contrastación de la información científica realizada, a partir de una exhaustiva revisión bibliográfica sobre el tema, permitieron sistematizar las evidencias científicas disponibles.

DESARROLLO

Alrededor de 13% de las personas diagnosticadas con cáncer de pulmón tienen cáncer de pulmón de células pequeñas.(15,16), El carcinoma de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPCP) y sus elementos patológicos, fueron reconocidos por primera vez por Barnard en 1926 (3,8) y más tarde, Watson y Berg describieron los elementos clínicos de la enfermedad en detalle, y notaron su localización central predominante en la radiografía de tórax, así como su tendencia a la diseminación precoz, la alta frecuencia de metástasis encontradas en autopsias y una alta tasa de respuesta al tratamiento con quimioterapia.(12)



El cáncer pulmonar de células pequeñas es la forma de cáncer pulmonar más agresiva. Generalmente comienza en los conductos aéreos (bronquios) en el centro del tórax. Aunque las células cancerosas son pequeñas, crecen rápidamente y forman tumores grandes. Estos tumores a menudo se diseminan con rapidez (hacen metástasis) a otras partes del cuerpo, como el cerebro, el hígado y el hueso.(16)

A partir de 1988, por acuerdo del Comité de Patología de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón, se prefirió clasificar a esta variedad como: carcinoma de células pequeñas (cáncer de células en avena) y carcinoma mixto de células pequeñas y grandes o carcinoma combinado de células pequeñas, cuando se unen estas células con componentes neoplásicos escamosos o glandulares, o ambos(8,16) La mayoría de los cánceres pulmonares de células pequeñas corresponden al primer tipo.(16)

Su aparición se encuentra relacionada en un 95 % de los casos, con el consumo de tabaco y es muy poco común en personas que nunca han fumado. (16)

Los síntomas del cáncer pulmonar de células pequeñas incluyen expectoración (flema), dolor torácico, tos, pérdida de apetito, de peso, dificultad respiratoria, y sibilancias. Otros síntomas que pueden ocurrir con esta enfermedad, especialmente en los estadios tardíos, son hinchazón facial, fiebre, ronquera o cambios en la voz, dificultad en la deglución y debilidad. (16)

El cáncer pulmonar de células pequeñas normalmente se ha diseminado a otras partes del cuerpo para el momento en que se diagnostica. Los exámenes que se pueden llevar a cabo incluyen gammagrafía ósea, radiografía de tórax, conteo sanguíneo completo (CSC), tomografía computarizada, pruebas de la función hepática, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones (TEP), cultivo de esputo (para buscar células cancerosas), toracocentesis (extracción de líquido de la cavidad torácica alrededor de los pulmones).En la mayoría de los casos se extrae un pedazo de tejido de los pulmones u otras áreas para su análisis bajo el microscopio. Esto se denomina biopsia. Existen varias formas de hacer esto, como broncoscopia combinada con biopsia, biopsia por punción dirigida por tomografía computarizada, endoscópica



del esófago o ecografía bronquial con biopsia, mediastinoscopia con biopsia, biopsia de pulmón a cielo abierto, biopsia pleural, toracoscopia video asistida. (16)

La manera más común en la que los médicos determinan el estadio del cáncer de pulmón de células pequeñas es a través de la clasificación de la enfermedad como estadio limitado o estadio extenso. (16)

- **Estadio limitado.** Estadio limitado significa que el cáncer se encuentra solamente en una parte del pecho y la radioterapia podría ser una opción de tratamiento. Alrededor de 1 de 3 personas con cáncer de pulmón de células pequeñas tiene enfermedad de estadio limitado cuando se lo diagnostica por primera vez.
- **Estadio extenso.** El estadio extenso se usa para describir el cáncer de pulmón de células pequeñas que se disemina a otras partes del cuerpo como al otro pulmón, a los huesos, al cerebro o a la médula ósea. Muchos médicos también consideran estadio extenso al cáncer de pulmón de células pequeñas que se disemina a los fluidos alrededor del pulmón. Alrededor de 2 de 3 personas con cáncer de pulmón de células pequeñas tiene enfermedad extensiva cuando se detecta por primera vez el cáncer.(17)

Para el cáncer de pulmón de células pequeñas, el sistema de TNM da una etapa usando un número, del 0 a 4 (o usando los números romanos de 0 a IV), según si el tumor puede ser extirpado por un cirujano. Menos del 5% de las personas tienen cáncer de pulmón en etapa temprana (estadio 0, 1 o I, y estadio 2 o II). Cerca del 25% de las personas tienen enfermedad en estadio 3 (III) cuando se las diagnostica por primera vez. Los estadios 0 a 3 se denominan estadio limitado. La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas tienen enfermedad extensiva o enfermedad en estadio 4 (IV) cuando se los diagnostica por primera vez.(17)

El tratamiento de quimioterapia y radioterapia se puede hacer a personas con un cáncer pulmonar de células pequeñas que se ha diseminado por todo el cuerpo (en la mayoría de los casos). En este caso, el tratamiento ayuda solo a aliviar los síntomas y prolonga la vida, pero no cura la enfermedad.(16,18).



Es importante observar que las tasas de supervivencia dependen de diversos factores, entre ellos, el estadio de la enfermedad. Para personas con cáncer de pulmón de células pequeñas localizada, lo que significa que el cáncer no se ha diseminado fuera del pulmón, la tasa de supervivencia general a 5 años es del 27%. Para cáncer de pulmón de células pequeñas regional, lo que significa que el cáncer se ha diseminado fuera del pulmón a áreas cercanas, la tasa de supervivencia a 5 años es del 16%. Si el cáncer se ha diseminado a una parte del cuerpo distante, la tasa de supervivencia a 5 años es del 3%. Sin embargo, algunas personas con cáncer de pulmón avanzado pueden vivir muchos años después del diagnóstico.(15) 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. Dentro de estos avances en la investigación del cáncer de pulmón microcítico está el estudio de pruebas más nuevas y sensibles para detectar células cancerosas en las muestras de esputo. Los investigadores encontraron varios cambios que a menudo se observan en el ADN de estas células cancerosas y se evalúa q las pruebas puedan localizar a estos cambios en el ADN para ver si pueden detectar los cánceres de pulmón en una etapa más temprana.(20) También los investigadores están desarrollando medicamentos de inmunoterapia que puedan ayudar al sistema inmunitario del cuerpo a combatir el cáncer. Como son los Inhibidores de puntos de control inmunitarios:. El nivolumab (Opdivo) y el atezolizumab (Tecentriq) son medicamentos que han demostrado reducir el tamaño de algunos casos de cáncer de pulmón microcítico, ayudando a prolongar la vida de algunas personas.(21)se están probando en estudios clínicos varios tipos de vacunas para estimular la respuesta inmunológica del cuerpo contra las células cancerosas del pulmón. estas vacunas están diseñadas para ayudar a tratar, no prevenir,(20)

Además tanto en cáncer pulmonar como en otras neoplasias malignas, las clasificaciones histomorfológicas se están integrando a los conocimientos biológicos (genético moleculares e inmunofenotípicos) y clínicos para desarrollar clasificaciones con sentido práctico, que permitan predecir la evolución clínica y dar un tratamiento personalizado, eficaz y curativo. Esto es lo que está sucediendo vertiginosamente con



el cáncer de células pequeñas.(21)Este se presenta como una proliferación de células pequeñas con las siguientes características morfológicas:Citoplasma escaso,bordes poco definidos,cromatina granular fina en configuración de *sal y pimienta*,nucléolos ausentes o imperceptibles,moldeado nuclear frecuente,recuento mitótico alto.(18)

Aunque los cambios malignos, preinvasivos e *in situ* se encuentran con frecuencia en pacientes de cáncer de pulmón de células no pequeñas, estas observaciones son poco frecuentes en pacientes de CPCP.(18) El desarrollo de las técnicas de procesamiento digital de estas imágenes ha alcanzado en nuestros días un avance significativo. El análisis de imagen, entendido bajo el concepto básico de la extracción de información de una imagen, representa en la actualidad un campo todavía por generalizarse en la práctica diaria del patólogo clínico. Mediante el análisis de imagen se pretende encontrar los parámetros más representativos y descriptivos de una imagen dada, con el objeto de representarlos de una forma numérica, de éste modo el valor cuantitativo se estima como más objetivo y preciso que el que se pueda realizar mediante una mera observación cualitativa compleja.(22)

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 resultados.(23)Las aplicaciones de las que se dispone en morfometría y que podemos destacar serían: El cálculo de distancias lineales, el recuento de objetos, la fracción de área, los factores de configuración de los mismos (tamaño y forma) y otras medidas complejas.(22)

True DL en su trabajo de mediados de los años noventa resumía que las razones fundamentales por la que hay que utilizar la morfometría en la práctica diagnóstica serían las siguientes: 1) Para disminuir la variabilidad de las descripciones que el patólogo hace de las características cuantitativas de las células y de los tejidos. 2) Proporcionar una escala cuantitativa que reemplace las caracterizaciones no numéricas utilizadas actualmente para describir los distintos grados de alteración patológica. 3) Incrementar la sensibilidad en la identificación de los cambios mínimos de las lesiones. 4) Cuantificar el efecto ocasionado por los cambios en el método de



procesamiento de los tejidos. 5) Disponer de una técnica que permita evaluar la variabilidad de los ensayos del laboratorio. 6) Disponer de unos estándares de referencia tanto para el diagnóstico como para la formación. 7) Como método válido a ser usado en la investigación y 8) dado que los costes, tanto del hardware como del software y de los algoritmos morfométricos necesarios para realizar los análisis de imágenes, empiezan a estar al alcance de todos (22).

En el VIII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica — Octubre de 2006 se expresan algunas de las APLICACIONES DE LA MORFOMETRÍA EN LA PATOLOGÍA TUMORAL La estimación de las fracciones de área tisular o tanto por ciento de una estructura particular contenida en una muestra puede ser útil en la evaluación de algunas neoplasias. (22) Ejemplos de esto serían la evaluación de la fracción de necrosis en los casos de carcinomas de pulmón o la fracción del volumen de gránulos de neurosecreción en los tumores carcinoides y carcinoma de células pequeñas de pulmón (22,23)

Dentro de los parámetros de configuración celular (tamaño y forma tanto celular como nuclear) parecen tener alguna validez los cálculos de área media nuclear tanto en el carcinoma epidermoide de pulmón como en el adenocarcinomas ductal de mama. En ambas neoplasias hay una correlación significativa de éste valor con la supervivencia. Otras variables como el volumen celular, el perfil del área media nuclear, los perfiles de densidad nuclear o la fracción de volumen nuclear carecen de significación pronóstico. Sin embargo, éstas variables junto con la evaluación de la irregularidad nuclear, la textura cromatínica y el tamaño nucleolar se han utilizado ampliamente como fundamento básico en la clasificación de algunas neoplasias como es el caso de los linfomas y con el examen citológico del esputo , que representa un método aceptable para el despistaje del carcinoma de pulmón ,en pacientes fumadores de alto riesgo Cuando se acompaña de un análisis de ploidía del DNA y otras variables morfométricas nucleares se ha comprobado que se incrementa significativamente las posibilidades de realizar un diagnóstico más preciso. Otro factor útil para predecir la malignidad y que se ha relacionado con el pronóstico sería el grado en el que los núcleos pierden su cualidad de ser redondos, variable que se ha cuantificado desde hace ya tiempo bajo el término de factor de redondez nuclear (NRF) (22) Corroborando que el núcleo es donde se encuentra el ADN y toda la maquinaria



necesaria para transcribir su información a ARN, investigar una enfermedad supone necesariamente identificar las alteraciones celulares y tisulares existentes en las lesiones.(24) El gran avance de la medicina en el siglo XX tiene por tanto su origen en la posibilidad de diagnosticar microscópicamente las mismas(23)

Por ello es del criterio que el uso de los sistemas de gradación morfoestereológicas en el diagnóstico del cáncer y de cáncer de pulmón permite establecer valores cuantitativos para diferenciar las distintas variedades citológica (23) y cada parámetro estudiado deja ver diferencias en las variaciones nucleares.(25)

Así lo demuestran los estudios realizados en el Hospital Dr. Rafael González Plaza, Venezuela, periodo 2010–2011 en el análisis morfométrico de células malignas y benignas en extendidos citológicos de lavado bronquio alveolar en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas , donde se determinó área nuclear, factor de forma y elasticidad nuclear de 10 citologías y cuyas conclusiones demuestran que Los cambios nucleares entre las citologías benignas y malignas de lavado bronquioalveolar de pulmón, con la aplicación de la morfometría, son claros y discriminantes en un 100% entre un caso negativo y uno positivo.(25)

En Cuba también se han realizado estudios morfométricos del núcleo sobre la línea investigativa del cáncer; se realizó una investigación en el Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin de Holguín, de enero del 2010 a diciembre del año 2011 titulado: Caracterización clínica y morfoestereológica de tumores malignos epiteliales de pulmón diagnosticados por biopsia aspirativa con aguja fina ,en donde planteron que los indicadores morfoestereológicos estudiados son útiles para establecer diagnósticos más precisos entre los grupos citológicos.(23) En el Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro» de Villa Clara, entre enero de 2012 y diciembre de 2013 también se estudió morfométricamente el núcleo celular en el carcinoma de células renales que determinó relaciones positivas, fuertes y significativas entre la mayoría de las variables.(26)

El estudio más reciente sobre el comportamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas se realizó en el 2016 en el hospital "Hermanos Ameijeiras donde la frecuencia del cáncer de pulmón de células pequeñas fue de 10,3 % y el grupo de



edades que predominó fue el de 60-69 años, así como en el sexo masculino. El 50 % presentó alguna comorbilidad asociada, siendo la más frecuente la hipertensión arterial, seguido de la diabetes mellitus y cardiopatía isquémica. En cuanto al sitio primario, predominó el pulmón derecho, diagnosticándose la mayoría en etapas IV, siendo el hígado el sitio de metástasis más frecuente, seguido del pulmón contralateral y pleura. El tratamiento más utilizado fue la quimioterapia como modalidad única o con radioterapia, alcanzando una mediana de supervivencia de siete meses. Se concluyó que: el cáncer de pulmón de células pequeñas constituye la variante histológica de menor frecuencia, la mayoría de los pacientes presentan enfermedad diseminada al diagnóstico y la quimioterapia mejora la supervivencia, pero solo es curativa en una minoría de pacientes.(27) En su revisión no se constataron estudios morfométricos.

CONCLUSIONES

El cáncer de pulmón, y en especial el microcítico, 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 insuficientes los resultados del tratamiento, evidenciados por las escasas curaciones en relación con la cantidad de afectados asistidos. La aplicación de la morfometría en el estudio de los tumores reporta resultados significativos tanto en el pronóstico como en el diagnóstico diferencial. No se evidencian estudios morfométricos en el núcleo celular del carcinoma microcítico de pulmón.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Romero Pérez T, Abreu Ruíz G , Bermejo Bencom W , Monzón Fernández A .Programa integral para el control del cancer.Pautas para la gestión de la implementación. Cuba. [Internet]. 2017. [citado 17 marzo 2022] Disponible en: https://CUB_B5_Actualización%20del%20PICC.%20Junio%202017.pdf.
2. Sánchez Anaya R, Machado Rivas A. Carcinoma pulmonar: estudio clínico patológico . Artículo de revisión. 2021 [citado 17 marzo 2022];33(1):11-32. Disponible en: [https://03-sanchez-r-11-32%20\(1\).pdf](https://03-sanchez-r-11-32%20(1).pdf)
3. Nazario Dolz A, Álvarez Mato D, Castillo Toledo L Algunas especificidades en torno al cáncer de pulmón. Rev. med militar. Artículo de revisión. Cuba.2020. [citado



- marzo 2022];50(1). Disponible en :
<http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/725/664>
4. Instituto Nacional del Cáncer. Estadísticas del Cáncer. Washington, Instituto Nacional del Cáncer. Estadísticas del Cáncer. Washington: Instituto Nacional del Cáncer; 2018.[citado 17 marzo 2022] Disponible en :
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa del Cáncer de Pulmón: Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020.]. Disponible en: <https://www.bvscuba.sld.cu/libro/programa-integral-para-el-control-del-cancer-en-cuba-diagnostico-y-tratamiento-del-cancer-de-pulmon/>
6. Ayala León SJ, Agüero MA, Gauna C, Ayala León M. Factores etiológicos y caracterización de pacientes con cáncer de pulmón en el Instituto Nacional del Cáncer, Paraguay. Rev virtual Soc Parag Med Int. 2020[citado 17 marzo 2022];7(1):56-65. Disponible en:
<https://www.revistaspmi.org.py/index.php/rvspmi/a.rticle/download/156/159/>
7. Asociación Española Contra el Cáncer. Esperanza de vida y supervivencia del cáncer de pulmón. Madrid: AECC; 2019. [citado 17 marzo 2022]Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon/evolucion-cancer-pulmon>
8. García Rodríguez ME, Benavides Márquez A, Ramírez Reyes E, Gallego Escobar Y, Toledo Cabarco Y, Chávez Chacón MA. El cáncer del pulmón: algunas consideraciones epidemiológicas del diagnóstico y el tratamiento. Rev Arch Méd Camagüey. 2018[citado 17 marzo 2022];22(5):781-802. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicocamaguey/amc-2018/amc185l.pdf>
9. Anuario estadístico de salud La Habana Cuba. ISSN: versión electrónica 1561-4433.2021[citado 17 marzo 2022]Disponible en:<http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
10. Collado Otero JC, Gómez Trueba G, Díaz Mayo C. Cáncer de pulmón. En: Soler Vaillant R, Mederos Curbelo ON. Cirugía: Afecciones quirúrgicas del cuello y del tórax. La Habana: Ecimed; 2018.[citado 17 marzo 2022]Disponible en: https://www.bvs.sld.cu/libros/cirugia_afecciones_quirurgicas_cuello_torax-_tomo3/cirugia_tomo3_afecquir_cuello_cap120.pdf
11. . Rami Porta R. Nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón. Archivos de Bronconeumología 2009-2018.[citado 17 marzo 2022];45(4):159-61. Disponible en: <https://medes.com/publication/49032>
12. Grass Hernández N, Díaz Rojas P.A, Márquez Rubio A, Zaldívar Acosta Y. Caracterización clínica y morfoestereológica de tumores malignos epiteliales de pulmón diagnosticados por biopsia aspirativa con aguja fina.Rev Cubana. ARTÍCULO ORIGINAL. set. 2016. [citado: 17/03/2022];(20):3 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000300007
13. Gómez Hernández M T, Novoa Valentín N, Rodríguez Alvarado I, Fuentes Gago M, Gonzalo Varela S, Jiménez López MF. Modificación del riesgo de mortalidad y



morbilidad tras resección pulmonar en los últimos 20 años. Archivos de Bronconeumología . 2020[citado 17 marzo 2022];56(1):23-27 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289619302340>

14. Barrón-Barrón F, Guzmán-De Alba E, Alatorre-Alexander JA, Aldaco Sarvide F, Bautista-Aragón Y, Blake-Cerda M, et al. Guía de Práctica Clínica Nacional para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios tempranos, localmente avanzados y metastásicos. Salud Pública Mex. 2019 [citado 17 marzo 2022]; 61(3):359-414. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/download/9916/11760>

15. Cáncer de pulmón de células pequeñas: Estadísticas. *Estadísticas adaptadas de la publicación Cancer Facts & Figures 2021* (Datos y cifras del cáncer 2021) de la American Cancer Society". Aprobado por la Junta Editorial de Cancer.Net[Internet] . 01/2021[citado 17 marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-de-c%C3%A9lulas-peque%C3%B1as/estad%C3%ADsticas>

16. Cáncer pulmonar de células pequeñas. [Enciclopedia médica](#). Medicine Plus[Internet]18 febrero 2022.[citado 17 marzo 2022]Disponible en :<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000122.htm>

17. Cáncer de pulmón de células pequeñas. American Society of clínica oncology. Cancer.Net Guide 2021 [Internet] [citado 17 marzo 2022] Disponible en :<https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-de-c%C3%A9lulas-peque%C3%B1as/estadios>

18. Tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas (PDQ®)-Versión para profesionales de salud. Instituto Nacional del Cáncer 2022 [Internet]. [citado 17 marzo 2022]Disponible en:<https://www.cancer.gov/espa%C3%B1ol/tipos/pulm%C3%B3n/pr0/tratamiento-pulm%C3%B3n-c%C3%A9lulas-peque%C3%B1as>

19. Pérez-Martínez O, Vidal-García I, Montero-Martínez C, Provencio M, Ruano-Ravina A. Características al diagnóstico y supervivencia de estadios I y II de cáncer de pulmón. Arch Bronco neumol.2018.[citado 17 marzo 2022];54(8):420-6.Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0300289618300619.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

20-Ramón C. Cáncer de pulmón. Sociedad Oncológica Española Medica.2019[Internet] [citado 17 marzo 2022]Disponible en :<https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon>

21.Barrionuevo Cornejo C, Dueñas Hanco D. Clasificación actual del carcinoma de pulmón. Consideraciones histológicas, inmunofenotípicas , moleculares y clínicas. Horiz. Med. Artículo de revisión. Lima oct./dic 2019.[citado 17 marzo 2022];19(4) Disponible en : <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n4.11>



22. Moro Rodríguez J.E. VIII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. Unidad de Microscopía Confocal y Morfometría.2006. [Internet] [citado 17 marzo 2022] Disponible en : <http://conganat.cs.urjc.es/ojs/index.php/conganat/article/download/23/23-2070-1-PB.pdf>
23. Grass Hernández N.M. Caracterización clínica y morfoestereológica de tumores malignos epiteliales de pulmón diagnosticados por biopsia aspirativa con aguja fina. Ccm .Articulo original-Holguín[citado 17 marzo 2022];20(3) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000300007
- 24.Colectivo de autores. Atlas de Histología Vegetal y Animal. La célula. 4. El núcleo. Universidad de Vigo España.2022. [Internet] [[citado 17 marzo 2022]Disponible en:<https://mmeclas.webs.uvigo-es>
- 25.Naranjo D; Rodríguez N; Simmons, M; Roque C. Análisis morfométrico de células malignas y benignas en extendidos citológicos de lavado bronquio alveolar en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas del Hospital Dr. Rafael González Plaza, periodo 2010–2011.Venz.Articulo original.2011.[Internet][citado 17 marzo 2022] Disponible en: <http://mriuc.bc.uc.edu.ve/handle/123456789/6648>
- 26.Cabrera Roche B. Estudio morfométrico del núcleo celular en el carcinoma de células renales .Rev Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Articulo original.2018. [citado 17 marzo 2022];22(1) Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=79951>
- 27.Cáceres Lavernia H Comportamiento del cáncer de pulmón células pequeñas en el hospital Hermanos Ameijeiras. 2016 Revista Electrónica Marrinello Vidaurreta .Articulo original. 2016. [citado 17 marzo 2022];20(2) Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu>



**Tercer Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.**

