
NEOPLASIA PULMONAR. REVISION DE DATOS CLINICOS, DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICOS

María Cristina Castillo, Dra. Gisela Jorgelina Mesch
Dr. Emilio Pablo Ignacio Benavente, Dra. Natalia Mabel Blanco

RESUMEN

Actualmente el Cáncer de Pulmón, principalmente el tipo de células no pequeñas (CPCNP), es la neoplasia maligna más frecuente, y causante de un tercio de todas las muertes por cáncer, con un aumento de su incidencia en los últimos años; debido al alto consumo de tabaco, que constituye uno de los principales factores modificables a través de la prevención primaria.

El presente trabajo constituye una revisión bibliográfica actualizada basada en la gran diversidad de manifestaciones clínicas que puede presentar un paciente con cáncer de pulmón, pero inevitablemente consultan en estadios avanzados de la enfermedad con bajos porcentajes de respuesta terapéutica, de esto surge la necesidad de realizar un diagnóstico precoz en pacientes asintomáticos con diagnósticos en etapas resecables.

La radiografía de tórax y la TAC conjuntamente con la broncoscopia y citología constituyen recursos útiles para el diagnóstico, accesibles en la mayoría de los centros hospitalarios de derivaciones regionales.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón esta aún en espera de un método más efectivo para el control del tumor primario, y es la cirugía el único proceder curativo; quedando las medidas paliativas a los casos avanzados o condiciones médicas coexistentes que impiden la cirugía, los que contribuyen a prolongar la vida de estos pacientes, disminuyendo su sintomatología y mejorando sus condiciones generales y su calidad de vida.

ABSTRAC

At the moment the Cancer of Lung, mainly the type of nonsmall cells, is neoplasia malignant more frequent, and cause of a third of all the deaths by cancer, with an increase of its incidence in the last years; due to the high tobacco consumption, that constitutes one of the main modifiable factors through the primary prevention. The present work constitutes a bibliographical revision updated cradle in the great diversity of clinical manifestations that can present/display a patient with lung cancer, but inevitably consult in advanced stages of the disease with low percentage of therapeutic answer, from this arises the necessity to make a precocious diagnosis in asintomáticos patients with diagnoses in resecables stages. The x-ray of thorax and the TAC jointly with broncoscopia and cytology constitute useful resources for the diagnosis, accessible in most of the hospitable centers of regional derivations. The surgical treatment of the lung cancer this still awaiting a more effective method for the control of the primary tumor, and is the surgery only the behavior curative; having left the palliatives measures to the advanced cases or coexisting medical conditions that prevent the surgery, those that contribute to prolong the life of these patients, diminishing their sintomatología and improving their general conditions and their quality of life.

INTRODUCCION

El cáncer de pulmón es uno de los tumores sólido más frecuentes en el mundo; representa el 22% de todos los canceres del hombre y el 8% de todos los canceres de la mujer, aunque esta frecuencia, en ella, sé esta incrementando trágicamente debido al aumento del consumo de cigarrillo ⁽¹⁾. Estos cambios sociales que la mujer ha tenido en las últimas décadas, han provocado que la relación hombre/mujer variara de 10:1 en los últimos 60 años a 1,3:1 en la actualidad ⁽²⁾. La máxima pendiente la encontramos en el grupo de edad de 55-74 años en los hombres y en el grupo de 45-55 años en mujeres ⁽³⁾.

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 malos los resultados del tratamiento, evidencia-

dos por las escasas curaciones con relación a la cantidad de enfermos asistidos ⁽⁴⁾.

La sobrevida de los pacientes con enfermedad avanzada solo se ha incrementado modestamente en los últimos treinta años y curan aquellos individuos con enfermedad resecable, quienes constituyen la minoría ⁽⁵⁾.

ETIOLOGIA

Clásicamente se consideraba la edad, el sexo, la etnia y el tabaquismo como grandes factores predictivos del cáncer pulmonar ⁽⁵⁾. En la actualidad es conocida la relación entre el cáncer de pulmón y el hábito de fumar, especialmente en los canceres microcíticos y escamoso. El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón es unas 10 veces mayor en los fumadores de cigarrillo con respecto a los no fumadores, encontrándose en relación directa con la duración y cantidad de cigarrillos consumidos. Pero

además de autodañarse, el fumador, perjudica a otros exponiéndolos a la inhalación pasiva del humo del cigarrillo. Lo que nos lleva a inferir que el cáncer de pulmón es potencialmente prevenible.

Otros factores relacionados son el asbesto que aumenta el riesgo 4 veces en los no fumadores, especialmente del adenocarcinoma, y 90 veces el riesgo de desarrollar un carcinoma escamoso en los fumadores; la raza negra es la más comúnmente afectada. Las radiaciones son reconocidas como factor de riesgo para las oat cell; y entre otros factores figuran: el cromo, el níquel, la cicatriz o granuloma pulmonar y otros carcinomas primarios de pulmón ^(4, 6, 7).

PATOGENIA

Se ha relacionado el cáncer de pulmón con los oncogenes de la familia Ras (>K,H), Myc (C,L) y Erb. Se vio una menor sobrevida y elevada proporción de una mutación en el codon 12 del gen Ras en los carcinomas microcítico y en el 5 al 18% de los carcinomas epidermoides se ha podido reconocer la presencia de ADN del virus del papiloma. Se ha observado que un 10 a 20% de los carcinomas de pulmón de células no pequeñas contienen péptidos neurosecretorios del tipo neuroendócrino ⁽⁶⁾.

ANATOMIA PATOLOGICA

El cáncer de pulmón se puede dividir desde el punto de vista anatomopatológico, por su cuadro clínico y su respuesta al tratamiento en 2 grandes grupos:

1. Carcinoma de pulmón de células pequeñas: corresponde al 20% del total en sus distintas variedades o subtipos: linfocítico, intermedio y el combinado (combinado con escamoso y adenocarcinoma)
2. Carcinoma de pulmón de células no pequeñas: corresponde al 80% del total. Encontramos dentro de estos al carcinoma de células escamosas (30%) relacionado con el hábito de fumar; el adenocarcinoma (40%) en sus formas acinar, papilar, broncoalveolar y mucinoso, no vinculado con el hábito de fumar; y el carcinoma de células grandes o indiferenciado (15%) ^(4, 8).

Del 15 al 20% de los tumores pulmonares son formas histológicas *mixtas*.

Diseminación o método de propagación: las vías de diseminación son la linfática, locoregional (por contigüidad) y la hemática. La diseminación en el momento del diagnóstico es del 40% en los carcinomas de células no pequeñas, y del 70% en los carcinomas de células pequeñas (4,9). Siendo el compromiso metastático el siguiente: ganglios, óseo, medula ósea, cerebro, hepático y suprarrenal ⁽⁴⁾.

CLINICA

Durante la mayor parte de su evolución, el cáncer pulmonar es silencioso desde el punto de vista clínico. La presencia de síntomas significa que la enfermedad esta avanzada y el pronóstico es peor que cuando se diagnostica por una anomalía radiológica asintomática. Los síntomas se dividen en 4 categorías:

- Los que se deben al crecimiento local del tumor: tos, disnea, dolor torácico, expectoración, hemoptisis, etc. El crecimiento paulatino puede llevar a una obstrucción bronquial con la consiguiente atelectasia, neumonía y ocasionalmente absceso pulmonar. El paciente desarrolla signos característicos de esta afección, es decir, fiebre, leucocitosis y, en los casos de compromiso pleural, dolor tipo puntada de costado. La disnea puede depender además de la falta de ventilación de los segmentos, lóbulos o incluso del pulmón en su totalidad.
- Los que son producidos por la invasión del tumor en las estructuras adyacentes: disfonía, síndrome de la vena cava superior, etc. El compromiso del mediastino puede traer manifestaciones de obstrucción traqueal, compromiso esofágico con disfagia, parálisis recurrencial, parálisis del nervio frénico, etc. En un tumor del vértice pulmonar con invasión del opérculo torácico el paciente refiere cervicobraquialgia en el territorio cubital (Síndrome de Pancoast Tobías). También puede existir signos de irritación simpática (Pourfour du Petit) o de anulación (Claude Bernard-Horner). A nivel pericárdico se puede hallar taponamiento por derrame con arritmias o falla cardiaca. El bloqueo linfático puede producir derrame pleural y linfagitis carcinomatosa.
- Los que se deben a metástasis: adenopatía, hepatomegalia, convulsiones, dolor óseo, fracturas, etc.
- Los síntomas paraneoplásicos son: de origen neurológico (degeneración cerebelosa y encéfalo mielitis); de origen muscular (miositis y miastenia); dermatológico (acantosis nigricans, esclerodermia, dermatomiositis); esquelético (hipocratismo digital, uñas en vidrio de reloj y osteoartropatía hipertrofiante); vascular (tromboflebitis migratoria) y metabólico (Sind. de Cushing, retención hídrica por hipersecreción de hormona antidiurética, hipercalcemia por secreción de una hormona similar a la parathormona).

Otros síntomas generales que se suelen encontrar son la pérdida de peso, anorexia, fiebre y astenia ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se puede dividir en tres etapas:

1-Diagnóstico histológico:

- a) **citología del esputo:** con buena técnica y por lo menos 5 muestras se llega al diagnóstico citológico en el 40-85% de los casos y los falsos positivos oscilan entre el 1 y el 3%. Es preferible obtener las muestras después de la broncoscopia. Cuando más central es el tumor mayor será la eficacia de la citología.
- b) **broncoscopia:** un 30% de los tumores, por el hecho de ser periféricos, no son accesibles por este método, pero junto con el lavado y cepillado bronquial y las biopsias endobronquiales se obtiene el diagnóstico hasta en el 90% de los casos.
- c) **biopsia transbronquial, punción transtorácica y aspirado con aguja fina:** estos métodos sirven para el diagnóstico histológico en tumores no accesibles o periféricos. Se describen un 15% de falsos negativos. Todos estos métodos deberían acompañarse de microscopía electrónica, inmunohistoquímica, citometría de flujo, genética molecular y cultivos celulares (estos últimos con la finalidad de evaluar la quimiosensibilidad) ^(6,12). En presencia de nódulos solitarios en pacientes con factores de riesgo a quienes no puede efectuárseles PAF: enfisema, Epop, bullas, etc. por riesgo de neumotórax y en aquellos en que la PAF es negativa la indicación de cirugía: toracotomía exploradora con biopsia por congelación se impone ⁽¹³⁾.

2-Diagnóstico de extensión local:

- a) **Rx de tórax:** (frente y perfil): las imágenes preceden en meses a la sintomatología, pero al ser visibles, está demostrando que el tumor ya cumplió el 75% de su ciclo. Las imágenes pueden ser de opacidad nodular, atelectasia, ensanchamiento hilar, derrame pleural, derrame pericárdico, etc. Hay que prestar atención a las estructuras óseas, sobretudo en los tumores apicales. Puede ser dificultosa la observación de tumores o ganglios centrales. Las Rx oblicuas y descendidas de vértice muestran mejor ciertos tumores de ubicación apical.
- b) **Tomografía axial computarizada:** permite observar ambos hilos, el mediastino y el compromiso pleural; así como la respuesta al tratamiento y recaídas; Este método permite considerar la resecabilidad quirúrgica y prede-

cir el compromiso ganglionar con una sensibilidad del 80 al 95% y una especificidad del 65%. La TAC cerebral y abdominal se pedirá cuando haya signos y síntomas que así lo justifiquen, aunque es conveniente siempre realizar TAC cerebral en el oat cell, aún en el asintomático ^(6,12). La TAC de alta resolución y la TÁC helicoidal permiten detectar lesiones pequeñas menores de 1cm. (4-5mm.) determinar su densidad, localización y evaluación, y posibilitan el estudio citológico por medio de las PAF guiadas ⁽¹³⁾.

- c) **Mediastinoscopia:** es el sistema de diagnóstico más exacto y útil para comprobar el compromiso ganglionar. Se la utiliza en los casos en los que el diagnóstico por otros métodos haya fracasado.
- d) otros métodos: **mediastinotomía, videotoracoscopia y toracotomía exploradora:** se utilizan cuando todos los métodos anteriormente mencionados no llegan al diagnóstico. Pacientes grandes fumadores con obstrucción al flujo de aire demostrable por **espirometría** presentan en un gran porcentaje neoplasias de estadios 0 y I por esputo con Rx normal ⁽⁵⁾.

3-Diagnóstico de extensión a distancia:

- a) **RNM:** no ha demostrado superioridad con respecto a la TAC en el pulmón, pero si es de utilidad para ver invasión de columna y mediastino.
- b) **Centellografía:** el centellograma óseo corporal debe pedirse finte a la sospecha de lesión ósea, manifestada por dolor o contacto tumoral con una estructura de esa naturaleza.
- c) **Ecografía:** la ecografía hepática será de utilidad para evaluar las localizaciones hepáticas, y la ecopleura detectará la presencia de derrame pleural ^(6,12).
- d) **Tomografía de positrones (PET):** es una herramienta de avanzada para el diagnóstico y la investigación de un gran número de procesos patológicos. Se vale de la evaluación del metabolismo "in vivo" de las células mediaste la utilización de moléculas marcadas con radioisótopos emisores de positrones. La molécula más utilizada es la 18- Fluoruro-2-desoxiglucosa (FDG), con la que puede explorarse el consumo de glucosa a nivel tisular y si el mismo es normal o patológico. La utilización combinada de la FDG y PET con la TAC ha tenido el impacto más importante en el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón. Es costo-

beneficio porque evita un gran número de cirugías y morbimortalidad innecesarias y permite una resolución terapéutica adecuada en el corto plazo. Permite evaluar la respuesta terapéutica y la recurrencia con mayor precisión que las demás modalidades por imágenes. Es un método no invasivo y sin contraindicaciones ⁽¹⁾.

- e) otros métodos: los **marcadores tumorales**, y dentro de ellos el Antígeno Carcinoembrionario (CAE), son muy utilizados para evaluar el estado general en vista de cualquier tratamiento planeado; aunque puede estar también alterado en fumadores o procesos inflamatorios ⁽¹²⁾.

ESTADIFICACION

Desde 1985 el método de estadificación aceptado es el siguiente:

Tx: células neoplásicas presentes en secreciones pero no visibles en la Rx de tórax y mediante la broncoscopia

T0: sin evidencia del tumor primario

T1: tumor de hasta 3 cm de diámetro rodeado de parenquima pulmonar sano o pleura visceral sin compromiso del bronquio lobar

T2: tumor de más de 3 cm de diámetro o que invade la pleura visceral; tiene asociada atelectasia o neumonitis obstructiva hasta el hilio. Extensión distal máxima de hasta 2 cm de la carina.

T3: tumor de cualquier tamaño que comprometa la pared torácica, el diafragma, la pleura mediastínica o el pericardio y sin afectar los vasos o vísceras vecinas, o tumor a menos de 2 cm de la carina

T4: tumor de cualquier tamaño que comprometa grandes vasos vecinos o la carina. Presencia de derrame pleural neoplásico

N0: no se demuestra compromiso ganglionar

N1: metástasis en ganglios peribronquiales, hiliar homolateral o ambos

N2: metástasis en el mediastino homolateral y /o ganglios linfáticos subcarinales

N3: metástasis en ganglios mediastínicos contralaterales, hiliar contralateral y escaeno o supraclavicular homolateral y/o contralateral

M0: sin metástasis a distancia demostrables

M1: con metástasis a distancia demostrable ^(6,12,13)

Estadios:

E I	TI-2 N0 M0
E II	TI-2N1-2M0
E IIIa	T3 N0-I M0
	TI-2-3 N2 M0
E IIIb	T4 N0-1-2-3 M0
	T1-2-3 N3 M0
E IV	Cualquier TN con M1

La mayoría se presenta al diagnóstico con enfermedad estadio III o IV ⁽⁹⁾.

TRATAMIENTO

Constituye a los profesionales de la salud ser la vanguardia en esta lucha contra el cáncer, pero no solo al profesional altamente especializado, sino al médico del primer nivel de atención, el médico de la comunidad, este con quién el paciente establece habitualmente su primer contacto, y que puede jugar un rol fundamental en:

1. Diagnóstico precoz
2. Orientación o derivación adecuada para su correcto tratamiento
3. Estrategias de prevención
4. Orientación de estilos de vida saludables (dieta, actividad física)
5. Reducción del riesgo: tabaquismo ⁽¹⁴⁾.

En la actualidad se aceptan tres gestos efectivos en cesación tabáquica: a) intervención médica como base fundamental del tratamiento, b) terapia de reemplazo nicotínico (spray nasal, gomas de mascar de polacrilex, transdérmicas y parches, inhaladores bucales y cigarrillos), c) drogas auxiliares no nicotínicas (bupropion) ⁽⁵⁾.

Cirugía: el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón esta aún en espera de un método mas efectivo para el control de tumor primario, y es la cirugía la terapia de elección para el estudio temprano de la enfermedad (I Y II); La lobectomía y la linfadenectomía es el proceder mínimo que se debe realizar con carácter oncológico y menor morbilidad y mortalidad asociada; otros tipos de resecciones incluyen a la neumonectomía, bilobectomía y resección en cuña. La toracotomía axilovertical es la más empleada ⁽²⁾.

En los estadio I y II siempre esta indicada la cirugía, en el estadio IIIa la cirugía ha demostrado que prolonga la sobrevivida a 5 años del 10 % al 20% siempre que la resección quirúrgica sea completa. En los estadios IIIb y IV no esta indicada, con una excepción: aquellos casos con metástasis cerebral única y tumor torácico resecable, pudiendo conseguir en estos pacientes una sobrevivida a 5 años de hasta el 25%. A veces, al diagnóstico la neoplasia se presenta con un nódulo único en cada pulmón y el tratamiento debe considerar el de peor pronóstico o el tumor más avanzado. La cirugía se puede efectuar con criterio paliativo en los casos de hemoptisis, abscedación o presencia de dolor intratable.

Los resultados de la cirugía han mejorado en la última década, con menor del 4% de morbimortalidad y aproximadamente 30% de recidiva locales.

Numerosos ensayos han utilizado la quimioterapia o radioterapia neoadyuvante en pacien-

tes con compromiso ganglionar (N2), pudiendo ser posteriormente resecado el 50% de los tratados ^(6, 8, 13, 15, 16)

Radioterapia: puede ser una alternativa de la cirugía cuando ésta presenta excesivo riesgo. Se puede obtener un control local en el 60% de los pacientes con estadio III y una sobrevida del 20% a 5 años. La dosis habitual aplicada es de 50-60 Gy. Una segunda utilidad de la radioterapia es la paliativa en la enfermedad avanzada, como terapéutica antálgica, cuando existe atelectasia, en los casos de hemoptisis y en el síndrome de la vena cava superior ^(6,12).

La radioterapia cerebral profiláctica reduce el riesgo de presentar metástasis cerebrales y se asocia a un aumento significativo de la sobrevida del 5% a tres años; parece que la mejor indicación consiste en dosis totales de 3000 cGy administradas en 10 fracciones luego de completada la quimioterapia y dentro de los 3 a 5 meses del diagnóstico ⁽¹⁷⁾.

Quimioterapia: Está indicada en los estadios IIIb y IV ^(4, 6, 12). La mayoría de las recaídas son por metástasis a distancia, constituyendo ésta una fuerte razón para el uso de quimioterapia pre o postoperatoria ⁽¹⁸⁾. En teoría, la quimioterapia postoperatoria debería eliminar las micrometástasis ocultas y mejorar la sobrevida ⁽¹⁹⁾. Generalmente se usan regímenes basados en cisplatino, y de segunda línea se sugiere el uso de etopósido; Otros agentes activos serían: vincristina, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine, vindesina, ciclofosfamida, entre otros ^(9, 17, 19). Las combinaciones de dos o tres drogas activas producen 80-90% de respuesta con 10-50% de respuestas completa, dependiendo del estadio ^(9,17).

La quimioterapia, la radioterapia o ambos hasta el presente no han demostrado (asociados a la cirugía) ser superiores a esta última sola.

Sería razonable recomendar quimioterapia adyuvante para aquellos pacientes con estadio Ib a IIIa ⁽¹⁹⁾. La neoadyuvancia está en investigación, para el estadio II y T3 N0-1 con probabilidad de diseminación o recidiva local, en estos casos la asociación quimioterapia más radioterapia puede ser más apropiada ⁽¹⁵⁾.

En el uso de drogas antineoplásicas se debe dar preferencia a aquellas que incrementan la curabilidad, debido al alto costo del tratamiento ⁽²⁰⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Guirao M. PET en el cáncer pulmonar. *Rev Argent Canc* 2002; 30(1/2): 8-14
2. González M, Mancebo D, Fuentes Valdés E. Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer primario de pulmón de células no pequeñas en los estadios I y II, *Rev Cubana Cir* 2003 ene-mar; 42(1)
3. Bernal Pérez M. Incidencia hospitalaria en España de Cáncer de Pulmón período 1978-87. *Oncología* 1993; 7: 61-4
4. Blanco Villalba JC, Santos R, Batagelj E, Lehmann O, Medina L, Blanco Villalba M, Vega P. Experiencia en el tratamiento del Cáncer de Pulmón. Revisión epidemiológica de los datos clínicos y patológicos. *Rev Argent Canc* 2004; 32(1):32-40
5. Abritta A. Actitud Médica, Prevención y Diagnóstico Precoz en Cáncer de Pulmón. *Rev Argent Canc* 2000; 28(1): 5-7
6. Puyol J, Podestá E, Maldonado D, Pazos C, Jovtis S, Morera F. Tratamiento del carcinoma de pulmón de células no pequeñas, Visión Crítica de nuestra Experiencia. *Rev Argent Canc* 1999; 22(3): 159-68
7. Assán JD, Ramírez H, Sena C, Lojo J. Encuesta sobre tabaquismo en estudiantes de 1º a 6º año de la facultad de medicina de la UNNE-Corrientes-Argentina. *Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina-Nº124- feb* 2003:10-3
8. Barroso Álvarez M, Pérez Corrales A. Nuevos aspectos en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón tipo células no pequeñas. *Rev Cubana Oncol* 2000; 16(1):13-21
9. Bunn P. Cáncer de pulmón: nuevas combinaciones en el tratamiento del cáncer avanzado de células pequeñas y no pequeñas. *Rev Argent Canc* 1996; 24(2): 82-7
10. Pino Alfonso P, Gassiot Nuño C, Hernández Lima L, Hernández Pino Y, Martínez Cruz N, Verdecia Rodríguez M. Estudio endoscópico de 500 pacientes con hemoptisis. *Rev Cubana Med* 2002 jul-ago; 41(4)
11. González M, Mancebo S, Fuentes Valdés E. Resultado del tratamiento quirúrgico del cáncer primario de pulmón de células no pequeñas en los estadios I y II. *Rev Cubana Cir* 2003 ene-mar; 42(1)
12. Hoyo E. *Carcinoma de pulmón*. En: Ferraina P, Oria A, ed. *Cirugía de Michans*. 5º Edición. Buenos Aires: El Ateneo, 2000:358-70
13. Said Alume H. Actualidad y perspectivas en el tratamiento del cáncer de pulmón. *Pren Méd Argent* 2001; 88: 612-14
14. Martínez Peñalver I. Prevención del cáncer. Curación definitiva. *Rev Cubana Oncol* 1998; 14(3):141-42
15. Ginsberg R. Tratamiento de los estadios tempranos del cáncer de pulmón, ¿Que papel cumplen las terapéuticas adyuvantes y neoadyuvantes? *Rev Argent Canc* 1996; 24(2): 88
16. Ruckdeschel J, Wagner H, Robinson L. Cáncer de pulmón localmente avanzado. *Rev Argent Canc* 1996; 24(2): 90-2
17. Bruno M. Comentarios de la 36º Reunión Anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, Mayo 20-23, 2000. New Orleans, LA: Cáncer de pulmón a no células avanzado. *Rev Argent Canc* 2000; 28(3): 114-18
18. Bunn P. Rol de la quimioterapia adyuvante en cáncer de pulmón no oat cell estadio IB-III0. *Rev Argent Canc* 2004; 32(3) 154-55
19. Jonson D. Quimioterapia adyuvante postoperatoria en cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Rev Argent Canc* 2004; 32(3): 156-57
20. Collazo Herrera M, Rovira i Foros J. Criterios sobre la evaluación económica de los medicamentos antineoplásicos. *Rev Cubana Oncol* 1997; 13(1): 23-30