

Cáncer pulmonar: avances en el siglo XXI

Drs. Felipe Martin Piñate*, José Luis Molina**, Trina Martin de Molina***

RESUMEN

En la presente década, el cáncer pulmonar ha producido más de 4 800 000 muertes cada año, consolidándose como la primera causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo, para ambos sexos. Según la Organización Mundial de la Salud, no hay esperanzas de solución para los próximos cincuenta años. La enfermedad es compleja, grave, mortal, epidémica, tabaco dependiente, formando parte del 6 % de la mortalidad general por tabaquismo. El objeto principal de esta revisión es informar el avance que ha logrado la ciencia médica en el presente siglo. La contextualización del tema nos permite hacer una selección de los hallazgos más relevantes en: epidemiología como es, la incipiente introducción del componente molecular gracias al uso de marcadores tumorales; en patología, las biopsias pueden informar sobre la variedad histológica y el perfil genético de la misma a objeto de evaluar el alto riesgo de morir, de acuerdo a los genes identificados. Desde el punto de vista clínico, destaca la séptima edición de la estadificación del cáncer de pulmón de células no pequeñas, por medio del sistema TNM, la cual ayuda a crear un mejor pronóstico y una mejor selección terapéutica; los procedimientos diagnósticos de última generación como: tomografía helicoidal, tomografía por emisión de positrones, ultrasonido transbronquial, broncoscopia autofluorescente, broncoscopia virtual, citometría cuántica automatizada y otros, han sido de gran valor para el diagnóstico temprano de la enfermedad. El tratamiento curativo está reservado a lesiones incipientes y el mejor esquema terapéutico para carcinoma de células no pequeñas es la cirugía y quimioterapia adyuvante. La genoterapia e inmunoterapia continúan en fase experimental, la quimioprevención con

resultados controversiales y la prevención primaria la consideramos clave en el control definitivo de la enfermedad.

Al final del trabajo se hacen proyecciones para el futuro y consideraciones preliminares con énfasis en el estado de incertidumbre en que nos encontramos ante la epidemia, el reto que ella representa para la comunidad médica y la necesidad de continuar profundizando el estudio del genoma tumoral con la perspectiva de una efectiva gen e inmunoterapia así como la esperanza de una bien orientada prevención primaria como la mejor estrategia de lucha contra el cáncer pulmonar.

Palabras clave: Cáncer pulmonar. Avances. Futuro. Siglo XXI

SUMMARY

In this decade, the pulmonary cancer has produced more than 4 800 000 deaths each year, consolidating as the first cause of mortality from cancer in the world, for both sexes. According to the World Health Organization, there is no hope of solution for the next fifty years. The disease is complex, serious, fatal, epidemic, tobacco depending and part of 6 % of overall mortality by smoking. The main purpose of this review is to report the progress of science medical in this century. The contextualization of the them let us to make a selection from the findings more relevant in: epidemiology as it is the early introduction of the molecular component through the use of tumor markers; in pathology, biopsies studies can report on histological variety and genetic profile to order to report on the high risk of death, according to the identified genes. From the clinical point of view, is the seventh edition of the staging of the lung cancer non small cell, in the TNM system, which helps create a better prognosis and better therapeutic; targeting cancer staging diagnosis procedures of last generation as: helical scans, tomography by emission of positrons, transbronchial ultrasound, autofluorescence bronchoscopy, virtual bronchoscopy, automated quantum

* Miembro Correspondiente Nacional, Puesto N° 1.

** Médico Jefe de la Unidad de Tórax Hospital José Ignacio Baldo. Jefe de Cirugía de Tórax. Hospital José Ignacio Baldo El Algodonal.

*** Médico Adjunto Servicio de Neumonología Hospital José Ignacio Baldo. El Algodonal

citometry and others, have been of great value to the early disease diagnosis. Curative treatment has been reserved to emerging injuries and the best therapeutic scheme for non-small cell carcinoma is surgery and adjuvant chemotherapy. Genotherapy and immunotherapy continue in experimental phase, quimioprevention with controversial results and primary prevention mean the key in the final control of the disease. At the end of the work, there are projections for the future and preliminary considerations with emphasis on the state of uncertainty that we have before the epidemic, the challenge it represents for the medical community and the need to further study of the tumor genome with the prospect of an effective geno and immunotherapy as well as the hope of a focused primary prevention as the best strategy against lung cancer.

Keywords: Lung cancer. Advances. Future. 21st century

INTRODUCCIÓN

El propósito del trabajo es mantener informado a especialistas y a la comunidad médica sobre los cambios acontecidos en la primera década del presente siglo, relacionados con el estudio y tratamiento del cáncer pulmonar. Es notable el avance del conocimiento científico sobre dicha patología a expensas de la biología molecular y logros de la multidisciplinariedad. Estamos interesados en la presentación y discusión de los diferentes aspectos contenidos en la temática: nuevas definiciones e investigaciones, innovada epidemiología, cambios en patología, cambios conceptuales en la clínica, incluyendo últimos procedimientos diagnósticos, estadificación clínica de la enfermedad, así como variantes en la propuesta terapéutica con la idea de que el médico pueda administrar lo mejor posible los avances recientes a favor de personas tributarias de la pandemia.

Para explorar el tema, se han revisado trabajos de investigación de diversas fuentes incluyendo estudios propios de los autores. Se revisaron aspectos epidemiológicos, patológicos, clínicos, últimos procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

La delimitación del estudio tuvo como espacio la Unidad de Tórax del Hospital “José Ignacio Baldo”.

El contenido está dirigido a especialistas, comunidades médica y educativa y a las autoridades gubernamentales.

El trabajo se justifica porque permite enfrentar la patología y aspira contribuir en la lucha contra el cáncer pulmonar.

Los hallazgos del marco teórico referencial

muestran una situación de crisis que identifica al cáncer pulmonar como la primera causa de letalidad por cáncer para ambos sexos en todo el mundo. Observamos muchas interrogantes y pocas respuestas a los graves problemas no resueltos en la primera década del presente siglo.

Contextualización temática

Epidemiología: en el año 2008, las muertes por cáncer pulmonar fueron 166 000 en Estados Unidos, cifra que está por encima de las muertes causadas por cánceres de próstata, mama y colon-recto combinados a pesar de que la incidencia del cáncer pulmonar es menor que la del cáncer de próstata en hombres y de mama en mujeres. Los cánceres de próstata, mama y colon-recto en la actual década han mejorado la sobrevida a los cinco años, en forma significativa, en cambio la sobrevida por cáncer pulmonar es muy pobre (5 %-16 %). El 90 % de los tumores malignos del pulmón son de origen tabáquico, tan solo un 10 % corresponden a no fumadores (1). Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) una tercera parte de los hombres en el mundo son fumadores, quince millones de cigarrillos son vendidos diarios; de 30 % a 40 % de los hombres son fumadores en EE.UU y Europa y del 15 % al 30 % de las mujeres fuman. En todo el mundo hay de 80 000 a 100 000 personas que comienzan a fumar cada día (2). El cáncer pulmonar es actualmente el cáncer más diagnosticado en todo el mundo, se estima la incidencia en un millón trescientos cincuenta mil nuevos casos por año y un millón ciento ochenta mil muertos anualmente. Su morbi-mortalidad lo identifica como uno de los más graves problemas dentro de las enfermedades del tórax (3).

La epidemiología molecular está en proceso de consolidación gracias al avance en el estudio de la biología molecular del cáncer pulmonar. Parte de la idea de que en el humo del cigarrillo hay muchas sustancias carcinogénicas, más de cien son metabolizadas por el cuerpo humano y pueden ser detectados en los fumadores, determinándose el nivel de riesgo o enfermedad. Es difícil obtener datos de fumadores no enfermos; faltan más estudios (4).

Patología: desde el punto de vista histológico el cáncer pulmonar comprende dos categorías:

Carcinoma de células pequeñas, de crecimiento rápido y alta mortalidad, para muchos es considerado

como una enfermedad sistémica. Representa el 19 % de los tumores malignos de pulmón.

Carcinoma de células no pequeñas, de menor agresividad; representa el 81 % (adenocarcinoma: 40 %, epidermoide 27 %, carcinoma de células grandes 8 %, carcinoma bronquiolo-alveolar: 4 %, mixto: 2 %, carcinoide: 1 %) (5).

El comité de expertos patólogos de la OMS, ha tomado en cuenta aspectos morfológicos y moleculares para una mejor comprensión que oriente sobre el origen y la biología de las lesiones de localización central o periférica en las vías áreas; las centrales para identificar tumores o condición pre-maligna ubicados en la parte proximal de las vías respiratorias y lesiones periféricas como el adenocarcinoma y sus precursores, de múltiples variantes según sus características histológicas, moleculares, inmunohistoquímica, citología e histogénesis (6). Además la biopsia pulmonar puede predecir evolución de la lesión según las características de la geno-expresión dada por la variedad histológica de acuerdo al perfil genético de la misma según subtipos permitiendo diferenciar cáncer de alto riesgo de morir de acuerdo a los genes identificados de tal manera que el estudio biopsico puede informar sobre aspectos morfológicos, predictivos y pronósticos con el uso asociado de biomarcadores en pacientes con cáncer pulmonar (7).

Clínica: desde el punto de vista clínico los cambios observados vienen de la imaginología, procedimientos diagnósticos moleculares y actualización reciente de la estadificación del cáncer pulmonar de células no pequeñas. En nuestra serie, el 95 % de los casos de cáncer pulmonar para el momento del diagnóstico presentan enfermedad avanzada locorregional y/o generalizada; el porcentaje restante (5 %) son tributarios de tratamiento curativo (8). En EE.UU, el 75 % de los casos son diagnosticados en estado avanzado locorregional y sistémico. En el diagnóstico lo más resaltante para los momentos actuales es la imaginología y uso de biomarcadores; los casos de diagnóstico temprano están reservados para nuevos procedimientos imaginológicos y pruebas moleculares (9). La última versión del estadio clínico para el cáncer pulmonar corresponde a la séptima edición (enero 2009) trabajo actualizado por el Comité Internacional de Estadificación (CIE) de la sociedad internacional para el estudio del cáncer pulmonar: el T1, se sub-clasifica en T1a: tumor menor o igual de 2 cm, T1b: tumor mayor de 2 cm e igual o menor

de 3 cm, el T2 comprende; T2a: tumor mayor de 3 cm e igual o menor de 5 cm, T2b: tumor mayor de 5 cm e igual o menor a 7 cm, T3: tumor mayor de 7 cm. Además comprende T4 con nódulos adicionales en el mismo lóbulo del tumor, T4: tumor que infiltra mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales y carina. Modificaciones: nódulo o nódulos adicionales en el lóbulo homolateral diferente de aquel del tumor primario se reclasifica como T4, antes se consideraba M1; nódulos satélites dentro del lóbulo del tumor primario, ipsilateral, ya no es T4 sino T3; T4 por derrame pleural maligno se clasifica M1. M1a: nódulos tumorales separados en un lóbulo contralateral; con nódulos pleurales o derrame pleural o derrame pericárdico maligno y M1b comprende aquellos tumores con metástasis a distancia. Los cambios introducidos ayudan a crear un mejor pronóstico y pueden ser relevantes en el tratamiento terapéutico. La reclasificación del cáncer pulmonar para esta nueva edición se basó en las diferencias de supervivencia dando lugar a diferentes subgrupos dentro del sistema TNM. Esta nueva clasificación no es perfecta ni definitiva pero es la que usaremos hasta el 2016, cuando aparezca la próxima edición (10).

Diagnóstico: el diagnóstico sigue la orientación en dos direcciones: a) diagnóstico histológico y b) diagnóstico clínico por estadio. En la presente década se han desarrollado los siguientes procedimientos diagnósticos que llamaríamos de última generación:

*Tomografía helicoidal o espiral computarizada (STC) de gran valor en lesiones menores de 3 mm de diámetro menor, permite el diagnóstico en más del 70 % de los tumores en el estadio 1 (11).

*Tomografía por emisión de positrones (PET) de gran valor para diagnóstico, estadiar y seguir evolución terapéutica (12).

*Ultrasonido transbronquial útil en la detección temprana del cáncer pulmonar; se puede emplear con aguja fina de aspiración transbronquial para diagnosticar y estadiar por medio de estudio citológico de ganglios mediastinales (13), el ultrasonido transbronquial aventaja a la broncoscopia autofluorescente en el tratamiento de lesión endobronquial con el uso de terapia fotodinámica ya que informa sobre la extensión extracartilaginosa, lo cual define si el tratamiento debe ser quirúrgico, radioterapéutico o quimioterapia (11). El ultrasonido transbroncoscópico es muy útil en el diagnóstico del cáncer pulmonar cuando están presentes ganglios mediastínicos en la tomografía computarizada pero no

está bien definido su papel cuando no se evidencian los ganglios. Muestra una sensibilidad de un 99,5 % y una especificidad de un 100 %, para detectar ganglios ocultos no identificados en tomografía computarizada. Evita la toracotomía en un 13 % de los casos y altera el manejo de los pacientes en un 25 % de los casos que no presentan nódulos visibles en la tomografía computarizada (TC) (14).

*Broncoscopia auto-fluorescente tiene ventaja en relación con la broncoscopia de luz blanca en la detección de tejido neoplásico pre-invasivo pues magnifica la lesión, seis veces el tamaño real (11).

*Citometría cuántica automatizada (AQC) valiosa porque detecta alteraciones genómicas con el uso de biomarcadores (telomerasa) en células exfoliadas procedentes de lesiones tempranas. Además, junto con la tomografía en espiral y la broncoscopia autofluorescente permite identificar personas de alto riesgo (11). El procedimiento último combinado de más prestigio dentro de los exámenes de última generación es la combinación de AQC con SCT.

*Uso de sensor electrónico que funciona como olfato mecánico para detectar componentes orgánicos volátiles contenido en el aire espirados, para detectar cáncer broncogénico en fumadores con una sensibilidad de un 71,4 % y una especificidad de 91,9 % (15).

*Broncoscopia virtual, permite obtener imagen tridimensional del árbol bronquial dando imágenes reales gracias al uso del *software* para medir dimensiones de lesión endobronquial, mediastinal y estructuras periféricas del pulmón, partiendo de imágenes recogidas por el sensor y reconstruidas por la tomografía computarizada, imágenes que no pueden ser recogidas por el broncoscopio tradicional (16).

PET y nanotecnología, dan imagen molecular de geno-expresión pulmonar, lográndose diagnóstico predictivo de acuerdo a los cambios moleculares encontrados y registrados en el mapa que puede traducir como expresión genética imágenes moleculares correspondientes a procesos inflamatorios y alteraciones celulares hasta la apoptosis. La técnica es aplicada en el estudio del cáncer pulmonar y para evaluar evolución posgenoterapia (17).

Tratamiento: para el cáncer pulmonar de células no pequeñas el tratamiento es estadio dependiente y los mejores resultados están reservados para lesiones incipientes de la enfermedad, pacientes en quienes la cirugía es curativa (18).

La quimioterapia adyuvante es beneficiosa para casos incipientes y estadios 2 y 3 (9). Se considera el tratamiento adecuado cuando hay evidencia de temprana microdiseminación de la enfermedad a partir del acto quirúrgico (19).

La terapia fotodinámica (PDT) es curativa en lesión incipiente, en casos de contraindicación médica o edad avanzada; emplea láser (20).

Para carcinoma de células pequeñas la recomendación última es combinar platinum con atoposide (9).

Radioterapia: reservada para casos de enfermedad avanzada locoregional (carcinoma de células no pequeñas).

La genoterapia: no es comprendida en su totalidad, trata de controlar el crecimiento y división de la célula maligna cuando sobre su núcleo tiene como blanco el factor de crecimiento (EBFR); induce apoptosis. Otro es el anti-P185 ER2/ trastuzumab (herceptin) que inhibe el crecimiento celular en el carcinoma de células no pequeñas (20).

La inmunoterapia pasiva y activa tienen resultados beneficiosos y fallas (20).

El tratamiento preventivo comprende quimio-prevención con resultados ambiguos como los obtenidos con el uso de betacarotenos y retinoides (21). En los momentos actuales se usa té verde y brócoli destinado a prevenir el desarrollo de la enfermedad en personas de alto riesgo (21). En relación con la prevención secundaria, destinada a la cesación tabáquica, sobresale para los momentos actuales el uso de la varenciclude, con un 44 % de cesación en 12 semanas, lo cual representa un 29 % por encima de los resultados obtenidos con el uso del bupropion (2). La prevención primaria es clave en el control definitivo de la enfermedad y espera por una mejor campaña educativa (22).

Futuro

Según el Dr. Charles A Powell, de la Universidad de Columbia, NY: “en la década pasada la investigación científica se dedicó al estudio de la biología tumoral a través de los marcadores tumorales; en la actualidad el uso de los biomarcadores es de rutina en la práctica clínica en el manejo de pacientes con cáncer pulmonar”, aceptando que se necesitan más estudios para años futuros, habida cuenta de la luz que han aportado los marcadores moleculares en la tumorigénesis pulmonar y su progresión. Pruebas futuras determinarán el perfil de la genoexpresión

como herramienta útil en el diagnóstico, predicción y pronóstico del cáncer pulmonar (23).

La OMS estima que para los tiempos por venir la epidemia tabáquica representa una crisis de dimensiones impactantes que involucra la muerte de 500 millones de personas a causa del tabaco en las próximas décadas, a razón de 10 millones cada año; para el año 2020 el cigarrillo será la causa de más del 12 % de la mortalidad global y causaría la muerte de unos 250 millones de niños en el mundo (24). Para el año 2020 en América Latina y el Caribe morirán 400 mil personas cada año (25).

La OMS considera que a partir del año 2020 el cigarrillo será causa de muerte para 10 millones de persona por año y para mediados del siglo los cálculos no van a mejorar (26). Ante esta perspectiva es imperativo continuar y mejorar el estudio molecular a objeto de un más efectivo tratamiento genómico y proteómico del cáncer pulmonar (19). La genoterapia e inmunoterapia están destinadas a dar en el blanco del tumor primario y de la enfermedad metastásica (20).

La prevención primaria representa la mejor estrategia de prevención sobre todo para la población joven; la quimioprevención debe prestar atención futura al uso de drogas que han tenido éxito en animales de experimentación como son los glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos, té verde y brócoli, entre otros, propuestos para ser efectivos en etapas tempranas de la carcinogénesis antes que se desarrolle la neoplasia. La educación a través del aprendizaje transformacional está destinada a crear conciencia para cambiar conductas y erradicar vicios generados por la sociedad (22).

Perspectivas

Neumonológica: uso de biomarcadores y quimioprevención.

Genética: amerita una más desarrollada instrumentación que regule los cambios del ácido desoxirribonucleico.

Farmacológica: generar drogas que frenen las alteraciones moleculares antes de producirse la mutación.

Consideraciones preliminares

En estos primeros años del siglo XXI se han producido grandes cambios en el manejo del cáncer pulmonar sobre todo en lo relacionado a epidemiología, diagnóstico, estadio clínico y diferentes opciones de

tratamiento sin mejorar la sobrevida a los cinco años. Es nuestro interés que la comunidad científica reaccione ante la devastación que significa la epidemia producto del cáncer pulmonar.

Nuevas tecnologías pueden detectar enfermedad temprana con más frecuencia.

Más importante que los avances en diagnóstico y tratamiento está el hecho que el cigarrillo está reconocido como el principal factor causal del cáncer pulmonar, por tanto necesitamos aprender más sobre tabaco y cáncer pulmonar.

La prevención primaria representa la mejor estrategia de control en cáncer pulmonar tabáquico con especial énfasis sobre la población infantil.

Quedan muchas interrogantes e incertidumbre para entender a cabalidad la tumorogénesis pulmonar por lo que se hace impostergable dedicar el resto del siglo XXI a los mejores esfuerzos en la lucha contra el cáncer pulmonar, única enfermedad, en el área pulmonar, no vencida por la ciencia médica hasta los momentos actuales.

Las técnicas de la geno-expresión deben mejorar ya que constituyen la base de los biomarcadores tumorales y futuro de la biología molecular del carcinoma broncogénico y sus objetivos deben estar dirigidos a actualizar mecanismos de la carcinogénesis pulmonar, identificar métodos para detectar agentes premalignos en las vías respiratorias y a explicar los mecanismos de interacción gen-ambiente en la génesis del cáncer para impulsar el creciente desarrollo de la terapia molecular.

REFERENCIAS

1. Borczuk AC, Toonkel D, Powell CA. Lung cancer genomics. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:152-158.
2. Midthun D, Jett J. Lung Tumors. En: Albert R, Spiro S, Jett J, editores. *Clinical Respiratory Medicine.* 3ª edición. Filadelfia: Mosby Elsevier; 2008.p.605-631.
3. Ocak S, Chaurand P, Massion P. Mass spectrometry-based proteomic profiling of lung cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:159-170.
4. Shields PG. Molecular epidemiology of smoking on Lung cancer. Postgraduate course. Molecular mechanism of lung carcinogenesis: Translational applications. Disertacion. San Diego (Ca) International Conference American Thoracic Society mayo 20, 2005.
5. Bach PB, Ginsberg RJ. Epidemiology of lung cancer. En: Ginsberg RJ, editor. *Lung Cancer.* Londres: BC

CÁNCER PULMONAR

- Decker Inc; 2002.p.1-9.
6. Franklin W, Chanin T, Gonzales A. Molecular and cellular pathology of lung cancer. En: Pass H, Carbone DP, Jhonson DH, Minna JD, Turrisi AT, editores. Lung cancer principles and practice. 3ª edición. Filadelfia: LWW; 2005.p.231-260.
 7. Borzuk AC, Shahl K, Pearson G, Walter KL, Wang L, Austin JH, et al. Molecular signatures in biopsy specimens of lung cancer. *Am J Respir Care Med*. 2004;170:167-174.
 8. Martín F. Reconstrucción epistémica para un mejor estudio y tratamiento del cáncer pulmonar. *Gac Méd Caracas*. 2005;113(3):378-385.
 9. Dubey S, Powell CA. Update in lung cancer 2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:860-868.
 10. Rami R. Nueva clasificación TNM del cáncer del pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(4):159-161.
 11. Akhurst, Heelan R. Imaging work-up of lung cancer. Utility and comparison of computed tomography and FDG positron emission tomography. En: Ginsberg RJ, editor. Lung Cancer. Londres: B C Decker Inc; 2002.p.71-93.
 12. Erasmus J, Rohren E, Swisher S. Prognosis and reevaluation of lung cancer by positron emission tomography imaging. *Proc Am Thorax Soc*. 2009;6:171-179.
 13. Gomez M, Silvestri G. Endobronchial ultrasound for the diagnosis and staging of lung cancer. *Proc Am Thorax Soc*. 2009;6:180-186.
 14. Le Blanc JK, Deverox BM, Imperiale TF, Kester K, De Witt JM, Cummings JS, et al. Endoscopy ultrasound in non small cell lung cancer and negative mediastinum on computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:177-182.
 15. Machado RF, Laskowski D, Deffender O, Burch T, Zhene L, Mazzone PJ, et al. Detection of lung cancer by sensor array analysis of exhaled breath. *Am Respir Crit Care Med*. 2005;171:1286-1291.
 16. Fergusom S, Mac Lennen A. Virtual bronchoscopy. *Proc Am Thorax Soc*. 2005;2:488-491.
 17. Dharmarajan S, Schuster DP. Molecular image of pulmonary gene expression with positron emission tomography. *Proc Am Thorax Soc*. 2005;2:49-52.
 18. Lukanich J, Sugarbaker D. Non-small celular cancer: Surgery for early stage disease. En: Pass H, Carbone DP, Jhonson DH, Minna JD, and Turrisi AT, editores. Lung cancer principles and practice. 3ª edición. Filadelfia: LWW 2005.p.429-437.
 19. Scagliotti G, Novello S, Torri V. Adyuvant chemotherapy in completely resected non-small cell lung cancer. En: Pass H, Carbone DP, Jhonson DH, Minna JD, Turrisi AT, editores. Lung cancer principles and practice. 3ª edición. Filadelfia: LWW 2005.p.438-448.
 20. Korst R J, Kris M G. The future in lung cancer. En: Ginsberg RJ, editor. Ginsberg Lung Cancer. Londres: BC Decker Inc; 2002.p.165-175.
 21. Keith R. Chemoprevention of lung cancer. *Proc Am Thorax Soc*. 2009;6:187-193.
 22. Martín F. Un nuevo enfoque en la prevención del cáncer pulmonar tabáquico. *Gac Méd Caracas*. 2009;117(3):212-219.
 23. Powell C. Identidad molecular de la carcinogenesis pulmonary. Postgraduate course. Molecular mechanisms of lung carcinogenesis: Translational applications Disertacion. San Diego (Ca) International Conference American Thoracic Society mayo 20, 2005.
 24. OMS. La epidemia tabáquica. Una crisis de dimensiones impactantes. Documento en línea disponible en: <http://www.who.int/archives/ntday98/cuaderno htm> (consultado el 26-06-2004).
 25. OMS. Tabaquismo: una epidemia en América Latina y el Caribe. Documento en línea ubicado en: <http://www.who.int/archives/ntday98/cuaderno htm> (consultado el 26-06-2004).
 26. Ramztrom LM. Prevalence and other dimentions in the world. En: Bollinger CT, Fagerström KO, editores. The tobacco epidemic. *Prog Respir Res Basel Karger*. 1997.p.64-77.
-