



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Parámetros morfométricos y densitométricos del carcinoma de pulmón de células pequeñas y no pequeñas

Morphometric and densitometric parameters of small cell and non-small cell lung carcinoma

Orquídia López-Vinent<sup>1</sup>  , Nadia Inés Infante-Tavio<sup>1</sup> , Rafael Escalona-Veloz<sup>2</sup> ,  
Nelsa Sagaró-Del Campo<sup>3</sup> , Zadys García-Matos<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina No.2. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba Hospital General Juan Bruno Zayas Alfonso. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina No.1. Santiago de Cuba, Cuba.

**Recibido:** 07 de septiembre de 2024

**Aceptado:** 08 de octubre de 2024

**Publicado:** 31 de octubre de 2024

**Citar como:** López-Vinent O, Infante-Tavio NI, Escalona-Veloz R, Sagaró-Del Campo N, García-Matos Z. Parámetros morfométricos y densitométricos del carcinoma de pulmón de células pequeñas y no pequeñas Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 28(2024): e6538. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6538>

## RESUMEN

**Introducción:** en la actualidad se hace evidente la necesidad de emplear la morfometría para realizar la medición de parámetros a nivel celular, y disminuir el margen de error del diagnóstico histopatológico en procesos tumorales como el cáncer de pulmón.

**Objetivo:** determinar parámetros morfométricos y densitométricos del carcinoma de pulmón de células pequeñas y no pequeñas.

**Métodos:** se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal sobre las características morfométricas y densitométricas del carcinoma de pulmón de células pequeñas y no pequeñas. Se trabajó con el 100 % del universo; conformado por la totalidad de pacientes diagnosticados (49), en el Hospital General Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba durante el año 2022. Se realizó el procesamiento digital de las imágenes mediante el programa ImageJ versión 1,44. Se determinaron las siguientes variables nucleares: área, perímetro, volumen, diámetro mayor y menor, circularidad y densidad óptica integrada.

**Resultados:** el tipo histológico que predominó fue el carcinoma pulmonar de células no pequeñas (87,8 %). Los valores de la media aritmética del área, perímetro, volumen nuclear, diámetro mayor y menor fueron inferiores en el carcinoma microcítico y la densidad óptica integrada fue mayor que en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas, en correspondencia con las alteraciones morfológicas cualitativas; existiendo discrepancias representativas entre ambas variedades histológicas, lo cual resultó significativo estadísticamente ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** se determinaron, mediante un método económico y reproducible, parámetros morfométricos nucleares de ambos tipos histopatológicos de cáncer de pulmón; los cuales complementarían el diagnóstico citohistológico.

**Palabras clave:** Carcinoma de Pulmón; Carcinoma de Células Pequeñas; Carcinoma de Células no Pequeñas; Densitometría.

## ABSTRACT

**Introduction:** nowadays it is evident the need to use morphometry to measure parameters at cellular level, and to reduce the margin of error of histopathological diagnosis in tumor processes such as lung cancer.

**Objective:** to determine morphometric and densitometric parameters of small cell and non-small cell lung carcinoma.

**Methods:** an observational, descriptive and cross-sectional study on the morphometric and densitometric characteristics of small cell and non-small cell lung carcinoma was carried out. We worked with 100 % of the universe; conformed by the totality of diagnosed patients (49), in the General Hospital Juan Bruno Zayas Alfonso of Santiago de Cuba during the year 2022. The digital processing of the images was carried out using the ImageJ program version 1,44. The following nuclear variables were determined: area, perimeter, volume, major and minor diameter, circularity and integrated optical density.

**Results:** the predominant histological type was non-small cell lung carcinoma (87,8 %). The arithmetic mean values of area, perimeter, nuclear volume, major and minor diameter were lower in microcytic carcinoma and the integrated optical density was higher than in non-small cell lung carcinoma, in correspondence with the qualitative morphological alterations; there were representative discrepancies between both histological varieties, which resulted in a significant difference between the two types of carcinoma.

**Conclusions:** nuclear morphometric parameters of both histopathological types of lung cancer were determined by an economic and reproducible method, which would complement the cytological diagnosis.

**Keywords:** Lung Carcinoma; Carcinoma, Small Cell; Carcinoma, Non-Small-Cell; Non-Small Cell Carcinoma; Densitometry.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es una de las enfermedades con mayor incidencia en el ser humano. A nivel mundial causa más de un millón de fallecidos cada año.<sup>(1)</sup> En Cuba constituyó la primera causa de muerte por cáncer al cierre del 2022, con 4950 fallecidos, para una tasa de 44,7 x 100 000 habitantes.<sup>(2)</sup>

El cáncer de pulmón (CP) se origina en el epitelio de la vía respiratoria. La Organización Mundial de la Salud (OMS),<sup>(3)</sup> lo ha clasificado en dos grandes grupos: carcinomas de células pequeñas, también llamados microcíticos y carcinomas de células no pequeñas o no microcíticos; que incluyen principalmente al carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes.<sup>(3,4)</sup>

En la práctica, los patólogos, para diferenciar las células pequeñas de las no pequeñas, toman como patrón de referencia el tamaño de un linfocito pequeño.<sup>(4,5)</sup> Con el desarrollo de la tecnología surgió la posibilidad de digitalizar las imágenes. Esto unido a la existencia de programas de computación especializados permiten determinar los parámetros fundamentales utilizados en el diagnóstico anatomopatológico cuantitativo, como complemento del diagnóstico cualitativo básico.<sup>(5)</sup>

Al digitalizar las imágenes histológicas, se obtiene una nueva imagen más adecuada que la original; que permite mostrar de forma individualizada los objetos a cuantificar.<sup>(5)</sup>

La determinación de estos parámetros (morfométricos y/o densitométricos), a través de la morfología cuantitativa, permite evaluar las variaciones, que pueden ocurrir en los diferentes tejidos, sus componentes y organización, tales como el pleomorfismo, el tamaño nuclear, entre otros. En tal sentido, los estudios morfométricos ofrecen resultados objetivos y reproducibles en el análisis histológico, garantizando su aplicación exitosa al estudio de diferentes neoplasias, al proporcionar información importante sobre la estructura y función de las células y los tejidos. Esto cobra mayor significado al contribuir con estudios diagnósticos y pronósticos de lesiones neoplásicas.<sup>(5,6)</sup>

En la actualidad, se hace evidente la necesidad de emplear la morfometría para realizar la medición de parámetros a nivel celular, y disminuir el margen de error del diagnóstico histopatológico en procesos tumorales. Sin embargo, se ha constatado que, los estudios realizados para determinar parámetros cuantitativos citológicos, que permitan diferenciar los tipos de neoplasias epiteliales de pulmón son escasos. En tal sentido, se decide realizar la presente investigación con el objetivo de determinar algunos parámetros morfométricos y densitométricos que pudieran complementar el diagnóstico histopatológico del carcinoma de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, diagnosticado en pacientes atendidos en el Hospital General Juan Bruno Zayas, en Santiago de Cuba, durante el año 2022.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal sobre las características morfométricas y densitométricas del carcinoma de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, en el Hospital General Juan Bruno Zayas de Santiago de Cuba, durante el período comprendido de enero a diciembre del 2022.

La muestra estuvo representada por el 100 % del universo; la cual estuvo conformada por los 49 de pacientes diagnosticados con carcinoma de pulmón, durante el período de investigación, en la mencionada institución. Se determinaron como variables morfométricas nucleares, para cada variedad histopatológica, el perímetro, área, circularidad, volumen, diámetro mayor y menor. Y la densidad óptica integrada (DOI), como variable densitométrica.

En cada lámina histológica teñida con hematoxilina –eosina, se seleccionaron, previa clasificación histopatológica por un patólogo experto, con más de 40 años de experiencia, las áreas afectadas para la medición. El procesamiento de las imágenes se llevó a cabo en una computadora de la marca Optika serie 800 con microprocesador Pentium IV. Se empleó el programa informático de dominio público, de análisis de imagen (ImageJ versión 1,44).<sup>(7)</sup>

Las imágenes observadas fueron captadas por una cámara marca Optika C25 serie 800, acoplada a un microscopio marca Optika serie 800. Para la calibración lateral se utilizó una escala micrométrica cuya imagen se capturó con el lente objetivo de 40x. Se tomaron dos fotomicrografías por cada lámina histológica. En cada una de ella se realizaron las lecturas de parámetros morfométricos en 10 núcleos. Se realizaron 60 mensuraciones por fotomicrografías para un total de 4800 en 980 núcleos, las cuales fueron promediadas en cada caso. Las mediciones se realizaron sobre las fotomicrografías al 100 % de su tamaño.

La fórmula que emplea Imagen J para determinar el factor de forma es:  $FF=4\pi A /P^2$

Donde: FF: Factor de forma nuclear

n: 3,1416

A: Área nuclear.

P: Perímetro nuclear.

Para determinar el volumen se utilizó la fórmula:<sup>(8)</sup>

$V = 1,04 \pi \cdot ab \sqrt{ab}$  Donde: a: diámetro mayor y b: diámetro menor.

Se calculó la frecuencia absoluta y porcentaje para las variables cualitativas nominales. Se determinó como medida de tendencia central la media aritmética; como medida de dispersión la desviación típica o estándar y el coeficiente de variación; así como la distribución de t-Student para la determinación de diferencias de medias, considerando diferencia significativa cuando  $p < 0,05$ . Se establecieron intervalos de confianza del 95 % para la predicción de resultados más precisos de las variables morfométricas estudiadas. Los resultados se mostraron en tablas y gráficos.

El presente estudio se articuló sobre los principios fundamentales que regulan la conducta ética médica, dispuestos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. La investigación fue aprobada por el Consejo Científico Provincial de la Salud y el Comité de Ética de la Investigación en Salud. Los datos obtenidos fueron estrictamente confidenciales y no serán utilizados con fines ajenos a esta investigación.

## RESULTADOS

En el presente estudio existió un predominio del carcinoma de células no pequeñas (43 láminas histológicas) representativas del 87,8 % del total. Estos resultados, según subtipos histológicos, se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1.** Distribución de pacientes según subtipos histopatológicos.

Subtipos histopatológicos	No	%
CE	29	59,2
ADC	11	22,4
CCG	3	6,2
<b>CPCNP (Subtotal)</b>	<b>43</b>	<b>87,8</b>
<b>CPCP</b>	<b>6</b>	<b>12,2</b>
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100</b>

Los parámetros morfométricos nucleares de área, perímetro y volumen obtenidos se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2.** Parámetros morfométricos nucleares del área, perímetro y volumen según tipos histológicos.

	Área		Perímetro		Volumen	
	CPCP	CPCNP	CPCP	CPCNP	CPCP	CPCNP
Valor mínimo ( $\mu\text{m}^2$ )	0,71	2,05	3,09	4,97	1,15	22,05
Valor máximo ( $\mu\text{m}^2$ )	3,75	75,19	7,69	29,91	27,4	1553,66
Media aritmética ( $\mu\text{m}^2$ )	1,50	14,62	4,75	14,82	5,95	247,66
Desviación estándar ( $\mu\text{m}^2$ )	0,50	8,08	0,82	3,75	4,03	205,84
Coefficiente de variación(%)	33,3	55,2	17,26	25,30	67,73	50,82

Los resultados obtenidos sobre diámetro mayor y menor de ambos tipos tumorales se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3.** Parámetros morfométricos nucleares del diámetro mayor y menor según tipos histológicos.

	Diámetro mayor		Diámetro menor	
	CPCP	CPCNP	CPCP	CPCNP
Valor mínimo ( $\mu\text{m}^2$ )	0,68	2,43	0,48	1,2
Valor máximo ( $\mu\text{m}^2$ )	2,71	11,29	1,83	7,26
Media aritmética ( $\mu\text{m}^2$ )	1,41	5,11	0,86	2,89
Desviación estándar ( $\mu\text{m}^2$ )	0,37	1,45	0,14	0,94
Coefficiente de variación(%)	26,24	28,37	16,27	32,52

En la tabla 4 se muestran los parámetros de la circularidad o factor de forma y la densidad óptica integrada.

**Tabla 4.** Parámetros morfométricos nucleares de la circularidad y la densidad óptica integrada según tipos histológicos

	Circularidad		Densidad óptica integrada	
	CPCP	CPCNP	CPCP	CPCNP
Valor mínimo ( $\mu\text{m}^2$ )	0,34	0,24	36,19	27,41
Valor máximo ( $\mu\text{m}^2$ )	0,98	0,98	335,54	829,61
Media aritmética ( $\mu\text{m}^2$ )	0,68	0,64	195,41	115,20
Desviación estándar ( $\mu\text{m}^2$ )	0,14	0,16	48,22	94,69
Coefficiente de variación (%)	26,24	28,37	35,6	82,1

Los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

El diagnóstico del cáncer del pulmón es complejo por su polimorfismo histológico, clínico y radiológico. Todo esto lo convierte en un problema sanitario grave y uno de los más importantes en el momento actual.<sup>(9)</sup>

En diferentes investigaciones se describe la tendencia al incremento del CPCNP a expensas del adenocarcinoma.<sup>(9)</sup> Sánchez Anaya,<sup>(1)</sup> en un estudio clínico- patológico realizado en Venezuela en el 2021, describió también predominio del CPCNP; siendo el adenocarcinoma el subtipo histológico más frecuente con un 61 % de los casos estudiados. Sin embargo, en el presente estudio, el carcinoma epidermoide mostró una mayor frecuencia; resultados que coinciden con los encontrados por Espinosa y col.,<sup>(10)</sup> quienes estudiaron 40 pacientes con diagnóstico de carcinoma pulmonar, donde el epidermoide fue el más frecuente con 52,5 % de los casos.

A pesar de que el programa morfométrico no revela el estadio de la lesión, los valores recopilados, del área, perímetro y volumen por la morfometría sí aportan conocimientos acerca de la gravedad de la misma. Los resultados obtenidos en el presente estudio coinciden con el estudio realizado por Naranjo y col.,<sup>(11)</sup> quienes encontraron un incremento del área nuclear de las células malignas de CPCNP mucho más significativo, en relación al área de las células benignas estudiadas. De esta forma, revelan en su investigación, que el aumento nuclear sí puede ser utilizado como criterio diagnóstico entre un caso positivo y negativo de cáncer de pulmón.

El análisis de los valores de la media aritmética en las variables descritas, en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) nos permite confirmar que sus núcleos de forma general son grandes, vesiculosos. Esto se traduce en un aumento de la cromatina laxa, la cual necesita más espacio que la condensada.

Por otro lado, tomando en cuenta los valores de la media aritmética del volumen y el área, de los núcleos analizados en el CPCP, se confirma el pequeño tamaño celular descrito histopatológicamente. Estas células presentan núcleos de cromatina condensada, la cual muestra un alto grado de empaquetamiento y por lo tanto ocupa menor volumen nuclear. Esta variedad histopatológica tiene gran actividad invasiva por el crecimiento desordenado de sus células. En este caso, el área y el volumen muestran valores pequeños que hablan a favor de un comportamiento hiperplásico de este tipo tumoral.

Referente a los diámetros, mayor y menor, consideramos que al ser el volumen nuclear directamente proporcional a estos parámetros, tal como se demuestra en la fórmula de Schade y Harreval,<sup>(8)</sup> quedan justificados los resultados obtenidos y, por tanto, ellos también podrían ser utilizados para marcar pautas en el diagnóstico.

El pleomorfismo nuclear es un indicador de gran importancia en el momento de evaluar el grado de diferenciación de una neoplasia. Muchos tumores, se diagnostican y estadifican en base a aumentos graduales en el tamaño nuclear; existiendo correlación entre la morfología nuclear alterada y ciertos estados de enfermedad, en particular. Estudios recientes investigan los mecanismos que regulan el tamaño y la forma del núcleo, la influencia de los eventos mitóticos en la morfología nuclear y el papel del tamaño y la forma nuclear en la organización de la cromatina y la progresión del cáncer.<sup>(12,13)</sup>

De Sousa y col.,<sup>(14)</sup> en su estudio morfométrico, sobre polimorfismo vacuolar y nuclear en el tejido epitelial rinosinusal con diagnóstico de papiloma invertido, ubicaron los parámetros de circularidad o factor de forma como posibles índices descriptores a ser incorporados en la caracterización del estadio y pronóstico de las lesiones neoplásicas a este nivel.

Como resultado de las mensuraciones realizadas en este estudio podemos considerar que, los núcleos en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), tienden a ser más pleomórficos que los del carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP). Existiendo un comportamiento similar en todas las células analizadas, siendo la distribución de la muestra homogénea en ambos tipos histológicos. Sin embargo, según Barrionuevo,<sup>(15)</sup> el CPCP suele ser más indiferenciado, y por tanto sus núcleos más pleomórficos.

La densidad óptica integrada (DOI) nuclear constituye una referencia acerca de las características nucleares relacionadas con el contenido, forma, y distribución de la cromatina. El conocimiento de los cambios cualitativos de la cromatina en enfermedades como el cáncer ha sido motivo de interés para varios autores. No obstante, aunque su utilización ha aportado resultados prometedores, su uso todavía es insuficiente.<sup>(16)</sup>

En el carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) el diagnóstico histopatológico detalla la presencia de núcleos hiper cromáticos, de aspecto linfocitario. Esto queda avalado por el valor de la media aritmética de la DOI obtenido, el cual según los rangos referidos anteriormente se relaciona con núcleos hiper cromáticos. En el carcinoma microcítico son muy frecuentes las mitosis. Antes de que ocurra el proceso de división celular se produce un cúmulo de ADN. Es evidente, por tanto, que existe aumento de la cantidad de ADN expresado por la hiper cromasia medida por la DOI, aunque de forma indirecta.

Toledo Hidalgo y col.,<sup>(16)</sup> afirman que la densitometría óptica nuclear al cuantificar la cromatina de los núcleos celulares, pudiera representar una herramienta de mucho valor diagnóstico y pronóstico. Esta permite establecer comparaciones entre las gradaciones tumorales y entre los diferentes tipos histológicos.

De igual forma, Sabo,<sup>(17)</sup> en su estudio morfométrico en pacientes portadores de esófago de Barret, concluyó que la densidad óptica nuclear es una poderosa herramienta para predecir la progresión hacia el adenocarcinoma invasivo en pacientes portadores de esta enfermedad. En esta entidad los valores de la densidad óptica nuclear en los casos negativos para displasia son inferiores a los valores de los casos con alto grado de displasia.

La cromatina, al contener la información genética y aportar al núcleo la función de ser el centro de control de la célula, manifiesta cambios morfológicos apreciables que, a través de la densitometría óptica, son mensurables y posibilita su interpretación posterior.<sup>(16,17)</sup> Razones por la que es considerada por varios autores como un criterio para valorar la diferenciación de los tejidos, fundamentalmente en los tumores.

De forma general, al observar los resultados de los diferentes parámetros evaluados en el presente estudio, se hace evidente que, las alteraciones morfológicas cualitativas, descritas a nivel celular, se corresponden con variaciones en las mensuraciones de los parámetros morfométricos y densitométricos estudiados en ambos tipos tumorales. En consecuencia, pueden recomendarse estos indicadores cuantitativos para establecer diagnóstico diferencial entre ambos subtipos histológicos, resultando el diagnóstico citomorfométrico un método útil, económico y reproducible, que complementaría el diagnóstico histopatológico del carcinoma pulmonar de células pequeñas y no pequeñas.

### Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en la presente investigación.

### Contribución de autoría

**OLV:** Conceptualización, Curación de datos, Investigación, Análisis formal, Administración del proyecto, Supervisión, Redacción-revisión y edición.

**NIIT:** Conceptualización, Curación de datos, Investigación, Análisis formal, Metodología, Supervisión, Redacción – borrador original, Redacción-revisión y edición.

**REV:** Conceptualización, Curación de datos, Investigación, Análisis formal, Metodología, Recursos, Supervisión, Redacción – borrador original, Redacción-revisión y edición.

**NSDC:** Investigación, Metodología, Validación-, Redacción – borrador original, Redacción-revisión y edición.

**ZGM:** Investigación, Redacción – borrador original, Redacción-revisión y edición.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez Anaya RE, Machado Rivas AM. Carcinoma Pulmonar: Estudio clínico patológico. Rev Ven Oncol [Internet]. 2021 [citado 04/05/2024]; 33(1): 11-32. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375664923012g>

2. Cuba. Ministerio de salud Pública. Anuario estadístico de salud [Internet]. La Habana: MINSAP; 2022 [citado 12/08/2024]. Disponible en: [http://files.sld.cu/dne/files/2023/04/anuario\\_2022.pdf](http://files.sld.cu/dne/files/2023/04/anuario_2022.pdf)



3. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de pulmón [Internet]. Washington: OMS; 2023 [citado 06/04/2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/lung-cancer>
4. García de Vinuesa Calvo G. Clasificación anamotomopatológica. Rev Esp Pat Torac [Internet]. 2017 [citado 06/04/2024]; 29(2): 13-24. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7732027>
5. Manzano Núñez F, Peters R, Burks DJ, Noon LA. Un método in situ de alto rendimiento para la estimación de la ploidie nuclear de hepatocitos en ratones. JOVE [Internet]. 2020 [citado 04/05/2024]; 1: 1-132. Disponible en: <https://www.jove.com/es/t/60095>
6. Toledo Hidalgo D, Díaz Rojas PA. Indicadores morfométricos del carcinoma papilar de tiroides diagnosticado por biopsia escisional. AMC [Internet]. 2020 Ago [citado 12/05/2024]; 24(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552020000400007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552020000400007)
7. Ferreira T, Wayne R. ImageJ User Guide IJ 1.46 [Internet]. National Institute of Health USA; 2012 [citado 02/01/2024]. Disponible en: <https://imagej.net/ij/docs/guide/>
8. Schade JA, Harreval A. Volume distribution of moto and interneurons in the peroneus tibialis neuron pool of e cat. J Comp neurol [Internet]. 1961 [citado 06/05/2024]; 117(3): 387-398. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14497901/>
9. 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 [Internet]. 2020 [citado 06/03/2024]; 7(1): 56-65. Disponible en: <https://www.revistaspmi.org.py/index.php/rvspmi/article/download/156/159/>
10. Espinosa Velázquez M, Ramírez Ojeda J, Góngora Parra K, Sánchez Lorenzo I. Caracterización de pacientes con cáncer de pulmón atendidos en el hospital provincial de Las Tunas. EsTuSalud [Internet]. 2019 [citado 06/03/2024]; 1. Disponible en: <https://revestusalud.sld.cu/index.php/estusalud/article/view/11>
11. Naranjo D, Rodriguez ND, Simonds MI. 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. [Tesis]. Venezuela: Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud; 2011. Disponible en: <http://hdl.handle.net/123456789/6648>
12. Oro Pozo Y, Leyva Sanchez E, Diaz Rojas PE. Indicadores morfométricos del melanoma maligno de piel. AMC [Internet]. 2020 [citado 22/05/2024]; 24(6). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552020000600007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552020000600007)
13. Joel de L, Pareja A. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. Horiz Med [Internet]. 2019 [citado 24/07/2024]; 19(2): 84-92. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2019000200011&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2019000200011&lng=es)

14. De Sousa A, Zamora M, Álvarez M. Polimorfismo vacuolar y nuclear en el tejido epitelial rinosinusal con diagnóstico de papiloma invertido. Un análisis morfométrico. Rev Fac Med [Internet]. 2021 [citado 24/07/2024]; 44(3): 22-32. Disponible en: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_fmmed/article/view/22848](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_fmmed/article/view/22848)
15. Barrionuevo Cornejo C. Clasificación actual del carcinoma de pulmón. Consideraciones histológicas, inmunofenotípicas, moleculares y clínicas. Horiz Med [Internet]. 2019 [citado 06/05/2024]; 19(4): 74-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n4.11>
16. Toledo Hidalgo D, Díaz Rojas PA, Torres Batista M, Santa Ana A. La densidad óptica nuclear como indicador diagnóstico en el carcinoma papilar de tiroides. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. jul.-set. 2020 [citado 22/05/2024]; 39(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002020000300013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002020000300013)
17. Sabo E. Morfometría computarizada como ayuda para determinar el grado de displasia y progresión a adenocarcinoma en el esófago de Barret. Inv Lab [Internet]. 2006 Dic [citado 22/05/2024]; 86(12): 1261-71. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>