



ARTÍCULO ORIGINAL

Influencia de factores pronósticos evolutivos sobre la recaída del cáncer epitelial de ovario

Influence on the evolution of the prognostic factors during the relapse of epithelial ovarian cancer

Labrador Afre Marigreisy¹, Sánchez Azcuy Yamirka², Quintero Pérez William³, Yariel Gener Rodríguez⁴, Danimary Labrador Afre⁵

¹ Especialista de Primer Grado en Oncología Médica y de Primer Grado en Medicina General Integral. Asistente. Centro Oncológico Provincial III Congreso. Pinar del Río. grey@princesa.pri.sld.cu

² Especialista de Primer Grado en Oncología Médica. Instructora. Centro Oncológico Provincial III Congreso. Pinar del Río. yamilka72@princesa.pri.sld.cu

³ Especialista de Primer Grado en Inmunología. Máster en Educación Médica Superior y en Enfermedades Infecciosas en la Atención Primaria de Salud. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Pediátrico Docente Pepe Portilla. Pinar del Río. megwilly07@princesa.pri.sld.cu

⁴ Especialista de Primer Grado en Medicina Interna, Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Docente León Cuervo Rubio. Pinar del Río. grey@princesa.pri.sld.cu

⁵ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Instructor. Hospital Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río. leinad.labrador@inder.cu

Recibido: 7 de abril de 2016

Aprobado: 5 de julio de 2016

RESUMEN

Introducción: el cáncer epitelial de ovario es considerado la patología neoplásica ginecológica más letal en el hemisferio occidental, debido en parte a la alta frecuencia de recaída en los primeros 2 a 5 años de su diagnóstico inicial.

Objetivo: evaluar la influencia de los factores pronósticos evolutivos sobre la recaída del cáncer epitelial de ovario, en las pacientes del Centro Oncológico Provincial III Congreso durante el periodo 2010-2014.

Método: investigación epidemiológica explicativa, analítica, retro-prospectiva, longitudinal, sobre una muestra de 62 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario. Se aplicó método de Kaplan Meier y de Logrank.

Resultados: la Supervivencia Libre de Enfermedad fue de 59,7%. Los factores que influyeron sobre la recaída de las pacientes fueron: estadio de la enfermedad, tamaño del tumor residual y sensibilidad a las sales de platino ($p < 0,05$). La variedad histológica no influyó sobre la evolución de las pacientes ($p > 0,05$).

Conclusiones: los factores pronósticos de recaída del cáncer epitelial de ovario en Pinar del Río son: etapa clínica, tamaño del

tumor residual y sensibilidad a las sales de platino.

DeCS: Cáncer de ovario; neoplasias epiteliales malignas; pronóstico; recaída

ABSTRACT

Introduction: epithelial ovarian cancer is considered the most lethal gynecological neoplasm in the Western Hemisphere, due in part to the high rate of relapses in the first 2 to 5 years of their initial diagnosis.

Objective: to evaluate the influence of the evolution of prognostic factors on the relapses of epithelial ovarian cancer in patients attending the Tercer Congreso Provincial Cancer Center during 2010-2014.

Method: a descriptive, analytical, retrospective, longitudinal epidemiological research was carried out, with a sample of 62 patients diagnosed with epithelial ovarian cancer. Kaplan-Meier Survival Curves and Logrank Tests were applied

Results: disease-free survival was 59.7%. The factors that influenced on the relapse of patients were the stages of the disease, residual tumor size and sensitivity to platinum salts ($p < 0.05$). The histological characteristics did not influence on the evolution of the patients ($p > 0.05$).

Conclusions: Prognostic factors for relapse of epithelial ovarian cancer in Pinar del Rio are: clinical stage, residual tumor size and sensitivity to platinum salts.

DeCS: Epithelial ovarian cancer; prognostic factors; relapse

INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario representa el 90% de los casos de cáncer ovárico y además constituye la patología neoplásica ginecológica de mayor letalidad, siendo la

quinta causa de muerte en las mujeres según datos de la Sociedad Americana del Cáncer año 2010. ¹

La enfermedad es diagnosticada tardíamente debido a su escasa sintomatología y a la ausencia de pruebas de pesquisa efectivas. Otro justificativo de la alta letalidad del cáncer epitelial de ovarios es la elevada frecuencia de recaída en los primeros 2 años después de finalizado el tratamiento, a pesar de que el 80% tiene una excelente respuesta a la quimioterapia. ²

El riesgo basal de una mujer (riesgo de la población general) de desarrollar cáncer ovárico en el transcurso de su vida es de 1,2%. La histerectomía por sí sola disminuye el riesgo de cáncer de ovario en un 36%, efecto que dura 15 años. El riesgo absoluto de una mujer, sin factores de riesgo, de desarrollar cáncer de ovario en el transcurso de su vida es de 1,2%, y baja de 0,33% a un 0,02% cuando se realiza la salpingoforectomía bilateral, aunque los expertos proponen que antes de los 50 años es mejor prescindir de ese proceder, después de los 65 años se puede realizar y, entre los 50 y los 65 años, a discreción del cirujano. ³

Se han definido diferentes elementos que han sido asociados con un alto riesgo de desarrollar cáncer de ovario, tales como: terapia de reemplazo hormonal, historia familiar e infertilidad. Por otro lado, existen diferentes factores que han sido asociados con un bajo riesgo de desarrollar cáncer de ovario, dentro de ellos se encuentran: el uso de anticonceptivos orales, haber tenido uno o más embarazos, ligaduras de trompas e histerectomía. ⁴

Los múltiples intentos de cribaje sobre población asintomática se han demostrado ineficaces debido a la alta incidencia de masas ováricas benignas tanto en mujeres pre como postmenopáusicas, lo que, junto con la baja incidencia de este tipo de cáncer en la población general, hace que un test diagnóstico con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99%, tenga un valor predictivo positivo del 4,8%. ⁵

El carcinoma de ovario tiene una relevancia especial, ya que representa una forma de cáncer quimiosensible, paliable e incluso curable, aun en etapas avanzadas de su evolución. Es uno de los tumores sólidos más tratables, ya que la mayoría son sensibles a los agentes antineoplásicos.²

El esfuerzo interdisciplinario es fundamental en esta enfermedad, siendo pilares básicos el diagnóstico precoz, la cirugía adecuada y el tratamiento complementario idóneo, básicamente la quimioterapia.

Mucho se ha escrito sobre la utilidad del marcador CA 125 y de la ecografía transvaginal para el screening y diagnóstico precoz, pero ninguno ha validado su eficacia en el *screening*, y continúan en estudio.^{2,4}

En toda patología de tórpida evolución, el estudio de sus factores pronósticos cobra gran interés a escala mundial. Los factores pronósticos recogen una información específica del paciente que se está tratando. Esta información reunida, categorizada y comparada con los datos de series validadas ayuda a determinar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

Los factores pronósticos expresan una característica del paciente o del tumor que se asocia a un mejor o peor resultado independientemente del tratamiento que reciba e impactan en la supervivencia del paciente. Un factor predictivo de respuesta, identifica la probabilidad de respuesta al tratamiento.

Los factores pronósticos podrían ayudar a explicar los resultados en supervivencia en función de los diferentes tratamientos aplicados y, de esta manera, ayudar a tomar decisiones clínicas en cada paciente.⁶

Los factores pronósticos establecidos desde la primera década del presente siglo para el carcinoma de ovario son: la edad, la histología y grado de diferenciación histológica, estadio de la enfermedad, volumen de la enfermedad residual o citorreducción y la sensibilidad a las sales de platino.^{3,7}

Se plantea que el comportamiento epidemiológico del cáncer de ovarios presenta una tendencia a aparecer en mujeres mayores de 50 años, con histología seroso-papilar, con moderado y alto grado de malignidad, en diagnósticos tardíos. Sin embargo, los dos factores pronósticos fundamentales son la extensión de la enfermedad y la cantidad de tumor residual (nivel de citorreducción: óptima o subóptima).

La citorreducción óptima se define cuando todos los tumores residuales son ≤ 1 cm y la citorreducción subóptima se define cuando existe cualquier tumor residual > 1 cm.⁷

El estadio se fija según el estudio de extensión inicial y hallazgos del cirujano en la laparotomía. La cantidad de tumor residual, tras las maniobras de resección quirúrgica, complementa la orientación pronóstica que establece el estadio.

La sensibilidad a las sales de platino definirá el tratamiento subsecuente y por tanto el pronóstico, siendo los esquemas más utilizados a nivel internacional y nacional a base de Carboplatino y en su defecto de Cisplatino, en combinación con Paclitaxel, Docetaxel y Bebacizumab. Aunque otras drogas manifiestan otros agentes potencialmente activos (Adriamicinaliposomal, Gemcitabina, Capecitabina, Altretamina, Ciclofosfamida, Melfalán, etc.) no han demostrado el mismo impacto positivo de los esquemas anteriormente señalados.⁸

En países desarrollados se encuentran en la mira factores moleculares como: la anexina A2, factor inhibidor de la migración de macrófagos, niveles séricos de la proteína HE4, polimorfismos de la interleukina 27, la vía de la B-catenina, la D-catepsina, el oncogén HER-2/Neu, entre otros.⁹ Su alto costo sin embargo, limita el uso expandido de esos factores pronósticos moleculares a los países en vías de desarrollo.

En Cuba, el cáncer epitelial de ovarios constituye la octava causa de mortalidad por cáncer en mujeres desde el punto de vista general, pero su letalidad sigue siendo la

mayor dentro de las neoplasias ginecológicas una vez diagnosticada. Se hace necesario profundizar en la influencia de los factores pronósticos de recaída y supervivencia sobre la evolución de las pacientes, cuya raíz se encuentra fundamentalmente en la práctica clínico-quirúrgica y la anatomía patológica, ambas al alcance del oncólogo cubano. De esa manera será posible lograr una atención personalizada que tribute a la mejor calidad de vida, logrando cada vez diagnósticos más precoces de la recaída de la enfermedad.

El propósito del presente estudio fue evaluar la influencia de los factores pronósticos evolutivos sobre la recaída del cáncer epitelial de ovario, en las pacientes del Centro Oncológico Provincial III Congreso de Pinar del Río, durante el periodo 2010-2014.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio epidemiológico explicativo, analítico, retro-prospectivo, longitudinal tomando del universo de pacientes con cáncer ginecológico una muestra de las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario inscritos en el Centro Oncológico Provincial III Congreso en el periodo 2010-2014 (n= 62) que tuvieran sus historias clínicas completas, con toda la información requerida para el estudio.

Se consideraron las variables: variedad histológica del tumor, estadio de la enfermedad, tamaño del tumor residual a la primera cirugía, sensibilidad a las sales de platino, y Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE).

Para la recolección y el procesamiento de los datos se tomaron de las historias clínicas del archivo del centro hospitalario y se confeccionó una base de datos automatizada.

El análisis estadístico se realizó a través del programa SPSS 22. Se correlacionaron las variables (factores pronósticos con recaída) a través del método de Log Rank; la SLE se estimó a través del método Kaplan Meier. Se generaron gráficos de supervivencia de

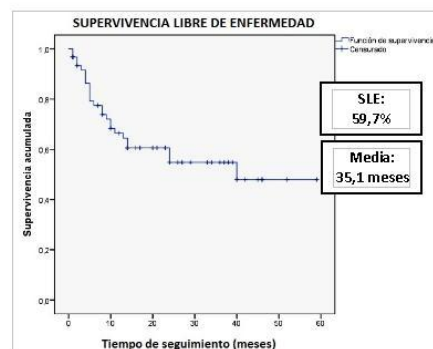
manera que la información visual generada brindase una noción más clara de los resultados de la investigación.

Consideraciones Bioéticas. La naturaleza del estudio no implicó la manipulación de pacientes ni de tratamientos, se aplicaron los que el médico de asistencia consideró oportuno según los protocolos establecidos independientemente del estudio. La revisión de las historias clínicas se hizo respetando el anonimato de los pacientes y del personal de asistencia.

RESULTADOS

En el periodo estudiado, se registra un 40,3% de recaídas del total de los casos inscritos con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario. En el gráfico 1 se representa la SLE de la muestra estudiada.

Gráfico 1. Supervivencia Libre de Enfermedad de pacientes con cáncer epitelial de ovario. Centro Oncológico Provincial III Congreso. Pinar del Río. 2010-2014.



Se puede apreciar visualmente a través del método de Kaplan Meier que la probabilidad de SLE fue 59,7%, con una media de 35,1 meses.

A continuación fueron analizados los factores pronósticos evolutivos en relación con la recaída de la enfermedad.

Tabla 1. Recaída según variedad histológica en pacientes con cáncer epitelial de ovario. Centro Oncológico Provincial III Congreso. Pinar del Río. 2010-2014.

Variedad Histológica	Casos total	Recaídas	% de Recaídas	Log Rank Sig.
Endometroide	1	1	100	
Mucinoso	10	4	40	
Seroso-papilar	51	20	39,2	p:0,393

Con respecto a la variedad histológica se obtuvo como resultado un 100% de recaída para la variedad endometroide, en contraposición con el 39,2% para la variedad serosopapilar. Sin embargo, este factor no fue estadísticamente significativo, por lo que no se considera relacionado con el riesgo de recaer ($p > 0,05$), lo cual se encuentra en oposición a la mayoría de las conclusiones de estudios foráneos al respecto.

Tabla 2. Recaída según estadio de la enfermedad en pacientes con cáncer epitelial de ovario.

Estadio de la enfermedad	Casos total	Recaídas	% de Recaídas	Log Rank Sig.
I	18	4	22,2	
II	7	3	42,8	
III	35	16	45,7	
IV	2	2	100	p:0,012

En relación al estadio, se constató un comportamiento ascendente de la recaída en la medida que ascendía el estadio (22,2% para estadio I y 100% para estadio IV). El estadio se comportó como factor pronóstico altamente influyente, resultando estadísticamente muy significativo ($p < 0,001$).

Tabla 3. Recaída según tamaño del tumor residual a la cirugía en pacientes con cáncer epitelial de ovario.

Tamaño del tumor residual	Casos total	Recaídas	% de Recaídas	Log Rank Sig.
	62	25		
Menor o igual a 1 cm	31	6	19,4	
Más de 1 cm	31	19	61,3	p:0,000

El tamaño del tumor residual después del proceder quirúrgico fue analizado en relación con su impacto sobre la evolución de la enfermedad, apreciándose que existió un 19,4% de recaídas en los pacientes con tumores menores o iguales a 1 cm después de la cirugía primaria, contra un 61,3% en

los que presentaban tumor mayor a 1 cm. El factor pronóstico se comportó estadísticamente muy significativo ($p < 0,001$).

Tabla 4. Recaída según sensibilidad a las sales de platino en pacientes con cáncer epitelial de ovario.

Sensibilidad a las sales de platino	Casos total	Recaídas	% de Recaídas	Log Rank Sig.
NO	7	7	100	
SI	42	12	28,6	p:0,000

En relación con la sensibilidad del tumor a las sales de platino existió una recaída de solo un 28,6% para los pacientes con tumores platino sensibles, mientras en el caso de los platino-refractarios este parámetro fue de 100%. De esos resultados se evidencia que la respuesta al tratamiento con sales de platino es un factor pronóstico muy significativo en la muestra analizada ($p < 0,001$).

DISCUSIÓN

La SLE indica el periodo de tiempo desde que la paciente culminó el tratamiento primario oncoespecífico hasta su primera recaída, la cual es muy frecuente y habla por sí sola de la letalidad de esta patología. En otras investigaciones realizadas se aprecia que el 60 - 70% de las pacientes sufre recaída, requiriendo un tratamiento adicional.¹⁰

La influencia en la recaída de la enfermedad de la variedad histológica ha sido declarada en la literatura, aunque no ha sido corroborada en la presente investigación.

Diversos estudios plantean que los carcinomas de ovario tipo I (incluye los serosos y endometrioides poco diferenciados), son responsables del 75% de morbilidad y de diagnósticos tardíos en etapas III y IV, y que tienden a presentar peor pronóstico y recaída más temprana.¹¹

La pérdida de la proteína INPP4B y la expresión aberrante del gen p53 se relacionan con un incremento en la

mortalidad, aunque solo la relación con el p53 es estadísticamente significativa en los estudios, lo cual es altamente frecuente en tumores de histología endometroide y justifica también su agresividad. Diversas investigaciones le otorgan un papel preponderante al estadio de la enfermedad.

El resultado obtenido coincide con estudios encontrados en otras investigaciones, las cuales le otorgan un papel preponderante a la etapa según en la SG y SLE de las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario.

En estadios avanzados de la enfermedad es frecuente la ascitis, que constituye una complicación y síntoma inicial de la recaída en alto grupo de pacientes. Sin embargo, en estudios recientemente realizados para verificar la eficacia del uso de bevacizumab en mujeres con ascitis y cáncer epitelial de ovario, se constató que esa condición no se asocia a peor SLE.¹²

Desde el punto de vista bioquímico esta temática ha sido estudiada. En estadios avanzados se encuentra incrementada la presencia de metaloproteinasa matrix (MMMP-2), Receptor del Factor de Crecimiento Fibroblástico 4 (FGFR4) y su ligando el Factor de Crecimiento Fibroblástico 19 (FGF19), los que se asocian a los procesos de invasión tumoral y metástasis.¹³

Otro parámetro que resultó influyente en la recaída de las pacientes fue la citorreducción óptima o subóptima, que se refleja en el tamaño del tumor residual como se explicó anteriormente.

Se llevó a cabo en Turquía una investigación para evaluar la citorreducción óptima en función de la supervivencia, evidenciándose que ella constituyó un factor pronóstico evolutivo independiente. En una investigación realizada con la intención de comparar la cirugía estándar para el cáncer de ovario etapas IIIC y IV, con la cirugía radical que agrega procedimientos extendidos al abdomen superior, se constató una disminución de la recaída en las pacientes que recibieron el novedoso proceder, resultando estadísticamente significativo,¹⁴

esto pone de relieve una vez más la relevancia de la cirugía óptima como factor pronóstico evolutivo.

El valor de la sensibilidad a las sales de platino sobre la evolución del cáncer epitelial de ovario ha sido ampliamente avalado por múltiples investigaciones y por la literatura en general, por lo cual constituye una prioridad estudiar los diversos mecanismos de refractariedad a las sales de platino para lograr a través de moléculas dianas, burlarlos.

Se están realizando investigaciones Fase I que evidencian el efecto de la inhibición de la B-catenina para combatir la resistencia a las sales de platino, a través de su acción sobre células cancerígenas iniciales. La metilación del ADN se ha implicado en el desarrollo de la platino-refractariedad.

La frecuencia e intensidad de la expresión inmunohistoquímica de AEG-1 participa en el paso del tejido quimiosensible a quimiorrefractario. Su sobreexpresión por tanto se asocia a peor SG. En un estudio realizado in vitro con células quimiosensibles y quimiorresistentes, se comprobó que la hipoxia incrementa la resistencia al platino en ambas estirpes celulares. En cuanto a los logros al respecto, se está evaluando la utilización de terapias dianas contra el gen inhibidor de la apoptosis (cIAP), como la combinación de birinapant con carboplatino, lo que promueve la conversión de un tumor platino-refractario, en uno platino-sensible.¹⁵

En conclusión, los factores que influyeron como pronósticos sobre la recaída fueron el estadio de la enfermedad, el tamaño del tumor residual y la sensibilidad a las sales de platino. La variedad histológica no constituyó factor pronóstico sobre la evolución de los tumores malignos epiteliales de ovario en Pinar del Río.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rojas S, Bravo E, Alonso C, Parry S. Videotoracoscopia en cáncer de ovario avanzado con sospecha de compromiso

torácico. RevChilObstetGinecol [Internet]. 2012 [citado 9 Mar 2014]; 77(3): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262012000300004&lang=pt

2. Acosta Peñaloza JA. Carcinoma epitelial de ovario. Hacia los equipos multidisciplinares. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2013 [citado 4 Feb 2015]; 17(4): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-90152013000400001&lang=pt

3. Lien Tamayo T, Santana Iglesias O, Fiallo Carvajal L. Tumor de Krukenberg. Rev Cubana ObstetGinecol [Internet]. 2014 Mar [citado 4 feb 2015]; 40(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000100011&lng=es&nrm=iso

4. Valladares M, Corsini G, Romero C. Asociación entre obesidad y cáncer de ovario. RevMéd Chile [Internet]. 2014 [citado 4 Feb 2015]; 142(5): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000500007&lang=pt

5. Manual de Oncología Clínica del Brasil. Hospital San José. 2013; 247-264. Disponible en: <http://www.mocbrail.com>

6. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. J GynecolOncol. 2012 Oct; 23(4):265-73.

7. Villegas Valverde CA, Arango Prado del MC. Participación de los linfocitos T reguladores en el cáncer de ovario. Rev Cubana ObstetGinecol [Internet]. 2013 Mar [citado 4 Feb 2015]; 39(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2013000100004&lng=es&nrm=iso

8. NCCN Guidelines Version 1.2015. Epithelial Ovarian Cancer/ Fallopian Tube Cancer/ Primary Peritoneal Cancer. Disponible en: <http://www.nccn.org/patients>

9. Serum levels of macrophage migration-inhibitory factor (MIF) have diagnostic, predictive and prognostic roles in epithelial ovarian cancer patients. Tumor Markers, Tumor Targeting and Translational Cancer Research 2013 35:1438. [citado 26 Jun 2015] Disponible en: <http://health.springer.com/article/10.1007/s13277-013-1438-z/fulltext.html>

10. Bian C , Yao K , Li L , Yi T , Zhao X . Primary debulking surgery vs. neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer. ArchGynecolObstet. 2015 Jul 22. [consultado 11 de septiembre 2015] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26198168>

11. Nowak-Markwitz E , Spaczynski M. Ovarian cancer—modern approach to its origin and histogenesis. Ginekol Pol.2012 Jun;83(6):454-7. [consultado 11 de septiembre 2015] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22880466>


12. Lozneau L , Avadanei R , Cîmpean AM , Giusca SE , Amalinei C , Caruntu ID . Relationship between the proangiogenic role of EG-VEGF, clinicopathological characteristics and survival in tumoral ovary. RevMedChirSocMedNatIasi. 2015 Apr-Jun;119(2):461-5. [consultado 11 de septiembre 2015] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26204653>

13. Hu L , Cong L . Fibroblast growth factor 19 is correlated with an unfavorable prognosis and promotes progression by activating fibroblast growth factor receptor 4 in advanced-stage serous ovarian cancer. Oncol Rep. 2015 Aug 20. doi: 10.3892/or.2015.4212. [consultado 11 de septiembre 2015] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26323668>

14. YulanRen , Rong Jiang , Sheng Yin , Chao You , Dongli Liu , Xi Cheng et al. Radical surgery versus standard surgery for primary cytoreduction of bulky stage IIIC and IV ovarian cancer: an observational study. BMC Cancer. 2015; 15: 583. Published online 2015 Aug 13. doi: 10.1186/s12885-015-1525-1 PMID: PMC4535562. [consultado 11 de septiembre 2015] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4535562/>

15. McEvoy LM , O'Toole SA , Spillane CD , Martin CM , Gallagher MF , Stordal B et al. Identifying novel hypoxia-associated markers of chemoresistance in ovarian cancer. BMC Cancer. 2015 Jul 25;15:547. doi: 10.1186/s12885-015-1539-8.

[consultado 11 de septiembre 2015] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26205780>

 **Labrador Afre Marigreisy:** Especialista de Primer Grado en Oncología Médica y de Primer Grado en Medicina General Integral. Asistente. Centro Oncológico Provincial III Congreso. Pinar del Río. ***Si usted desea contactar con el autor principal de la investigación hágalo [aquí](#)***