

Principales aspectos clinicoepidemiológicos del cáncer de pulmón

Main clinical epidemiological features of lung cancer

Dr. Daniel Marino Costa Montané,¹ Dra. Yulien Prado Lage,² Dr. Jorge Luis Lozano Salazar,² Dra. C. Carolina Plasencia Asorey³ y Dra. Yalili de la Caridad Riesgo Cosme⁴

¹ Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Neumología. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

² Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Neumología. Instructor. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

³ Especialista de II Grado en Medicina General Integral. Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Titular. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

⁴ Especialista de I Grado en Estomatología General Integral. Policlínico "30 de Noviembre", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 95 pacientes con cáncer de pulmón, egresados del Servicio de Neumología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba desde enero hasta diciembre de 2008, con vistas a identificar los principales aspectos clinicoepidemiológicos de la enfermedad. Se halló una primacía de la neoplasia maligna en los hombres de 56-65 años, de procedencia urbana y fumadores activos de más de 30 cigarrillos al día por más de 30 años. En la serie predominaron los afectados sin tipo histológico confirmado y con carcinoma epidermoide en etapa clínica IV, la mayoría ellos con posibilidad de ser tratados. Se recomendó incrementar e intensificar las campañas de promoción de salud y prevención de enfermedades para evitar o abandonar el hábito de fumar en la población.

Palabras clave: cáncer del pulmón, fumador activo, tabaquismo, promoción de salud, Servicio de Neumología.

ABSTRACT

A descriptive and cross-sectional study of 95 patients with lung cancer, discharged from Neumology Service at "Dr Juan Bruno Zayas Alfonso" General Hospital in Santiago de Cuba, was carried out from January, 2008 to December, 2008 in order to identify the main clinical epidemiological features of the aforementioned disease. A malignancy predominance among men aged between 56 and 65 years old, belonging to urban areas and being heavy smoker (out of 30 cigarettes per day over 30 years), was found. Those affected without a confirmed histological type and IV clinical stage epidermoid carcinoma were predominant. Most of them had the opportunity to be treated. Increasing and intensifying health

promotion and disease prevention campaigns were recommended so as to achieve the population to avoid or quit the smoking habit.

Key words: lung cancer, heavy smoker, smoking habit, health promotion, Neumology Service.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón continúa siendo uno de los mayores y más peligrosos enemigos de la humanidad.¹ Es el tumor más frecuente y causante de la mayor mortalidad por neoplasias malignas, tanto a escala mundial como en Cuba. Cada 30 segundos muere un individuo en el mundo por esta enfermedad.²

Al respecto, en 2007 fallecieron 20 360 cubanos por tumores malignos, de los cuales 4 819 fueron por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón.³ En Santiago de Cuba, durante ese mismo año murieron 1 534 pacientes por esa afección, para una tasa de 146,43 por cada 100 000 habitantes, entre ellos 211 hombres por carcinoma broncogénico (tasa de 40,30), de modo que se situó en segundo lugar como causa de muerte por cáncer, solamente superado por el de próstata, puesto que el primero correspondió, sorprendentemente, al de pulmón en mujeres, con 114 (tasa de 21,75), por encima de las 94 (tasa de 17,93) cuyo deceso se produjo por el de mama.³

Teniendo en cuenta la preponderancia de esta enfermedad como una de las principales causas de muerte en el orbe, en Cuba y en esta provincia, los autores del presente artículo decidieron abordar algunos importantes aspectos clínicos y epidemiológicos sobre el cáncer del pulmón, así como otros concernientes a las modalidades terapéuticas brindadas a estos pacientes afectados por una de las neoplasias con mayor incidencia mundial y peor pronóstico.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 95 pacientes con cáncer de pulmón, ingresados en el Servicio de Neumología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba desde enero hasta diciembre de 2008 para determinar los principales aspectos clínicoepidemiológicos de esa enfermedad.

Los datos primarios se obtuvieron a través del interrogatorio, examen físico e historia clínica. Las variables demográficas precisadas fueron: edad, sexo y lugar de residencia, pero también se indagó acerca de la presencia del hábito tabáquico o no, la exposición como fumador pasivo y el número de cigarrillos consumidos diariamente. Entre los síntomas y signos se tuvieron en cuenta los dependientes del crecimiento local del tumor, la invasión de estructuras adyacentes, la metástasis, las manifestaciones paraneoplásicas y formas de presentación radiográfica.

Se evaluaron los procedimientos utilizados para precisar el tipo histológico y se clasificó a los pacientes según estadificación; de igual forma se consignaron los criterios de tratabilidad y las variantes terapéuticas aplicadas.

La información se procesó a través del paquete estadístico SPSS, versión 11.5, y se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas como medidas de resumen.

RESULTADOS

En la casuística (**tabla 1**), la enfermedad neoplásica predominó en los pacientes de 56 - 65 años (37,8 %) y en los hombres (24,2 %).

Tabla 1. *Pacientes con cáncer de pulmón según edad y sexo*

Edad/Sexo (en años)	Masculino		Femenino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
36-45	2	2,1	2	2,1	4	4,2
46-55	10	10,5	6	6,3	16	16,8
56-65	23	24,2	13	13,6	36	37,8
66-75	17	17,8	6	6,3	23	24,2
76 y más	11	11,5	5	5,2	16	16,8
Total	63	66,3	32	33,6	95	100,0

También prevalecieron los procedentes de áreas urbanas (52,6 %).

En cuanto al hábito de fumar, 57 integrantes de la serie eran fumadores activos (60,0 %); de ellos, 41,0 % había fumado por más de 30 años y 45,6 % consumían más de 30 cigarrillos diarios, sobre todo en el caso de los varones (29,4 %).

Las manifestaciones clínicas más relevantes (**figura 1**) fueron las dependientes de los síndromes paraneoplásicos (88,4 %) y las dependientes del crecimiento local (85,2 %).

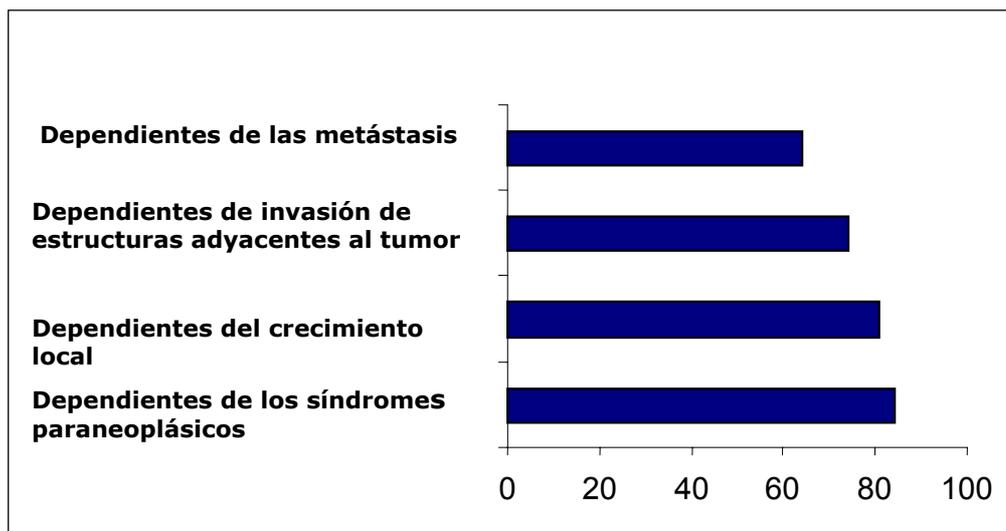


Figura 1. *Pacientes con cáncer de pulmón según manifestaciones clínicas*

El síndrome general se presentó como principal manifestación paraneoplásica en 28,4 % de los pacientes, seguido por la anemia en 24,2 % y la osteoartropatía hipertrófica en 10,5 %; mientras que la tos primó como principal manifestación clínica dependiente del crecimiento local del tumor en 76,8 %. Los síntomas y signos dependientes de la invasión de estructuras adyacentes al tumor estuvieron representados como sigue: dolor torácico en 74,7 %, derrame pleural en el momento del diagnóstico en 35,7 % y disfonía en 14,7 %. Igualmente preponderaron las metástasis regionales sobre las producidas a distancia, en tanto las extendidas al pulmón y la pleura se constataron en 28,4 y 20,0 %, respectivamente.

Las formas de presentación radiográfica más frecuentes fueron: pleural (20,0 %), hiliar infiltrativa pulmonar (17,8 %), periférica infiltrativa (15,7 %), periférica nodular (14,6 %), hiliar infiltrativa mediastínica (13,6 %), hiliar obstructiva (atelectasia) (12,6 %) y tumor de Pancoast (8,4 %); esta última cifra elevada en un estudio de apenas un año.

El tipo histológico de mayor incidencia fue el carcinoma epidermoide (22,1 %), seguido por el adenocarcinoma (18,9 %) y en menor número por los carcinomas de células grandes y pequeñas (3,1 y 2,1 %, respectivamente); pero 53,6 % quedaron sin confirmación histológica, lo cual impidió aplicar tratamientos con potencial más curativo.

Por otra parte, en 67,3 % de los pacientes se diagnosticó el cáncer en etapa IV mediante el estudio citológico del líquido pleural, que fue el método de diagnóstico con mayor positividad (8,4 %), seguido por el esputo citológico (5,2 %) y la citología por aspiración con aguja fina de la lesión pulmonar (3,1 %). En esa etapa se hallaban también 44,2 % de los enfermos en los cuales no se pudo definir el tipo histológico, lo cual repercutió en su posterior tratamiento. Solo en 14,7 % del total, el proceso neoplásico se encontraba en las etapas II A, II B y III A. Hubo que prescindir de la fibrobroncoscopia, proceder indispensable para confirmar la naturaleza del cáncer pulmonar, por no haber podido contar con los medios necesarios para la intubación.

Los criterios más comunes de tratabilidad de los pacientes con cáncer de pulmón fueron agrupados de este modo: estado funcional según índice de Karnofski, estado hematológico, operabilidad de la lesión pulmonar, edad, enfermedades asociadas y estado desde el punto de vista funcional respiratorio, determinado mediante espirometría en el momento del diagnóstico. De hecho, el índice de Karnofski fue bueno en 89,4 % de los pacientes y 83,1% de ellos habían cumplido una edad apropiada para recibir cualquier tipo de tratamiento oncoespecífico. No se asociaron otras enfermedades en 61,0 % de de la serie, 76,8 % tuvo un criterio espirométrico correcto y 60,0 % valores hematológicos adecuados de hemoglobina, leucocitos, plaquetas y estado de la función renal y hepática; por último, solo 29,4 % podían ser tratados quirúrgicamente desde los inicios, por las características del tumor.

El tratamiento paliativo fue la opción utilizada en 36,8 % de la casuística (**tabla 2**), pues 67,3 % se hallaban en etapa IV al diagnosticárseles la enfermedad y 53,6 % no tuvieron confirmación histológica. La quimioterapia se aplicó apenas en 28,4 % de los pacientes. Se emplearon vacunas del ensayo clínico de uso expandido y de factor de crecimiento epidérmico (siglas EGF en inglés) en 13,6 y 6,3 % de los afectados, respectivamente; modalidad terapéutica de reciente empleo en este hospital. Fueron operados 6,3 %, recibieron radioterapia 4,2 % y un porcentaje igual experimentó la combinación de esta última con quimioterapia, al detectarse el proceso en estadio III B.

Tabla 2. *Pacientes con cáncer de pulmón según tipo de tratamiento aplicado*

Tipo de tratamiento	Pacientes	
	No.	%
Tratamiento paliativo	35	36,8
Quimioterapia	27	28,4
Vacuna de uso expandido	13	13,6
Vacuna EGF	6	6,3
Cirugía	6	6,3
Radioterapia	4	4,2
Quimioterapia y radioterapia	4	4,2
Total	95	100,0

DISCUSIÓN

Con el nombre de cáncer de pulmón o carcinoma broncogénico se identifican los tumores broncopulmonares malignos derivados de las células epiteliales o neuroendocrinas (células de Kulchitsky y del sistema de captación y descarboxilación de los precursores de grupos amino, conocido como APUD por su acrónimo en inglés), pues menos de 10 % de esas neoplasias pulmonares derivan de la región bronquioloalveolar.⁴

En los últimos 70 años, su incidencia ha ido elevándose y constituyen hoy la causa principal de muerte por cáncer en ambos sexos, tanto en los países desarrollados como en Cuba;⁵ incremento relacionado no solo con el desarrollo de las técnicas para diagnóstico, sino con el aumento del hábito de fumar y de la contaminación ambiental en la sociedad moderna.⁶

A pesar del evidente predominio de esta enfermedad en los varones, en las mujeres se está produciendo un ascenso notable de las cifras de cáncer de pulmón a escala mundial.⁵ La incidencia en féminas viene *in crescendo*, en consonancia con la tendencia universal de incremento del consumo de cigarrillos por parte de ellas, sobre todo en países menos desarrollados, lo cual incide directamente en el incremento de la mortalidad por carcinoma broncogénico, que en las mujeres norteamericanas ha superado los porcentajes atribuibles a cánceres ginecológico y mamario.⁷

En esta serie se halló un franco predominio de los pacientes procedentes de áreas urbanas, como también se encontró en estudios norteamericanos y europeos como el realizado por Caicoya⁶ en Asturias, España. En el entorno geográfico de América Latina, la investigación efectuada por Montesino⁸ en la República Bolivariana de Venezuela reveló que 84,0 % de los pacientes provenía del medio urbano, como igualmente constataron León Blasco⁹ en Camagüey y Benítez Moreno² en Santiago de Cuba.

Los factores relacionados con el tabaco y que contribuyen a un incremento del riesgo de sufrir cáncer son: precocidad en el hábito, inhalación más profunda del humo, mayor contenido en nicotina y alquitrán, así como consumo de cigarrillos sin filtro; 2 % de todas las neoplasias pulmonares se atribuyen al tabaquismo pasivo.^{10,11}

Según la Encuesta Mundial de Tabaquismo en jóvenes, el porcentaje de 13 a 15 años que consume tabaco representa en muchos países alrededor de 20 %; pero más preocupante

aún es que un determinado número de los adolescentes que no fuman actualmente, indica que "definitivamente" o "probablemente" fumarían el siguiente año o si un amigo les ofreciese un cigarrillo.¹²

El tabaquismo es en Cuba el factor de riesgo más relevante para padecer cáncer de pulmón, con primacía en los hombres fumadores de larga data; resultado coincidente y corroborado en estudios nacionales como los de Fernández Aparicio,¹⁰ Benítez Moreno² y Barroso Álvarez,¹³ entre otros.

Aunque entre 5 y 15 % de los pacientes con cáncer de pulmón se detectan en fase asintomática, normalmente por medio de la realización de una radiografía de tórax habitual, la inmensa mayoría de ellos se presentan ya con algún signo o síntoma.

Las manifestaciones clínicas halladas en la presente investigación concuerdan con otras similares referidas por Montero¹⁴ en España, Rivera¹⁵ en Estados Unidos de Norteamérica y Steinert¹⁶ en Alemania, aunque por lo general estos autores no profundizan tanto en la semiología del cáncer de pulmón, al parecer porque se le concede mayor importancia a los métodos de diagnóstico y a la tardía aparición de los síntomas en esta enfermedad.

Es un hecho común encontrar, en la mayoría de las publicaciones internacionales, que las manifestaciones paraneoplásicas pueden ser el primer síntoma de cáncer o el indicio preliminar de que este ha reaparecido después del tratamiento.¹⁷

Las manifestaciones clínicas predominantes, dependientes del crecimiento local del tumor que se describen en la literatura médica, son fundamentalmente la tos en cualquiera de sus variantes: seca, húmeda, quintosa o modificaciones de las características de una tos crónica, hemoptisis, disnea y sibilancias localizadas. En un estudio multicéntrico realizado en España¹⁸ en 2003, la presencia de tos en los pacientes con cáncer de pulmón alcanzó cifras que oscilaron desde 15,7 % en la sección neumológica del hospital de Guadalajara hasta 55,8% en la misma sección del hospital de Ávila. Según León Blasco,⁹ en Camagüey 17,5 % de los enfermos la padecían, lo cual confirma que este síntoma en fumadores siempre debe despertar preocupación.¹⁷

Asimismo, las manifestaciones clínicas dependientes de invasión de estructuras adyacentes al tumor, referidas en este estudio, coinciden con la mayoría de las encontradas en publicaciones de alcance nacional e internacional,^{2,9,10} aunque se alternan el orden de frecuencia entre el dolor torácico y el derrame pleural. En casi todas las casuísticas, el primero de ambos es el síntoma más importante.

Las metástasis representan una de las improntas que caracterizan a las células tumorales y consisten en la diseminación de las células de un tumor primario a órganos o tejidos distantes, por lo cual constituyen el aspecto más devastador del cáncer. Se calcula que alrededor de 90 % de los pacientes con cáncer de pulmón mueren a causa de estas. Aunque varía según los tipos histológicos, todos ellos muestran bastante tendencia a las metástasis tempranas, probablemente debido al gran volumen sanguíneo que atraviesa los pulmones. El carcinoma de células pequeñas y las formas indiferenciadas tienden a metastatizar más frecuentemente; es, pues, una de las causas de la elevada mortalidad del cáncer, frente a la cual existen limitados recursos terapéuticos y clínicos.¹⁹

De hecho, la mayoría de los cánceres de pulmón, cuando son diagnosticados, muestran alguna alteración en las radiografías de tórax; examen este que sigue siendo la regla de oro en el diagnóstico y sobre todo en países con limitaciones económicas, donde resulta un

medio casi exclusivo. Si sumamos a ello su bajo costo, rapidez y posibilidades de realizar diferentes vistas, entonces se convierte sin duda alguna en un instrumento muy valioso.¹³ La exploración imagenológica en sus 2 proyecciones (posteroanterior y lateral) constituye el primer paso ante un paciente con sospecha de neoplasia pulmonar.

La heterogeneidad histológica, fundamentada por la microscopia electrónica, la inmunohistoquímica y la biología celular y molecular aplicadas al cáncer pulmonar, ha llevado a muchos autores a utilizar 2 únicos términos para el diagnóstico al clasificar la enfermedad desde el punto de vista hístico: carcinoma de células pequeñas o microcítico y carcinoma no de células pequeñas o no microcítico.⁵ El tipo más frecuente de cáncer pulmonar es este último, que engloba mayoritariamente al carcinoma epidermoide, al adenocarcinoma y al carcinoma de células grandes. Clínica y morfológicamente, el carcinoma de células pequeñas o microcítico es un tumor de extrema malignidad. Aproximadamente 95 % de los enfermos presentan las variantes histológicas mencionadas; y aunque existen otras formas tisulares, resultan raras y constituyen solo 5 % de la incidencia de esta enfermedad.

Los autores de este artículo coinciden con lo aseverado en la bibliografía médica^{14,20} respecto a la gran dificultad que implica para los países con pocos recursos, poder establecer el diagnóstico histológico del cáncer de pulmón, tomando en cuenta lo complejo que puede llegar a ser y la cantidad de medios que se impone emplear, tanto de índole material como humana; pero también sobresale la suma importancia de este hecho, pues la pieza angular para el tratamiento y pronóstico del paciente con ese tipo de neoplasia es la variedad histológica, por lo deben agotarse todas las vías disponibles para conseguir identificarla.

En una investigación nacional, los resultados histológicos señalan cifras similares a las obtenidas en esta serie, a saber: León Blasco, 33,0 % de carcinoma epidermoide y 21,6 % de adenocarcinoma.

Aunque no se considera un hecho inusual en la bibliografía foránea revisada, que exista un determinado porcentaje de pacientes sin confirmación histológica, en el contexto nacional no resulta común ese hallazgo. Los autores de este trabajo opinan que ello puede deberse a que el dato parezca poco atractivo para el médico que realiza el estudio y reflejan solo los casos confirmados. También es posible que influyan circunstancias tan diversas como la función desempeñada por el neumólogo en el estudio de la enfermedad, la edad de los pacientes o la presencia de comorbilidad activa.

Pese a las nuevas técnicas de imagen y procedimientos, que permiten precisar mejor el grado de extensión del cáncer de pulmón, se sabe que la estadificación TNM clínica es, con demasiada frecuencia, inexacta, lo que tiene consecuencias terapéuticas importantes, especialmente para los posibles pacientes a operar; sin embargo, muy a menudo se diagnostica a los enfermos en una situación de clara inoperabilidad e irresecabilidad, e incluso cuando ya no pueden recibir otro tratamiento con intención radical, por lo cual carece de sentido en estos casos efectuar pruebas costosas, invasivas o consumidoras de tiempo, que no van a modificar la actitud terapéutica.

A diferencia de algunos grupos de enfermedades neoplásicas, a pesar de su elevada incidencia y los innumerables ensayos clínicos realizados, en el cáncer de pulmón no se han obtenido progresos espectaculares en su tratamiento. Así, salvo la pequeña proporción de pacientes diagnosticados en etapas tempranas, en las cuales los tumores son operables y resecables, la mortalidad a corto plazo es aún muy alta; por consiguiente, la intervención

quirúrgica continúa siendo la opción con mayor potencial curativo en la neoplasia pulmonar, a la luz de los avances terapéuticos actuales.

En conclusión, las características epidemiológicas y clínicas de los afectados por cáncer de pulmón y estudiados en este hospital, fueron en su gran mayoría similares a las descritas en otras experiencias cubanas y extranjeras. También se constató que independientemente de los esfuerzos realizados, el cáncer de pulmón sigue diagnosticándose en estadios muy avanzados, de modo que el tratamiento curativo puede ofrecerse solo a un reducido número de pacientes, lo cual repercute en que la probabilidad de supervivencia global sea muy baja; hecho que se agrava cuando los médicos no son capaces de confirmar el diagnóstico citohistológico, que es un elemento vital en estos casos.

Se recomendó incrementar las campañas de promoción de salud y prevención de enfermedades, encaminadas a evitar el tabaquismo y viabilizar un programa de orientación asequible a la población sobre los signos de alarma del cáncer pulmonar y la importancia de que pueda ser diagnosticado precozmente para poder aplicar un tratamiento oportuno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maestro de las Casas MC. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. Rev Uriach (Barcelona) 2003:126-31.
2. Coleman MP, Esteve J, Damiecky A. Trends in cancer incidence and mortality. Lyon: International Agency for Research in Cancer, 1993.
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Estadísticas de salud en Cuba. Anuario estadístico. La Habana: MINSAP, 2007.
4. Neninger Vinageras E. Tabaquismo y cáncer de pulmón. En: III Congreso estudiantil virtual de Ciencias Médicas. La Habana. ENCIMED, 2002:63-78.
5. Farreras Valentín P, Rozman C. Medicina interna [versión en CD-ROM]. Madrid: Harcourt, 2000.
6. Caicoya M, Mirón JA. Cáncer de pulmón y tabaco en Asturias. Un estudio de casos y controles. Gac Sanit 2003; 17:226-30.
7. Cáncer de pulmón, "la epidemia femenina del siglo XXI". 2007. <<http://www.drogomedia.com/hemeroteca/archivos/20040531111.pdf>> [consulta: 15 enero 2011].
8. Montesino C, Coronel S. Tratamiento neo-adyuvante con gemcitabina y cis-platino en cáncer de pulmón. Rev Venez Oncol 2005; 12:21-5.
9. León Blasco AM, Galindo Portuondo E, Pila Pérez R, Santana Suárez A. Cáncer del pulmón. Comportamiento de un quinquenio. Arch Med Camagüey 2001; 5 Suppl 2. <<http://www.amc.sld.cu/amc/2001/v5n4-2/512.htm>> [consulta: 12 julio 2010].
10. Miravet L, Paradís A, Peláez S, Arnal M, Cabadés F. Evolución del carcinoma broncopulmonar en el norte de la provincia de Castellón. Edad y sexo 1993-2002. Arch Bronconeumol 2004; 40:553-7.

11. Matthay RA (ed.). Lung cancer. Clin Chest Med 2002; 23:1-281.
12. Encuesta Mundial sobre Tabaquismo en la Juventud: Resultados en las Américas. <http://www.paho.org/spanish/sha/be_v23n2-EMTJ.htm> [consulta: 15 enero 2011].
13. Barroso Álvarez MC, Pérez Corrales A. Nuevos aspectos en el diagnóstico y tratamiento del cáncer del pulmón tipo células no pequeñas. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Rev Cubana Oncol 2000; 16(1):16-21.
14. Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, et al. Cáncer de pulmón en el área sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. Arch Bronconeumol 2003; 39:209-16.
15. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of lung cancer. The guidelines. Chest 2003; 123 (suppl 1):129-36.
16. Steinert H. The value of staging with PET. Eur J Ca 2001; 37(suppl 6):366.
17. Minna JD. Neoplasma pulmonar. En: Harrison. Principios de medicina interna. 14 ed. Madrid: Editorial de Gram-Hillo, 2007; vol 1:629.
18. Sánchez de Cos Escuin J. Estudio multicéntrico epidemiológico clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpicliCP-2003). Arch Bronconeumol 2006; 42(9):446-52.
19. Yokota J. Tumor progression and metastasis. Carcinogenesis 2000; 21:497-503.

Recibido: 26 de mayo de 2011

Aprobado: 12 de junio de 2011

Dr. Daniel Marino Costa Montané. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba.
Dirección electrónica: dcosta@medired.scu.sld.cu