

Artículo original

Impacto material de técnica de inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama en Matanzas

Material impact of the immunohistochemical technique in patients with breast cancer in Matanzas

Luís Enrique Curbelo Gutiérrez*¹<http://orcid.org/0000-0002-7761-9595>

Mildrey García Hernández¹<http://orcid.org/0000-0002-7247-1384>

Álvaro Pérez Arencibia¹<http://orcid.org/0000-0002-1127-4598>

Edadny Medina Carabeo¹<https://orcid.org/0000-0002-8519-6529>

¹ Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Faustino Pérez", Matanzas, Cuba.

*Autor para la correspondencia: luis.curbelo@icloud.com,

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama constituye un problema de salud por su elevada incidencia y mortalidad. La inmunohistoquímica es una técnica que permite un tratamiento de precisión, pero resulta costosa y la provincia de Matanzas no dispone del equipamiento necesario para su realización. Se conoce que los pacientes con cáncer de mama tipo Luminal A en etapas tempranas no se benefician del uso de quimioterapia, debido a esto algunos pacientes son sobretatados, determinando impacto material importante.

Objetivo: Identificar el impacto material al Sistema Nacional de Salud por el retraso en la obtención de los resultados de técnica de inmunohistoquímica en el Servicio Oncológico Provincial de Matanzas.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo.

Resultados: De la población estudiada la quinta parte fue Luminal A, y de estos las dos terceras partes no recibió tratamiento hormonal, con predominio entre la sexta y séptima década de vida. El tiempo entre la toma de muestra y la obtención del resultado de inmunohistoquímica fue en la mayor parte de los casos desconocido y el impacto material elevado.

Conclusiones: El retraso en la obtención de los resultados de técnica de inmunohistoquímica representa un gasto excesivo de recursos en el Centro Oncológico Provincial de Matanzas.

Palabras clave: gastos en salud; inmunohistoquímica; neoplasias de la mama.

ABSTRACT

Introduction: breast cancer is a health problem due to its high incidence and mortality. Immunohistochemistry is a technique that allows precise treatment, but it is expensive and the province of Matanzas does not have the necessary equipment for its performance. It is known that patients with Luminal A type breast cancer do not benefit from the use of chemotherapy, due to this some patients are over-treated, determining an important material impact.

Objective: to identify the material impact on the National Health System due to the delay in obtaining the results of the immunohistochemical technique at the Provincial Oncology Service of Matanzas.

Methods: a descriptive, longitudinal and retrospective study was carried out.

Results: of the population studied, one fifth was Luminal A, and of these, two thirds

did not receive hormonal treatment, with predominance between the sixth and seventh decades of life. The time between taking the sample and obtaining the immunohistochemical result was unknown in most cases and the material impact was high.

Conclusions: the delay in obtaining the results of the immunohistochemical technique represents an excessive waste of resources on the Provincial Cancer Center of Matanzas.

Keywords: health resources; immunohistochemistry; breast Neoplasms.

Recibido: 24/2/23

Aceptado: 27/6/23

Introducción

El cáncer es una enfermedad crónica, no transmisible. Se caracteriza por un crecimiento celular anómalo, clonal y continuado, que escapa a los mecanismos de control del organismo y presenta tendencia a la invasión y metástasis. El cáncer de mama, con su alta frecuencia, las implicaciones biológicas, el impacto emotivo y económico que acarrea en la paciente y sus familiares, hacen de esta enfermedad uno de los problemas de salud más discutidos a nivel médico-familiar.

La inmunohistoquímica y la biología molecular en oncología han permitido una medicina de precisión, pero son costosos, y aunque presentan una prometedora proyección en su utilidad clínica futura, en la actualidad su aplicación clínica no es factible en todas las instituciones de salud por la complejidad y el costo de estas técnicas. La introducción del equipamiento para la aplicación de la técnica en nuestro país data del último decenio. La ubicación fue centralizada en el nivel

terciario (Hospital "Hermanos Ameijeiras" e Instituto de Oncología y Radiobiología) La sección independiente para el control del cáncer del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) estableció la regionalización de las provincias para que tributaran a los mismos las muestras de biopsias de tumores de mama y linfomas, cuyos resultados se obtendrían vía electrónica.

El tratamiento actual de las pacientes con cáncer de mama depende del resultado de la inmunohistoquímica. El cáncer de mama tipo Luminal A representa aproximadamente el 40 % de todos los casos. Es uno de los subtipos más comunes y se caracteriza por ser receptores hormonales positivos (estrógeno y/o progesterona) y un bajo nivel de proliferación celular.⁽¹⁾ En una investigación publicada en 2017 por Ventana Medical Systems, Inc.⁽²⁾ la mayor tasa de respuesta en este inmunofenotipo se obtuvo con hormonoterapia (tamoxifeno e inhibidores de aromatasa). Al respecto, la Dra. Ana Lluch,⁽³⁾ jefa del Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario de Valencia en artículo publicado en la revista EFE: Salud explica que los tumores con estas características no se benefician del uso de quimioterapia.

Debido a la situación económica actual, y las violentas consecuencias del bloqueo imperialista a nuestro país, es primordial la correcta gestión económica, siendo responsabilidad de las instituciones de salud realizar este tipo de investigaciones. Para ello nos planteamos como objetivo: identificar el impacto material por el retraso en la obtención del resultado de técnica de inmunohistoquímica de pacientes con cáncer de mama en el Servicio Oncológico Provincial de Matanzas.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo en el Servicio Oncológico Provincial de Matanzas; abarcando el período comprendido entre enero de 2016 hasta diciembre de 2020. El universo de estudio estuvo constituido por 969

pacientes atendidas en consulta de cáncer de mama con confirmación histológica de la enfermedad y la muestra por 137 pacientes con tumores de mama tipo Luminal A, cuya estrategia terapéutica no estuvo acorde al resultado de inmunohistoquímica debido a la demora en la obtención del mismo, en quienes se utilizó quimioterapia de combinación sin lograr impacto positivo en la supervivencia global y libre de progresión de la enfermedad pero sí con aumento de la toxicidad financiera y efectos adversos.

Las pacientes fueron identificadas mediante la base de datos y revisión de historias clínicas situadas en el archivo del Centro Oncológico Provincial de Matanzas. Se caracterizó a todas las pacientes de acuerdo a la edad, inmunofenotipo tumoral y la elección de tratamiento de precisión. Se calculó el tiempo promedio entre el diagnóstico histológico y la obtención del resultado de la técnica de inmunohistoquímica. Se determinaron las pérdidas resultantes del sobret ratamiento de las pacientes con cáncer de mama tipo Luminal A que recibieron quimioterapia teniendo en cuenta los recursos materiales gastables; medicamentos utilizados y pérdidas en materia de recursos humanos.

Para el análisis estadístico los datos se extrajeron de las historias clínicas. Se recopilaron las variables categóricas descritas y se almacenó en formato digital con el programa estadístico SPSS 23®. Los resultados fueron presentados en tablas y figuras, expresados en porcentaje y números enteros.

La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos. Los protocolos de tratamiento establecidos según las guías de actuación cubana y guías internacionales fueron aplicados a los pacientes se explicaron desde el inicio de la investigación y cuando hubo que realizar algún cambio en el tratamiento, con el consentimiento informado habilitado para ello. De ahí que no fuera necesario solicitar un consentimiento informado al paciente para esta investigación.

Resultados

En la figura que aparece a continuación se aprecia que de 969 pacientes con cáncer de mama tratadas de nuestra institución, correspondieron al inmunofenotipo tumoral Luminal A 195 de ellas, que representó La quinta parte de la población tratada. Se debe tener en cuenta que las pacientes con inmunofenotipo desconocido representaron el 33.4 % lo que pudiera modificar las estadísticas si se contara con el resultado inmunohistoquímico de este grupo.

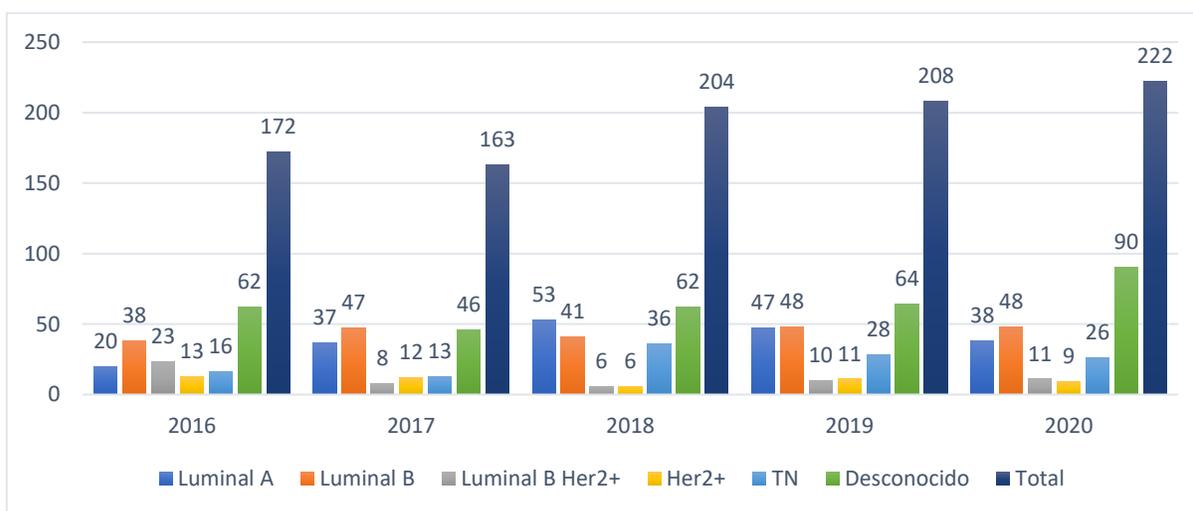


Fig. 1- Pacientes con cáncer de mama según inmunofenotipo tumoral en Matanzas. 2016-2020. (n=969).

De un total de 195 pacientes con inmunofenotipo tumoral Luminal A no recibieron tratamiento de precisión de acuerdo a normas oncológicas las dos terceras partes de la muestra.

Tabla 1- Relación entre inmunofenotipo tumoral Luminal A y tratamiento de precisión, según el año de diagnóstico. (n=969)

Año de diagnóstico	Total de pacientes	Tipo Luminal A	Tratamiento de precisión				
			Sí		No		
			(n-frecuencia absoluta)	%(frecuencia relativa)	(n-frecuencia absoluta)	%(frecuencia relativa)	

2016	172	20	3	15 %	17	85 %
2017	163	37	15	40,5 %	22	59,4 %
2018	204	53	12	22,6 %	41	77,3 %
2019	208	47	22	46,8 %	25	53,1 %
2020	222	38	6	15,7 %	32	84,2 %
Total	969	195	58	29,7 %	137	70,2 %

Fuente: Historias Clínicas

De acuerdo a la información de la Figura 2, de un total de 137 pacientes con inmunofenotipo tumoral Luminal A que no recibió tratamiento de precisión, el grupo de edad más frecuente fue la sexta y séptima décadas de vida seguido por el grupo entre la cuarta y quinta décadas de vida, con cifras similares.

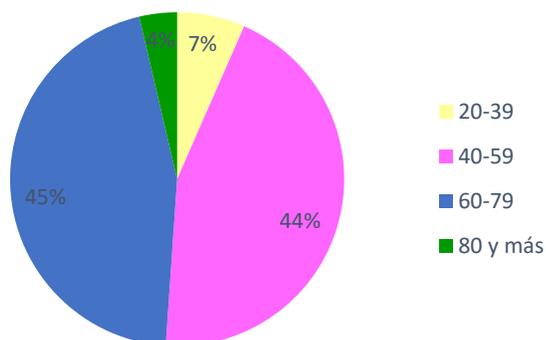


Fig. 2- Grupos de edades de las pacientes tipo Luminal A que no recibieron tratamiento de precisión. (n=137).

Del total de 137 pacientes con inmunofenotipo tumoral Luminal A, que no recibieron tratamiento de precisión, la tercera parte tuvo un resultado de inmunohistoquímica en tiempo desconocido. Además, 9 de cada 10 pacientes tuvo un resultado de inmunohistoquímica en tiempo mayor a 1 mes.

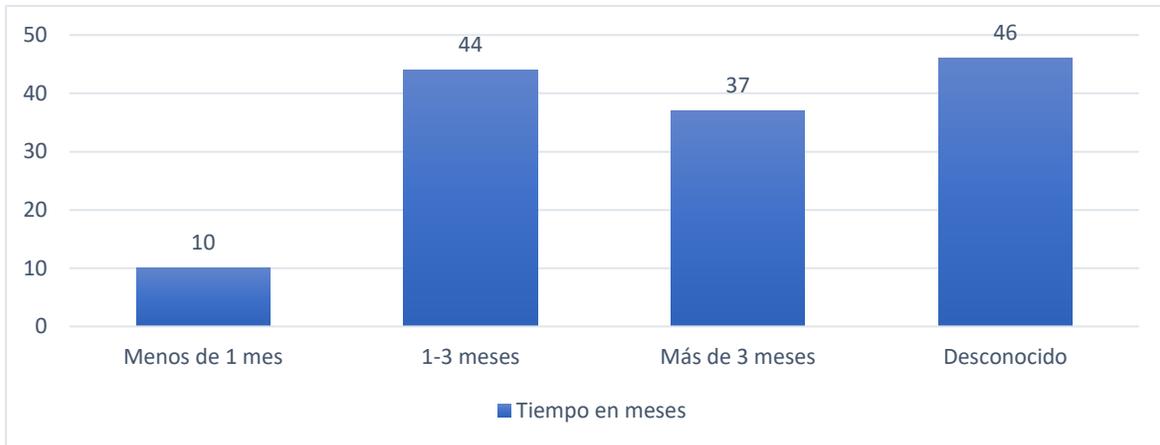


Fig. 3- Tiempo transcurrido entre el diagnóstico histológico y la obtención del resultado de inmunohistoquímica en pacientes con inmunofenotipo Luminal A que no recibieron tratamiento de precisión. (n=137)

En las pacientes Luminal A, que no recibieron tratamiento personalizado, los esquemas de quimioterapia más utilizados fueron el AC+T (Doxorrubicina-Ciclofosfamida + Paclitaxel), seguido por el AC (Doxorrubicina+ Ciclofosfamida) y luego el DC (Docetaxel+ Ciclofosfamida).

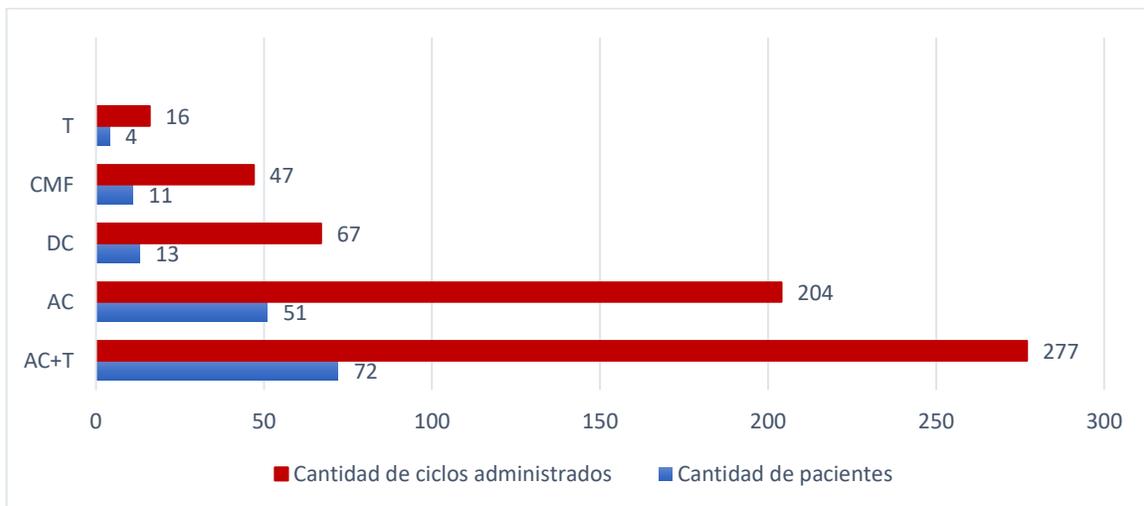


Fig. 4- Esquema de tratamiento quimioterapéutico administrado a las pacientes estudiadas.

Las pacientes representaron un gasto de 5 499 torundas, 4 888ml de alcohol y 611 trócar. El esparadrapo se utilizó durante cada ciclo de tratamiento. Se empleó 1

833 equipos de venoclisis, 2 444 bolsas de 500ml de solución salina fisiológica al 0,9%, 1 222 jeringuillas de 10ml y 2 444 jeringuillas de 20ml.

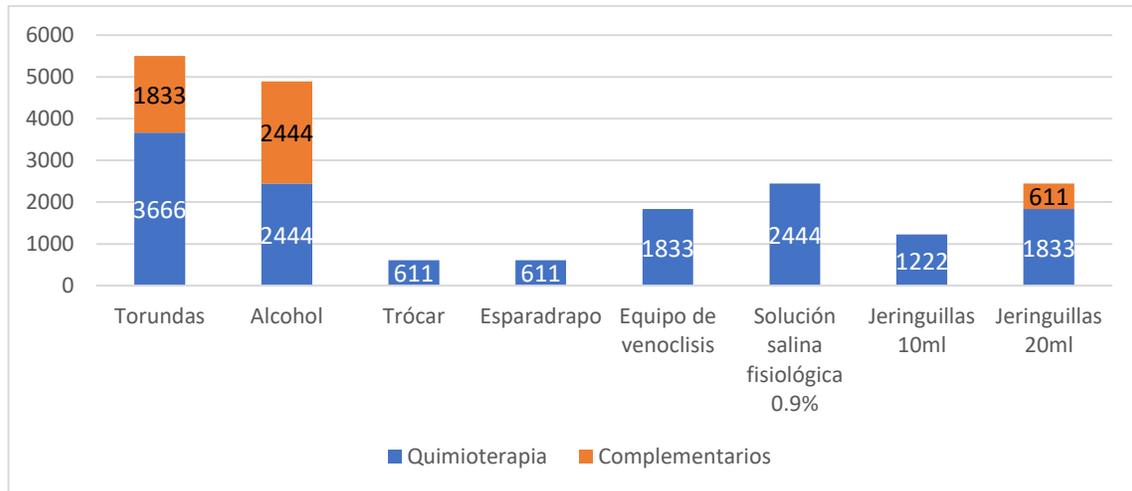
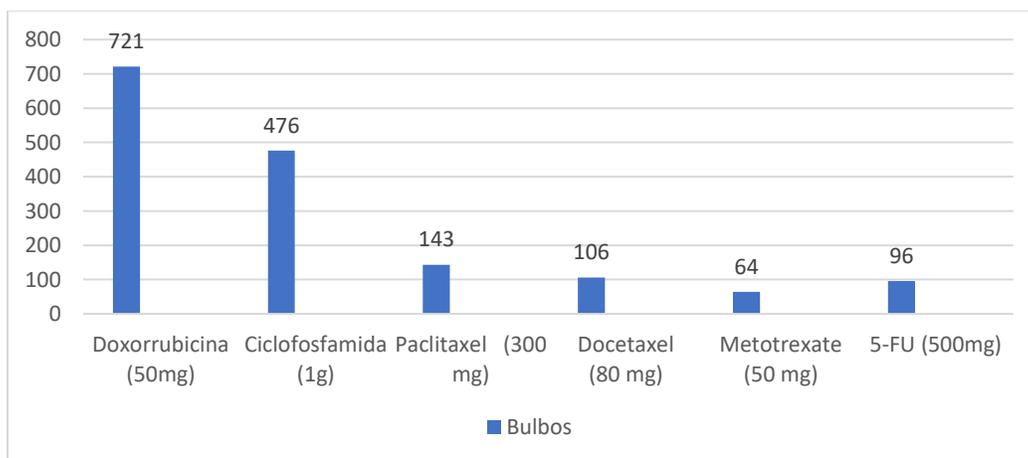
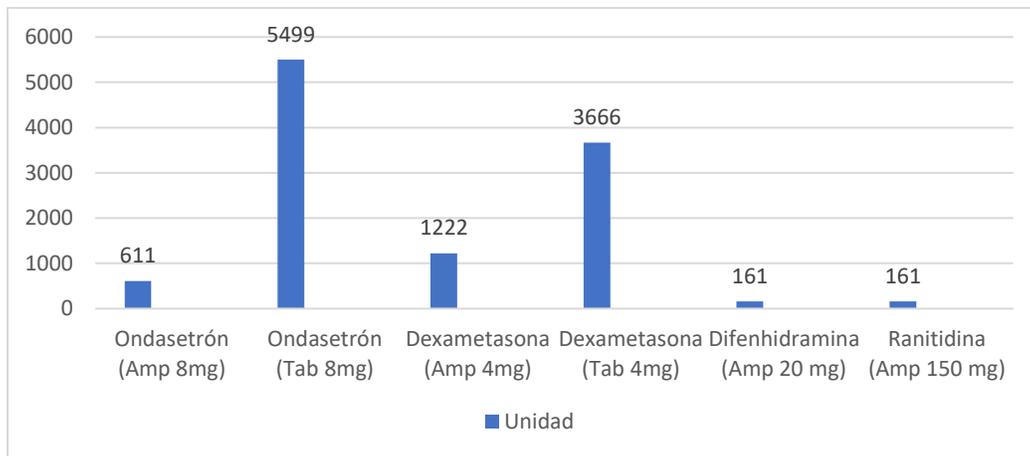


Fig. 5- Cantidad de insumos médicos consumibles por paciente durante el tratamiento por motivos de quimioterapia y complementarios previos al tratamiento (estimado promedio sin eventualidades).

De los fármacos citostáticos el más empleado fue la Doxorrubicina (de la ciclofosfamida se utilizó mayor cantidad, pero la presentación en Bulbos de 1g representa menor cantidad de bulbos de medicamento) seguido por el tratamiento de soporte con Ondasetrón tabletas.





Figs. 6 y 7- Fármacos citostáticos y de soporte utilizados (ajustado a dosis estándar).

Discusión

En Cuba desde el año 1959, con el triunfo de la Revolución Cubana, los cuidados de atención en salud, los recursos humanos y materiales, son libres de costos para quien lo necesita, a disponibilidad del pueblo. Pero, en cuestiones económicas, representan un costo monetario significativo que repercute en el Producto Interno Bruto Nacional, por lo que, una correcta asignación de gastos es fundamental para un desarrollo económico sostenible.

En cuanto a la caracterización basada en los subtipos por inmunofenotipo nuestros resultados se aproximan a los reportados por el *Dr. Soriano*⁽⁴⁾ que planteó que en Cuba la incidencia por subtipos de cáncer de mama se comportó de la siguiente manera: Luminal A 11-15 %, Luminal B Her2 negativo 50-62 %, Luminal B Her2 positivo 8-11 %, Her2 positivo 7-9 %, triple negativa 12-15 %. *Ramírez*,⁽⁵⁾ en Pinar del Río, *Poveda* en Nicaragua ⁽⁶⁾ mostraron cifras similares La sobreexpresión de Her2 representa entre el 15 % al 20 % de todos los tumores de mama.⁽⁷⁾ En México *Maffuz*⁽⁸⁾ encontró que el 65,7 % fueron luminales; el 10,9 % luminales Her2 positivo; el 8,7 % Her2 puro y el 14,6 % triple negativo. La NAACCR (*North American Association of Central Cancer Registres*) en estudio realizado entre 2012 y 2016⁽¹⁰⁾

mostró el mayor grupo constituido por pacientes con tumores con receptores hormonales positivos en el 73 %, luminal B Her2 positivo en 11 %, expresión de Her2 en 4 % y triple negativa en 12 %.⁽⁹⁾

La presencia de receptores de estrógenos (RE) y receptores de progestágenos (RP) en el mismo tumor aumenta la probabilidad de respuesta a la administración de tratamientos hormonales que se relaciona con la expresión de estos receptores: ≥ 1 - 10 % se consideran mal respondedores mientras que ≥ 90 % serán buenos respondedores.^(11,12) La terapia endocrina adyuvante con Tamoxifeno por 5 a 10 años en pacientes con cáncer de mama con expresión de receptores de estrógeno previene recurrencia local, metástasis a distancia y tumor contralateral. La reducción oscila entre 30-40 % cuando la expresión es moderada y 40-50 % cuando es alta, con una duración del efecto por más de 15 años. Así lo expresó *Harold* luego de un estudio realizado en el Instituto de Cáncer "*Dana Farber*" y Universidad de Harvard en Boston.⁽¹³⁾ Otros estudios coinciden con alta tasa de respuesta a hormonoterapia (Tamoxifeno y los Inhibidores de Aromatasa) y no beneficio de quimioterapia.⁽³⁾

Barrios en un meta análisis⁽¹⁴⁾ demostró que, después de 5 años de Tamoxifeno, la reducción del riesgo de recaída es de 0,53 en los primeros 5 años y de 0,68 en los 5 años siguientes. Sin embargo, la reducción del riesgo de los años 10-14 es de 0,97; indicando que no existen beneficios o pérdidas adicionales después de los 10 primeros años. La mortalidad por cáncer de mama se reduce en un tercio en los primeros 15 años después del diagnóstico (HR de 0,71 en los primeros 5 años; 0,66 en los 5 años siguientes y 0,68 en los años 10-14). Las pacientes premenopáusicas que no recibieron quimioterapia adyuvante tuvieron una evolución muy favorable, con intervalo libre de recidiva a distancia superior al 97 % a los 8 años.

La cifra elevada de pacientes en la provincia de Matanzas que no recibió tratamiento de precisión se explica por la no disponibilidad del resultado de

inmunohistoquímica al momento de comenzar el tratamiento y por la presencia de factores de riesgo clínicos: edad/ etapa clínica y patológicos: grado nuclear 2-3 y estatus ganglionar; que condicionaron el empleo de quimioterapia en el manejo de estas pacientes. En otros países debido a la eficacia de técnica de inmunohistoquímica oportuna el tratamiento de precisión se logra en la mayoría de los casos. En otras instituciones nacionales los resultados de investigaciones similares no han sido publicados.

Se conoce desde hace muchos años que la edad es un factor de riesgo importante para desarrollar un cáncer de mama, conforme avanza la edad aumenta el riesgo. Una mayor influencia de tipo hormonal y de las fracciones estrogénicas de estrona y estradiol son algunos de los factores citados para explicar el pronóstico menos favorable en las mujeres jóvenes. En período 2006-2011, la Vigilancia Epidemiológica de Cáncer en Perú notificó que el cáncer de mama se presenta 44,5 % en mujeres entre 50 a 69 años.⁽¹⁵⁾ *Ramírez y cols.*,⁽⁹⁾ en un estudio realizado en Pinar del Río durante 2013 -2015 encontró predominio de la quinta década de la vida con 28,2 %. Coincidiendo con los resultados de este estudio respecto a edad, el promedio en la población estudiada por *González-Müller* fue 56,8 años.⁽¹⁶⁾ *Esparza* en Ecuador⁽¹⁷⁾ sostiene que el promedio de edad al diagnóstico es de 61 años para las mujeres blancas, 56 para las de origen hispano y 46 para las mujeres afroamericanas. Por su parte la NAACCR (*North American Association of Central Cancer Registres*) en estudio realizado entre 2012 y 2016 ⁽¹⁸⁾ coincidió en que la mediana de edad al diagnóstico fue 62 años.

El cáncer de mama es muy heterogéneo desde el punto de vista clínico y biológico, la expresión génica revela la real complejidad molecular y es la inmunohistoquímica la técnica que garantiza el empleo de tratamiento de precisión.⁽¹⁹⁾ Se debe destacar que, en pacientes con inmunohistoquímica en tiempo indeterminado, con sospecha de inmunofenotipo Luminal, se utiliza tratamiento adyuvante con hormonoterapia hasta la confirmación del inmunofenotipo, que en ocasiones es Her2 positivo o Triple Negativo, sin beneficios

biológicos, con importante toxicidad económica y evolución desfavorable de la paciente.

En el período estudiado, las pacientes Luminal A que recibieron tratamiento tuvieron un gasto total de 5 499 torundas, 4 888ml de alcohol en el proceso de desinfección local como parte de las medidas de sepsia y antisepsia que equivalen a 4,9 Litros y 611 trócar para la administración del fármaco citostático. Con respecto al empleo de esparadrapo el uso del mismo por 611 ciclos equivale a un consumo de 61 rollos. Se emplearon además 1 833 equipos de venoclisis, 2 444 bolsas de 500ml de solución salina fisiológica al 0,9 % equivalentes a 1 222 000 ml, un total de 1 222 jeringuillas de 10ml y 2 444 jeringuillas de 20ml. De forma indirecta el gasto material se incrementa con el uso de reactivo para los exámenes complementarios y el empleo de papel cracf para la envoltura y esterilización de torundas.

En los casos Luminal A, que no recibieron tratamiento de precisión, el esquema de quimioterapia más utilizado fue el AC+T (Doxorrubicina-Ciclofosfamida+ Paclitaxel). Cada médico en consulta atiende un total de 25 pacientes por jornada laboral de 8 horas y la administración de 611 ciclos de quimioterapia a estas pacientes destina un total de 25 jornadas médicas laborables, tiempo que podría ser empleado en otros casos con mejor beneficio de quimioterapia.

Con respecto a los fármacos utilizados, si contáramos con técnica de inmunohistoquímica oportuna, podrían ser utilizados en tumores de otras localizaciones con respuesta demostrada a cada medicamento teniendo en cuenta que en el escenario utilizado las pacientes, según su inmunofenotipo tumoral y características biológicas, no se benefician de su empleo.

Podemos concluir que el año de mayor diagnóstico de cáncer de mama en Matanzas es 2020 y en todos los años de estudio el grupo que predomina es el de inmunofenotipo desconocido. Según el resultado de inmunohistoquímica 1 de cada 5 pacientes es Luminal A con rango de edad más frecuente entre la sexta y

séptima décadas de vida. La cantidad de pacientes que obtiene resultado de inmunohistoquímica en tiempo menor a 1 mes no es significativa. La demora en la obtención del resultado de la técnica de inmunohistoquímica representa un gasto excesivo de recursos en el Centro Oncológico Provincial de Matanzas.

Referencias Bibliográficas

1. Ríos Hidalgo, N. Patología General. ECIMED 2014: 19. ISBN 978-959-212-884-2.
2. Surenkok S, Tahberer E, Cinkaya A, Kodaz H, Deger A. Metaplastic breast cancer: A case report. J Pak MedAssoc. 2018 Mar;68(3):466-468. PMID: 29540888.
3. Lluch A, Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. Cancer Treat Rev. 2012 Oct;38(6):698-707. <https://10.1016/j.ctrv.2011.11.005>. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22178455.
4. Soriano García JL y Col. Manual de Cáncer de mama. La Habana. 2017
5. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018 Jun;27(6):619-626. <https://10.1158/1055-9965.EPI-17-0627>. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593010.
6. Poveda Miranda, J. S. Perfil inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Bertha Calderón Roque en el período de Enero 2016-Enero 2017. (internet). Universidad nacional autónoma de Nicaragua unan-Managua; 2017 (citado 19 octubre de 2020). Disponible en: <http://repositorio.umam.edu.ni/4374/1/96863.pdf>
6. López García,. Características histopatológicas e inmunohistoquímicas de los carcinomas de mama diagnosticados en programas de cribado de cáncer de mama. Sevilla.

2018. <https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/cf241064284d6c5ec6a605aed5ce489a4cdc5bcd>

7. Maffus-Aziz A, Labastida- Almendaro S, Espejo- Fonseca A, Rodríguez- Cuevas S. Clinical and pathological features of breast cancer in a population of Mexico. *Cirugía y Cirujanos*. (Internet). May- June 2017 (citado 19 octubre 2020); 85 (3): aprox. 6p. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000974111630069X>

8. American Cancer Society. *Breast Cancer Fact& Figures 2019- 2020*. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019.

9. Parise CA, Caggiano V. Risk of mortality of node-negative, ER/PR/ HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165(3):743-750.

10. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jan 19;354(3):270-82. <https://10.1056/NEJMra050776>. PMID: 16421368.

11. Belachew EB, Sewasew DT. Molecular Mechanisms of Endocrine Resistance in Estrogen-Positive Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 25; 12:599586. <https://10.3389/fendo.2021.599586>. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 11;12:689705. PMID: 33841325; PMCID: PMC8030661.

12. Harold J. Burstein, M.D. Systemic Therapy for Estrogen Receptor– Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:2557-70.

13. Marrazzo E, Frusone F, Milana F. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast*. 2020 Feb; 49:87-92. <https://10.1016/j.breast.2019.11.002>. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31783314; PMCID: PMC7375663.

14. Litière S, Collette S, de Vries EG, Seymour L, Bogaerts J. RECIST - learning from the past to build the future. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Mar;14(3):187-192. <https://10.1038/nrclinonc.2016.195>. Epub 2016 Dec 20. PMID: 27995946.

15. González- Müller C. Características patológicas asociadas al carcinoma de mama Her-2 positivo. An. Fac. med (Internet). 2005 Jun (citado 19 octubre 2020); 66(2): 89-99. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=aci_arttext&pid=S1025-55832005000200002&lng=es
16. Esparza Ortega, M.A; Tapia Calvopiña, M.P. Determinación de marcadores tumorales por Inmunohistoquímica en muestras histopatológicas de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama durante el periodo 2014-2017 en el Hospital San Francisco de Quito. Ecuador, 2019.
17. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018;28:28.
18. Palacios J., Matías-Guiu X., Rodríguez-Peralto J. L., Retos e implicaciones clínicas de la heterogeneidad intratumoral. Revista Española de Patología. 2019; 52(4):234-241. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2019.04.004>

Conflictos de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Contribución de autoría

- *Conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, metodología, administración del proyecto y supervisión:* Luís E. Curbelo Gutiérrez.
- *Recursos, software:* Mildrey García Hernández.
- *Validación, visualización:* Álvaro Pérez Arencibia.
- *Redacción del borrador original, redacción- revisión y edición:* Edadny Medina Carabeo.