



SOCIETAT MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
 DE ONCOLOGÍA**

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ORIGINAL

Disparidad en características del cáncer de mama en México

Heriberto Medina-Franco^{1,*} y Patricia Gaona-Luviano²

¹Servicio de Cirugía Oncológica; ²Servicio de Ginecología. Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México

Recibido el 6 de diciembre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017
 Disponible en Internet el 4 de agosto de 2017

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
 Epidemiología;
 Disparidades en
 atención a la salud

Resumen **Introducción:** No hay datos de las características epidemiológicas del cáncer de mama en pacientes atendidas en medio privado en México. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de mujeres atendidas en un centro privado de tercer nivel de la Ciudad de México de 2001 a 2016, y se realizó una comparación con datos del Instituto Nacional de Cancerología (InCan). **Resultados:** Se incluyeron 240 pacientes con una mediana de edad de 52 años. El subtipo histológico más común fue el carcinoma ductal y la mayoría correspondieron al inmunofenotipo luminal. El tumor se detectó mediante escrutinio radiológico en el 34%, y en el 41.7% de los casos el tumor se diagnosticó *in situ* o en etapa I, comparado con la serie del InCan, donde el 48% son etapas III y IV ($p < 0.01$). De los casos detectados por autopalpación, la mitad tenían metástasis ganglionares, frente al 7% en los casos detectados por escrutinio ($p < 0.001$). En el 60% se realizó cirugía conservadora y en el 13% mastectomía con reconstrucción inmediata. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años supera el 90%. **Conclusiones:** La epidemiología del cáncer de mama coincide con las estadísticas del InCan. Existe una diferencia significativa en las etapas clínicas de presentación, atribuida a la disparidad en el acceso al escrutinio (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

*E-mail para correspondencia: herimd@hotmail.com (H. Medina-Franco)

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es uno de los tumores más frecuentes y con gran impacto en la mortalidad general en el mundo, y representa un problema de salud pública en nuestro país. De acuerdo con un análisis reciente de las estadísticas de GLOBOCAN, la tasa de mortalidad por cáncer de mama en México se ha incrementado en las últimas décadas, en contraste con un descenso en la tasa de mortalidad por esta neoplasia en los países europeos¹. En México es el tumor maligno más frecuente en las mujeres desde 2007, cuando sobrepasó al cáncer cervicouterino. De acuerdo con GLOBOCAN 2012, la tasa de incidencia nacional es de 35.35/100,000, superior a la de 27.2 reportada en 2008². A diferencia de los países desarrollados, en los cuales se realiza el diagnóstico en etapas iniciales, en los países en vías de desarrollo la mayor parte de los diagnósticos se realizan en etapas avanzadas, con un importante impacto negativo en la posibilidad de curación³. Una de las razones del retraso en el diagnóstico es consecuencia de las dificultades para el acceso a la detección⁴. Además del diagnóstico tardío, se han reportado otras particularidades en la epidemiología del cáncer de mama en nuestro país, como lo es la presentación a edades más tempranas que en los países desarrollados, lo que conlleva un mayor impacto en la salud pública nacional, ya que afecta prioritariamente a mujeres en edad productiva⁵. Por otra parte, se han reportado aun dentro de los países desarrollados diferencias significativas tanto en la detección como en el tratamiento del cáncer de mama debido a factores sociodemográficos y económicos, con un impacto directo en la mortalidad^{6,7}. En los países en vías de desarrollo, las brechas en la detección y la calidad de atención en salud son más amplias que en los países desarrollados, y México no es la excepción. No hay reportes de las características epidemiológicas y clínicas del cáncer de mama atendido en el medio privado en nuestro país. El objetivo del presente trabajo es describir las características epidemiológicas, clínicas y de manejo de las pacientes con cáncer de mama atendidas en la práctica de uno de los autores (HMF) en un hospital privado de tercer nivel de la Ciudad de México, y comparar dichas características con las reportadas por centros públicos de tercer nivel de nuestro país (Instituto Nacional de Cancerología [InCan]), haciendo énfasis en la importancia del escrutinio para la detección temprana de esta neoplasia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama (se incluyeron tumores filodes) atendidas por uno de los autores (HMF), del 1 de enero de 2001 al 30 de junio de 2016, en un hospital privado de tercer nivel de Ciudad de México. Se excluyeron pacientes atendidas con fines exclusivamente paliativos, o que recibieran atención de primera o segunda opinión, pero cuyo tratamiento se realizara en otra institución o por otro médico. Se registraron variables demográficas, antecedentes hereditarios, características clínicas y radiológicas, así como variables histopatológicas y quirúrgicas. Se realizaron estadística descriptiva y comparación de variables categóricas con las pruebas de ji al cuadrado y exacta de

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de las pacientes con cáncer de mama (n = 240)

Característica	
Edad (años)	Media: 54.73 (\pm 14.09) Mediana: 52 (rango: 28-99)
Antecedentes familiares	26.7%
Hermana	15.62%
Madre	25.0%
Hija	6.25%
Tía materna	15.62%
Abuela materna	6.25%
Abuela paterna	6.25%
Método de detección	
Escrutinio	34.2%
Médico	4.2%
Paciente	61.7%
Lateralidad	
Bilateral	1.7%
Derecha	43.3%
Izquierda	55.0%
Tamaño del tumor (cm)*	Media: 2.31 (\pm 1.5) Mediana: 1.57 (rango: 0.5-11)
Estadio clínico (AJCC) [†]	
0	18.3%
I	35.8%
IIA	28.3%
IIB	9.2%
IIIA	1.7%
IIIB	1.7%
IIIC	1.7%
IV	2.5%

*Cánceres invasores. [†]Se excluyen tumores filodes.

Pearson, y comparación de medias con t de Student. Las curvas de supervivencia se construyeron con el método de Kaplan y Meier. Toda la estadística se realizó con el programa SPSS en su versión 20.0. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 240 pacientes en el periodo de estudio, con una edad media de 54.73 años (\pm 14.09) y una mediana de 52 años (rango: 28-99). El 26.7% de las pacientes contaban con antecedentes familiares directos de cáncer de mama u ovario, siendo el mayor número de familiares afectados una paciente con dos hermanas y su hija con cáncer de mama en la cual se corroboró mutación deletérea en el gen BRCA1. La distribución del tumor según la lateralidad fue igual, con un discreto predominio del lado izquierdo, y en el 1.7% de los casos el cáncer se presentó en forma bilateral. El método de detección del tumor fue mediante escrutinio radiológico en el 34.2%, por exploración física por parte del médico en el 4.2% y por la propia paciente mediante palpación de una masa en el 61.7%. El tamaño promedio del tumor en los cánceres invasores fue de 2.31 cm, con una mediana de

Table 2. Histopathologic characteristics (n = 240)

Característica	
Tipo de tumor	
Ductal infiltrante	59.16%
Ductal <i>in situ</i>	15.83%
<i>In situ</i> con microinvasión	2.5%
Lobulillar infiltrante	10.0%
Mucinoso	2.5%
Apocrino	0.8%
Tubular intraquistico	0.8%
Mixto	0.8%
Filodes benigno	3.3%
Filodes maligno	0.8%
Grado*	
1	10.0%
2	58.3%
3	26.7%
Tipo molecular†	
Luminal A	44.3%
Luminal B	35.05%
HER puro	7.2%
Triple negativo	12.4%
No identificado	1.0%

*Excluyendo filodes. †Solo cánceres invasores (n = 194).

Tabla 3. Tipo de cirugía y etapificación postoperatoria

Tipo de cirugía	
Conservadora	60.0%
Mastectomía (total o radical modificada)	20.0%
Mastectomía conservadora de piel con reconstrucción inmediata	13.33%
No cirugía	5.0%
Biopsia quirúrgica	0.8%
Limpieza no resectiva	0.8%
Estado ganglionar posquirúrgico	
N0	56.7%
N1	29.9%
N2	8.2%
N3	4.1%
Estadio histopatológico posquirúrgico (AJCC)*	
0	14.2%
I	27.5%
IIA	25.0%
IIB	16.7%
IIIA	5.0%
IIIB	2.5%
IIIC	3.3%
IV	2.5%

*Se excluyen tumores filodes.

1.57 (0.5-11 cm). Clínicamente, el 17.5% de las pacientes se presentaron con afección ganglionar y el 2.5% con metástasis a distancia. Otras características demográficas y de etapificación se muestran en la [tabla 1](#).

En relación con el tipo histológico, predominó el carcinoma ductal infiltrante, con un 59.16% de los casos, seguido por el carcinoma ductal *in situ* con un 15.83%. Otros tipos histológicos se muestran en la [tabla 2](#). El grado histológico predominante fue el 2 (58.3%). La mayoría de las pacientes con cánceres invasores (n = 194) tuvieron positividad para receptores de estrógenos (81.4%) y progesterona (75.3%) con una minoría de sobreexpresión de HER2 (19.6%); en ocho casos (4.2%) no se conoce el estado de HER2. El Ki-67 se determinó en 176 casos (90.7%), con una mediana de 20 (290%). El tipo molecular predominante fue luminal A (44.3%) ([Tabla 2](#)).

En cuanto al tratamiento, el 12.5% de las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante. Se realizó cirugía conservadora en el 60% de las pacientes, y en el 5% de ellas no se realizó cirugía resectiva, ya fuera por enfermedad metastásica o por edad muy avanzada de la paciente. El tipo de cirugía se muestra en la [tabla 3](#). Posterior a la cirugía se documentó enfermedad metastásica en los ganglios axilares en el 43.3% de los casos de cánceres invasores. El estadio histopatológico después de la cirugía se muestra en la [tabla 3](#). En el posoperatorio, el 94.4% de las pacientes tratadas con cirugía conservadora recibieron radioterapia adyuvante de acuerdo con las guías internacionales, mientras que el 7.5% de las pacientes tratadas con mastectomía también recibieron radioterapia, ya fuera por tener un tamaño del tumor mayor de 5 cm o por la presencia de más de tres ganglios positivos en la axila. Todas las pacientes con receptores hormonales positivos recibieron bloqueo hormonal, predominantemente con letrozol en las posmenopáusicas (89.9%) y tamoxifeno en las premenopáusicas y en el 10% de las posmenopáusicas. Del grupo de pacientes con cánceres invasores (n = 194) el 46.4% recibieron quimioterapia, adyuvante o como tratamiento de la enfermedad metastásica (2.5%), mientras que el 10.3% recibieron trastuzumab por sobreexpresión de HER2.

Con una mediana de seguimiento de 36 meses (rango 1-172) se presentaron 14 recurrencias (7.2% de pacientes con cánceres invasores), siendo cuatro de ellas locales, cuatro regionales, dos sistémicas, y cuatro regionales y sistémicas al mismo tiempo. La supervivencia libre de enfermedad fue del 93% y la supervivencia global fue del 96%.

Se realizó un análisis de las características del tumor de los cánceres invasores detectados mediante escrutinio y de los detectados por la paciente. En este último grupo se incluyeron los detectados mediante examen médico, ya que representan una proporción muy baja (4.2%). Se identificaron como estadísticamente significativos, a favor del grupo detectado mediante escrutinio, el menor tamaño del tumor, la ausencia de ganglios axilares afectados y el menor estadio clínico de acuerdo al American Joint Committee on Cancer (AJCC) ([Tabla 4](#)). No se encontraron diferencias en la edad ni en el tipo de cirugía (mastectomía vs. conservadora) según el método de detección. Otro hallazgo fue la diferencia significativa en el tamaño tumoral de acuerdo con el grado histológico: el promedio del tamaño de los tumores de grado 2 fue de 1.97 ± 0.97 cm, frente a 3.26 ± 2.31 cm en los de grado 3 ($p = 0.0001$).

Tabla 4. Características demográficas e histopatológicas según el método de detección

Edad (años)	Escrutinio	53.24 ± 11.32	p = 0.07
	Paciente/médico	55.51 ± 15.34	
Tamaño tumoral (cm)	Escrutinio	1.19 ± 0.40	p = 0.0001
	Paciente/médico	2.80 ± 1.63	
Ganglios positivos	Escrutinio	7.3%	p = 0.0001
	Paciente/médico	48.71%	
Cirugía conservadora	Escrutinio	75.6%	p = 0.105
	Paciente/médico	60.56%	
Estado	Escrutinio	Paciente/médico	
	(34.1%)	(65.9%)	
0	38.5%	1.3%	
I	46.2%	19.0%	
II	10.2%	58.0%	
III	2.5%	15.2%	
IV	0	3.8%	p = 0.0001

Por otra parte, se realizó una comparación de los datos de las pacientes atendidas en el medio privado con la experiencia en cáncer de mama en la era del Seguro Popular (2007-2013), datos de 3109 casos publicados por Mohar, et al.⁸ del InCan de Ciudad de México. De acuerdo con los datos publicados, la mediana de edad fue de 50.9 años, sin diferencia con los 52 años de nuestro estudio. Asimismo, más del 80% correspondió a carcinoma canalicular, sin diferencia significativa con el 77.5% en nuestra serie (cuando se combinan el carcinoma canalicular infiltrante, el carcinoma *in situ* y el carcinoma ductal *in situ* con microinvasión). En relación con el inmunofenotipo, en ambas series predomina el luminal, si bien se documentó una diferencia significativa: el 79.35% en nuestra serie y el 58.1% en la del InCan ($p < 0.05$). En forma correspondiente, en nuestra serie hubo una menor frecuencia del subtipo HER puro que en la serie del InCan (7.2 y 21.9%, respectivamente; $p < 0.05$) y de triple negativo (12.4 y 17.2%, respectivamente), si bien en este último caso la diferencia no fue estadísticamente significativa. La principal diferencia entre ambas series radica en la etapa de presentación de los tumores. Aunque en la serie del InCan no se especifica el método de detección del tumor (escrutinio o detectado por la paciente o el médico), las etapas de presentación son significativamente más avanzadas que en nuestra serie. Así, la etapa 0, o carcinoma *in situ*, representó solo el 1.9% de los casos en la serie del InCan, mientras que en la nuestra supuso el 14.2% ($p < 0.05$); no se encontraron diferencias significativas en etapa I: 21.6 frente a 27.5% en las series del InCan y la presente, respectivamente, pero sí en la etapa II, más frecuente en nuestra serie (41.7 vs. 29.2% en la serie del InCan), y una frecuencia significativamente menor de etapas III (10.8 vs. 34.5%) y IV (3.8 vs. 13.5%) ($p < 0.05$) en nuestra serie.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es la primera neoplasia maligna en las mujeres en México, y al igual que en otros países de Lati-

noamérica suele presentarse en etapas avanzadas con una elevada mortalidad asociada⁹. Existen datos muy limitados de las características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas y quirúrgicas del cáncer de mama atendido en el medio privado, donde en general se cuenta con un mayor acceso tanto al escrutinio como a los mejores tratamientos disponibles. La mayoría de las series en nuestro país provienen de grandes instituciones públicas de salud, como lo es el InCan. En la presente serie encontramos que la edad de las pacientes no difiere de la edad de las atendidas en el InCan y se corrobora con lo ya publicado en otras series, en las que se ha establecido que, en promedio, el cáncer de mama en nuestro país se presenta hasta una década más temprana que en los EE.UU. y en Europa^{5,10}. El tipo histológico canalicular infiltrante, no es diferente de lo reportado por series nacionales e internacionales, pero el inmunofenotipo sí fue significativamente diferente, en particular con una menor proporción de los subtipos más agresivos, a saber HER2 puro y triple negativo, si bien en este último caso la diferencia no fue estadísticamente significativa en relación a la serie del InCan (12 vs. 17%). Sin embargo, en otra serie de la misma institución de 2074 mujeres hispanas tratadas de 1998 a 2008, la prevalencia del cáncer de mama triple negativo fue del 23.1%, asociado principalmente con edad joven, estado premenopáusico, alto grado histológico y enfermedad más avanzada¹¹. La menor frecuencia en nuestra serie de cánceres agresivos se ve reflejada asimismo en la menor frecuencia de tumores de alto grado en comparación con la serie del InCan (26.7 vs. 46.8%).

La principal diferencia entre nuestra serie y la del InCan y otros hospitales públicos nacionales y de Latinoamérica es la etapa de presentación de la enfermedad. En un estudio realizado entre 138 oncólogos mexicanos, se reportó que el 58% de los casos nuevos de cáncer de mama diagnosticados se presentan en etapas III y IV¹² (48% en la serie del InCan y 13.3% en la nuestra). Una posible explicación para la diferencia en las etapas al momento de la presentación no es solo la disparidad en la disponibilidad de los servicios de salud, específicamente el escrutinio en población abierta,

sino que, al menos en parte, al ser la presente una serie quirúrgica, existe un sesgo de referencia con tendencia a presentarse al cirujano en etapas más tempranas que al oncólogo médico o a una institución nacional de salud.

Otra diferencia significativa es que, en el citado estudio del InCan¹², el 63% de las pacientes son sometidas a mastectomía, comparado con el 60% de cirugía conservadora en nuestra serie, y el 13.3% de las pacientes, si bien se someten a mastectomía, son reconstruidas de forma inmediata. La razón principal de presentación en etapas avanzadas es el escaso acceso al escrutinio por parte de la población general, lo cual se encuentra en franco contraste con la población atendida en el medio privado, donde el 34% se detectan por este método; sin embargo, continúa existiendo una mayoría que aun con acceso a los servicios de salud se sigue detectando por parte de la paciente, generalmente en etapas avanzadas. El principal efecto del escrutinio es la reducción en la frecuencia de cánceres avanzados. En un estudio sueco, una reducción de más del 20% de cánceres avanzados se traduce en una reducción del 28% en la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres invitadas a escrutinio¹³. En nuestra serie, es evidente que en las mujeres detectadas mediante escrutinio el 84.7% presentaron etapas tempranas (estadios 0 y I), mientras el 77% de las mujeres cuya neoplasia se detectó por autopalpación o exploración físico por parte del médico esta se encontraba en etapas avanzadas (estadios II, III y IV). Los mecanismos propuestos mediante los cuales el escrutinio reduce la mortalidad por cáncer de mama son la detección de tumores más pequeños, con ganglios negativos y con menor grado tumoral¹⁴. En nuestra serie, cuando se realizó la comparación de pacientes diagnosticadas mediante escrutinio y pacientes cuya neoplasia se detectó por autopalpación se encontraron diferencias significativas en tamaño del tumor (media: 1.19 vs. 2.80; $p = 0.0001$), ganglios axilares positivos (7.3 vs. 48.7%; $p = 0.0001$) y tamaño del tumor de acuerdo con el grado: el promedio de tamaño en los tumores de grado 2 fue de 1.97 ± 0.97 , y en los de grado 3 fue de 3.26 ± 2.31 cm ($p = 0.0001$). Es evidente que la detección por autopalpación no es útil para el diagnóstico en etapas tempranas, ya que cuando esto ocurre el tumor mide en promedio 2.8 cm y casi la mitad de las pacientes tendrán metástasis en los ganglios axilares.

La principal fortaleza de la presente serie es que representa la práctica de un solo cirujano (HMF) en una misma institución, sin variabilidad en los criterios tanto de diagnóstico como de tratamiento. Las diferencias en las etapas al diagnóstico se deben fundamentalmente a las disparidades en la disponibilidad de los servicios de salud, situación muy prevalente en América Latina y otros países en vías de desarrollo, pero también ya reportada en los EE.UU.^{15,16}, Europa^{6,17} y otros países del mundo. De hecho, se ha realizado un análisis de las estadísticas de GLOBOCAN que demuestra que la mortalidad por cáncer de mama está directamente asociada al Índice de Desarrollo Humano¹⁸, siendo una de las razones la detección tardía, agravada por la falta de disponibilidad de los mejores tratamientos. La principal debilidad de la presente serie es el tamaño de la muestra, que puede no ser representativo de toda la práctica privada nacional, por lo cual se requieren estudios prospectivos con una muestra representativa de dicha población.

En conclusión, en una muestra de pacientes atendidas en un hospital de tercer nivel con acceso a todos los recursos de diagnóstico y tratamiento, la presentación del cáncer de mama se da a la misma edad que en el ámbito nacional, con una menor proporción de tumores con inmunofenotipo agresivo y, sobre todo, con un diagnóstico en etapas más tempranas de la enfermedad, lográndose conservar la mama en una proporción significativa de las pacientes y con una excelente sobrevida a largo plazo. La inequidad al acceso de los servicios de salud es una situación que debe resolverse en instancias gubernamentales.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, et al. International variation in female breast cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:1495-506.
- Medina-Franco H, Ramírez-Ramírez LA. Cáncer de mama invasor. En: Medina-Franco H, editor. *Oncología clínica: manual para médicos no oncólogos.* México: Pydesa; 2012. p. 387-400.
- Arce-Salinas C, Lara-Medina F, Alvarado-Miranda A, et al. Evaluación del tratamiento del cáncer de mama en una institución del tercer nivel con el Seguro Popular, México. *Rev Invest Clin.* 2012;64:9-16.
- Lozano-Ascencio R, Gómez-Dantés H, Lewis S, et al. Tendencia de cáncer de mama en América Latina y El Caribe. *Sal Pub Mex* 2009;51(Supl 2):S147-56.
- Rodríguez-Cuevas S, Macías MCG, Labastida AS. Cáncer de mama en México. ¿Enfermedad de mujeres jóvenes? *Ginec Obstet Mex.* 2000;68:185-90.
- Lundqvist A, Andersson E, Ahlberg I, et al. Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe – a systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health.* 2016;1:1-10.
- Kuo TM, Mobley LR. How generalizable are the SEER registries to the cancer populations of the USA? *Cancer Causes Control.* 2016;27:1117-26.
- Mohar A, Reynoso N, Villarreal-Garza C, et al. Cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología. *Experiencia del Seguro Popular 2007-2013.* *Rev Mex Mastol.* 2015;5:6-11.
- Justo N, Wilking N, Jönsson B, et al. A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. *Oncologist.* 2013;18:248-56.
- Villarreal-Garza C, Águila C, Magallanes-Hoyos MC, et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *Oncologist.* 2013;18(Suppl):26-34.
- Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients. *Cancer.* 2011;117:3658-69.
- Chavarri-Guerra Y, St Louis J, Liedke PE, et al. Access to care issues adversely affect breast cancer patients in Mexico: oncologist' perspective. *BMC Cancer.* 2014;14:658.
- Tabar L, Yen AM, Wu WY, et al. Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. *Breast J.* 2015;21:13-20.
- Tabar L, Dean PB. A new era in the diagnosis and treatment of breast cancer. *Breast J.* 2010;16(Suppl 1):S2-4.
- Nguyen BC, Alawadi ZM, Roife D, et al. Do socioeconomic factors and race determine the likelihood of breast-conserving surgery? *Clin Breast Cancer.* 2016;16:e93-7.
- Sabatino SA, Thompson TD, Guy GP Jr, et al. Mammography use among Medicare beneficiaries after elimination of cost sharing. *Med Care.* 2016;54:394-9.
- Li R, Daniel R, Rachet B. How much do tumor stage and treatment explain socioeconomic inequalities in breast cancer survival? Applying causal mediation analysis to population-based data. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:603-11.
- Ghoncheh M, Mirzaei M, Salehiniya H. Incidence and mortality of breast cancer and their relationship with the human development index (HDI) in the World in 2012. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:8439-43.