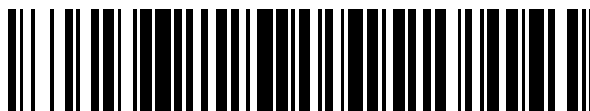


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 777 250**

51 Int. Cl.:

A61K 36/752 (2006.01)
A61K 36/77 (2006.01)
A61K 36/8962 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/18 (2006.01)
A61K 36/88 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2014 PCT/EP2014/074048**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15067759**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2014 E 14795825 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3065751**

54 Título: **Método para el tratamiento del cáncer y las enfermedades concomitantes del cáncer**

30 Prioridad:

08.11.2013 US 201361901631 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.08.2020

73 Titular/es:

**LEGACY HEALTHCARE LTD (100.0%)
85 St John Street Valleta
Malta, VLT 1165, MT**

72 Inventor/es:

**HARTI, SAAD y
LIU, JIAWEI**

74 Agente/Representante:

DÍAZ DE BUSTAMANTE TERMINEL, Isidro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 777 250 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para el tratamiento del cáncer y las enfermedades concomitantes del cáncer.

5 CAMPO TÉCNICO

La invención se refiere a una composición para su uso en el tratamiento del cáncer y las enfermedades concomitantes del cáncer, que incluyen fatiga relacionada con el cáncer, caquexia, dolor, anemia, astenia y depresión.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Hasta ahora, las principales estrategias terapéuticas contra el cáncer han consistido en inhibir la proliferación celular no controlada. Sin embargo, como la evolución del tumor tiene mecanismos multifacéticos, se deben considerar más estrategias para abordar las brechas restantes en el tratamiento del cáncer y, lo que es más importante, para aliviar los efectos secundarios de los tratamientos contra el cáncer. Investigaciones anteriores indican que las células inflamatorias y las moléculas proinflamatorias contribuyen principalmente al crecimiento y la progresión del tumor. En entornos experimentales, la reducción de moléculas inflamatorias (por ejemplo, citocinas) inhibe el desarrollo del cáncer. Según investigaciones anteriores, el bloqueo de la inflamación parece ser una estrategia relevante para el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, controlar o reducir dicho proceso de "llama maligna" (inflamación) representa un enfoque crucial en el tratamiento del cáncer.

20 Las terapias contra el cáncer han ampliado la esperanza de vida de los pacientes; sin embargo, las enfermedades concomitantes relacionadas con el cáncer y sus tratamientos se han convertido en un problema para los supervivientes de cáncer. Los trastornos mencionados anteriormente se encuentran entre los efectos secundarios más temidos de los agentes anticancerígenos, de modo que la calidad de vida (QoL), así como la expectativa de vida, podrían contrarrestarse con una reducción de la QoL y una mayor mortalidad.

25 El síndrome de fatiga-astenia (AFS) o la fatiga relacionada con el cáncer es un síntoma común percibido durante y después del tratamiento por pacientes con cáncer y consiste en fatiga patológica, resistencia deficiente y función motora y cognitiva deterioradas. Es un síntoma, difícil de definir, con un conjunto de sensaciones vagas, diferentes para cada paciente. Algunos estudios en cáncer han notificado los hallazgos sobre cómo las enfermedades concomitantes mencionadas pueden aumentar la gravedad de la fatiga relacionada con el cáncer.

30 Un creciente cuerpo de investigación ha examinado la hipótesis de que la fatiga relacionada con el cáncer es impulsada por la activación de la red de citocinas proinflamatorias. En realidad, la inflamación parece jugar un papel esencial en la fatiga relacionada con el cáncer antes, durante y después de las terapias contra el cáncer. En consecuencia, controlar o reducir el proceso inflamatorio persistente puede ser beneficioso para el tratamiento de la fatiga relacionada con el cáncer.

35 Las afecciones patológicas persistentes en pacientes con cáncer pueden favorecer las expresiones reguladas de mediadores/citocinas proinflamatorias y causar un alto nivel sostenido de inflamación crónica en todo el cuerpo, formando una base importante para desencadenar las enfermedades concomitantes del cáncer.

40 En el contexto del tratamiento del cáncer, los quimioagentes anticancerígenos destruyen las células cancerosas de división rápida, así como todas las células no cancerosas de división rápida, que sufren apoptosis debido a los agentes de quimioterapia y al ataque de radioterapia. La apoptosis masiva de tantas células no cancerosas da como resultado una gran cantidad de células necróticas secundarias. Estas células necróticas causarán y mantendrán la inflamación al estimular la producción de moléculas proinflamatorias.

45 Muchos factores internos y externos pueden contribuir a la inflamación prolongada no deseada. Sin embargo, las células endoteliales vasculares (CE) activadas en la vasculatura humana, ya que están en contacto directo con la sangre, juegan un papel fundamental en el desarrollo de la inflamación aguda y crónica. Por lo tanto, las CE vasculares pueden representar una diana terapéutica relevante para el tratamiento del cáncer y el tratamiento de las enfermedades concomitantes del cáncer, que incluyen, entre otras, fatiga relacionada con el cáncer, caquexia, anorexia, dolor, anemia, astenia, depresión, debilidad muscular, náuseas, vómitos, reacciones adversas de la piel y los apéndices cutáneos.

50 Uno de los posibles mecanismos mediante los cuales la inflamación puede contribuir al desarrollo de tumorigénesis incluye una mejor expresión de mediadores proinflamatorios tales como las citocinas (por ejemplo, Interleucina 8) y moléculas de adhesión, por ejemplo, ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1, también conocida como CD54), E-selectina/ELAM-1 (también conocida como CD62E). Las moléculas de adhesión se pueden encontrar a bajas concentraciones en las membranas de las células endoteliales que "recubren" la superficie interior de los vasos sanguíneos en todo el sistema vascular. Sus niveles de expresión son esenciales en el proceso inflamatorio. Una

menor expresión de dichas moléculas proinflamatorias indica menor inflamación, mientras que una mayor expresión indica un estado inflamatorio aumentado. Ante las agresiones tóxicas o patológicas, el TNF-alfa (factor de necrosis tumoral) producido estimulará en gran medida la expresión de moléculas de adhesión y citocinas ejemplificadas por E-selectina, ICAM-1 e Interleucina 8 (IL-8). Las expresiones aumentadas de las moléculas de adhesión y las citocinas median las respuestas inmunitarias e inflamatorias mediante el reclutamiento de leucocitos a los sitios inflamatorios (infiltración de células inflamatorias a través del endotelio vascular local).

Un estudio anterior mostró que, en comparación con los controles, los niveles de E-selectina soluble e ICAM-1 fueron significativamente más altos en pacientes con cáncer de mama en la fase tardía. Además, los niveles elevados de moléculas de adhesión fueron predictivos de una disminución de la supervivencia.

Además, diversos mediadores proinflamatorios pueden no solo activar la angiogénesis inflamatoria propensa a tumores, un proceso que está esencialmente controlado por el factor de crecimiento endotelial vascular, sino que también promueven la metástasis tumoral. Por lo tanto, para reducir la inflamación nociva, es fundamental limitar la síntesis de estas moléculas proinflamatorias para disminuir la respuesta inflamatoria anómala.

Los estudios de los inventores muestran que, a nivel molecular, una composición que comprende los ingredientes mencionados a continuación es un agente antiinflamatorio, capaz de reducir la expresión inducida por TNF α de las moléculas de adhesión ICAM-1 y E-selectina en HUVEC (células endoteliales de la vena umbilical humana), así como la expresión de citocinas IL-8. Dicho potencial antiinflamatorio da como resultado la inhibición de la progresión tumoral y la reducción del tamaño del tumor (véase en la sección anterior y datos en los ejemplos, obtenidos de estudios tanto *in vitro* como *in vivo*). Por lo tanto, una composición que comprende los ingredientes mencionados a continuación proporciona un efecto antiinflamatorio para el tratamiento de apoyo del cáncer y el tratamiento de las enfermedades concomitantes del cáncer.

Una composición que comprende los ingredientes mencionados a continuación se inyectó por vía subcutánea en un modelo de cáncer en ratón en un experimento aleatorio. Se observó que, en comparación con los ratones no tratados, dicha composición inhibe el crecimiento y el tamaño del tumor en ratones tratados (véanse los datos en el ejemplo 2 obtenidos de estudios tanto *in vitro* como *in vivo*).

Los pacientes con cáncer usaron una composición que comprende los ingredientes mencionados a continuación en una formulación tópica para prevenir la alopecia inducida por quimioterapia. Algunos pacientes notificaron que, además del efecto beneficioso sobre la pérdida de cabello no deseada, otros síntomas, tales como fatiga, que también padecían, comenzaron a mejorar de manera constante.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención es como se define en las reivindicaciones. Una composición que comprende los ingredientes mencionados a continuación fue usada por vía oral por un paciente que padecía cáncer de hígado. Según el informe del médico y del paciente, y las imágenes tomadas antes y después de la ingesta de dicha composición, su estado general mejoró significativamente, incluido el alivio de la fatiga relacionada con el cáncer.

Se ha descubierto que la administración por vía oral, tópica o parenteral, inyección intratumoral, o una combinación de las mismas, de una composición que contiene como principio activo un extracto de una especie de *Allium*, que puede contener quercetina, un extracto de una especie de *Citrus* y un extracto de una especie de *Paullinia* y un extracto de una especie de *Theobroma*, tiene un efecto novedoso y previamente desconocido para el tratamiento del cáncer y el tratamiento de las enfermedades concomitantes del cáncer.

La presente invención propone una composición para su uso en el tratamiento del cáncer y el tratamiento de las enfermedades concomitantes del cáncer, seleccionadas de entre fatiga relacionada con el cáncer, caquexia, dolor, anemia, astenia y depresión; que comprende la administración por vía oral, por vía de inyección y/o como potenciador adyuvante en terapias celulares, o por vía tópica, por vía parenteral, o por inyección intratumoral, o en combinación, de una composición que contiene como principio activo un extracto de una especie de *Allium*, que preferentemente contienen quercetina, un extracto de una especie de *Citrus* y un extracto de una especie de *Paullinia* y un extracto de una especie de *Theobroma*.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 corresponde a las curvas del peso corporal medio (en gramos) medido en diferentes momentos.

La figura 2 corresponde a las curvas del volumen tumoral medio (en mm³) medido en diferentes momentos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En particular, la presente invención se refiere a una composición para su uso en el tratamiento del cáncer y el tratamiento de enfermedades concomitantes del cáncer seleccionadas de entre fatiga relacionada con el cáncer, caquexia, dolor, anemia, astenia y depresión; que comprende la administración por vía oral, tópica o parenteral, por inyección intratumoral, o una combinación de las mismas, de la composición, conteniendo dicha composición como

principio activo un extracto nativo de una especie de *Allium*, que puede contener quercetina, de una especie de *Citrus* y de una especie de *Paullinia* y un extracto acuoso-alcohólico o extracto nativo de una especie de *Theobroma*.

5 Entre las composiciones anteriores para su uso en el tratamiento del cáncer y el tratamiento de las enfermedades concomitantes del cáncer, de acuerdo con la invención, las que son de interés más particular son las composiciones en las que la composición oral preferida contiene del 30 % al 93 % en peso de un extracto de una especie de *Allium*, que contiene quercetina, del 3 % al 33 % en peso de un extracto de una especie de *Citrus*, del 0,10 % al 2,5 % en peso de un extracto (atomizado o no) de una especie de *Paullinia* y del 0,10 % al 2,5 % en peso de un extracto (atomizado o no) de una especie de *Theobroma*, basándose en el peso total de los cuatro principios activos.

10 De acuerdo con una realización, la composición comprende del 30 % al 93 % en peso de un extracto de una especie de *Allium*, que contiene quercetina, del 3 % al 33 % en peso de un extracto de una especie de *Citrus*, del 0,10 % al 2,5 % en peso de un extracto (atomizado o no) de una especie de *Paullinia*, del 0,10 % al 2,5 % en peso de un extracto (atomizado o no) de una especie de *Theobroma*, del 0,5 % al 3,0 % en peso de cloruro de sodio y del 25 % al 50 % en peso de glicerina, basándose en el peso total de la composición.

15 Entre las composiciones anteriores para su uso en el tratamiento del cáncer y el tratamiento de las enfermedades concomitantes del cáncer de acuerdo con la invención, las que tienen el interés más preferido son las composiciones que se usan no solo como composición oral, composición para inyección, aplicación tópica, sino también como un potenciador adyuvante en el tratamiento del cáncer y sus enfermedades concomitantes relacionadas con el tratamiento. Las composiciones contienen del 30 % al 93 % en peso de un extracto de una especie de *Allium*, que contiene quercetina, del 3 % al 33 % en peso de un extracto de una especie de *Citrus*, del 0,10 % al 2,5 % en peso de un extracto (atomizado o no) de una especie de *Paullinia* y del 0,10 % al 2,5 % en peso de un extracto (atomizado o no) de una especie de *Theobroma*, basándose en el peso de los cuatro principios activos.

20 De acuerdo con una realización, las composiciones contienen del 30 % al 93 % en peso de un extracto de *Allium cepa*, del 3 % al 33 % en peso de un extracto de *Citrus lemon*, del 0,10 % al 2,5 % en peso de un extracto (atomizado o no) de una especie de *Paullinia* y del 0,10 % al 2,5 % en peso de un extracto (atomizado o no) de una especie de *Theobroma*, basándose en el peso de los cuatro principios activos.

25 De acuerdo con una realización, la composición contiene del 30 % al 93 % en peso de un extracto de una especie de *Allium*, que contiene quercetina, del 3 % al 33 % en peso de un extracto de una especie de *Citrus*, del 0,10 % al 2,5 % en peso de un extracto (atomizado o no) de una especie de *Paullinia*, del 0,10 % al 2,5 % en peso de un extracto (atomizado o no) de una especie de *Theobroma*, del 0,5 % al 3,0 % en peso de cloruro de sodio y del 25 % al 50 % en peso de glicerina, basándose en el peso total de la composición.

30 La expresión extracto nativo de una especie de *Allium* se refiere particularmente a extractos nativos obtenidos de todas las especies del género *Allium* (familia *Liliaceae*) y especialmente *Allium cepa*, que puede contener quercetina. La expresión extracto nativo de una especie de *Citrus* se refiere particularmente a extractos nativos obtenidos de todas las especies del género *Citrus* (familia *Rutaceae*) y especialmente *Citrus lemon*. La expresión extracto nativo (atomizado o no) de una especie de *Paullinia* se refiere particularmente a los extractos nativos obtenidos de todas las especies del género *Paullinia* (familia *Sapindaceae*) y especialmente *Paullinia cupana*. La expresión extracto acuoso-alcohólico o extracto nativo (atomizado o no) de una especie de *Theobroma* se refiere particularmente a extractos acuosos-alcohólicos y extractos nativos obtenidos de todas las especies del género *Theobroma* (familia *Malvaceae*) y especialmente *Theobroma cacao*.

35 Las composiciones más preferidas usadas de acuerdo con la divulgación son: las que contienen aproximadamente el 87 % en peso de un extracto de *Allium cepa*, que contiene quercetina, aproximadamente el 12 % en peso de un extracto de *Citrus lemon*, aproximadamente el 0,5 % en peso de un extracto (atomizado o no) de *Paullinia cupana* y aproximadamente el 0,5 % en peso de un extracto (atomizado o no) de *Theobroma cacao*, basándose en el peso total de los cuatro principios activos.

40 De acuerdo con la invención, la composición se administra de forma crónica en una mezcla que contiene como principio activo un extracto de una especie de *Allium*, que contiene quercetina, un extracto de una especie de *Citrus* y un extracto de una especie de *Paullinia* y un extracto de una especie de *Theobroma*.

45 De acuerdo con la divulgación, la composición se administra diariamente durante un período de varios meses o más con una composición que contiene como principio activo un extracto de una especie de *Allium*, que contiene quercetina, un extracto de una especie de *Citrus* y un extracto de una especie de *Paullinia* y un extracto de una especie de *Theobroma*.

50 Para obtener un efecto medible en el tratamiento del cáncer y el tratamiento de las enfermedades concomitantes del cáncer, es necesario realizar la administración de las composiciones de forma crónica, preferentemente durante al menos 6 meses. Cuando se usan las composiciones obtenidas de acuerdo con la invención, las dosis pueden variar dentro de límites relativamente amplios y deben establecerse de acuerdo con la persona a tratar y la afección en cuestión. Las composiciones farmacéuticas normalmente contienen de 0,4 a 1000 mg, preferentemente de 2 a 400 mg, de principios activos como se definieron anteriormente, en forma de extracto seco.

EJEMPLO DE TRATAMIENTO

Los pacientes han recibido, todos los días, por vía oral, tópica, parenteral o inyección intratumoral, solo o en combinación, un tratamiento que contiene:

- un extracto de *Allium cepa* (que contiene quercetina): 87,04 %
- un extracto de *Citrus lemon*: 11,96 %
- un extracto atomizado de *Paullinia cupana*: 0,50 %
- un extracto atomizado de *Theobroma cacao*: 0,50 %

(en adelante composición A).

Esta loción se ha preparado como se indica en el ejemplo 1 de la solicitud de patente WO 2008/113912

5 Se ha notificado que la composición A, que es una mezcla de cuatro ingredientes naturales, afecta de manera beneficiosa a los defectos en la apoptosis celular anormal, así como en los procesos inflamatorios. Esto ha indicado que la composición A es capaz de afectar positivamente en el tratamiento del cáncer mencionado anteriormente y las enfermedades concomitantes relacionadas con el tratamiento del cáncer.

10 Ejemplo 1: estudio de la composición, que contiene como principio activo un extracto de una especie de *Allium*, que contiene quercetina, un extracto de una especie de *Citrus* y un extracto de una especie de *Paullinia* y un extracto de una especie de *Theobroma*, sobre su efecto antiinflamatorio mediante la inhibición de la expresión inducida por TNF-alfa de moléculas proinflamatorias: ICAM-1, E-selectina e Interleucina 8, como se resume en las tablas 2a, 2b y 2c).

Tabla 1. Las composiciones puestas a prueba

Compuesto	Ingrediente	en % en peso total
A	Allium Cepa	50,0
	Citrus	50,0
B	Allium Cepa	87,5
	Citrus	12,5
C	Allium Cepa	87,0
	Citrus	12,0
	Extracto seco de guaraná	0,5
	Extracto seco de cacao	0,5
Control	Medio	

15 **Tabla 2a.** Los efectos de las "composiciones" sobre la expresión de la molécula de adhesión **ICAM-1 (CD54)** en la superficie de células endoteliales (HUVEC)

Composición	Células tratadas medidas mediante sABC*	Células tratadas con TNF medidas mediante sABC*	% de aumento (+) % de reducción (-) en comparación con el control
Medio (control)	3.172	386.181	
A	2.061	296.561	-23 %
B	1.947	297.444	-23 %
C	1.664	254.171	-34 %

* anticuerpo específico unido por célula

Tabla 2b. Los efectos de las "composiciones" sobre la expresión de la molécula de adhesión **E-selectina/ELAM-1 (CD62E)** en la superficie de células endoteliales (HUVEC)

Composición	Células no tratadas medidas mediante sABC*	Células tratadas con TNF medidas mediante sABC*	% de aumento (+) % de reducción (-) en comparación con el control
Medio (control)	No detectable	3.074	
A	251	4.235	+38 %
B	186	3.447	+12 %
C	65	1.648	-46 %

* anticuerpo específico unido por célula

5

Tabla 2c. Los efectos de las "composiciones" sobre la expresión de la citocina **Interleucina 8 (IL-8)** por células endoteliales (HUVEC)

Composición	Células no tratadas medidas mediante sABC*	Células tratadas con TNF medidas mediante sABC*	% de aumento (+) % de reducción (-) en comparación con el control
Medio (control)	1.164	5.406	
A	1.067	6.274	+16 %
B	1.015	5.563	+3 %
C	887	4.827	-11 %

* anticuerpo específico unido por célula

Ejemplo 2: Estudio sobre la actividad antitumoral de una nueva "composición" usando ratones lampiños portadores de tumor humano subcutáneo de tipo KB.

10 La figura 1 ilustra las curvas del peso promedio de los ratones desnudos con tumor subcutáneo humano tipo KB. Los ratones fueron asignados al azar el día 7 y recibieron una inyección diaria de 100 µl de solución de composición (THI) del 0,3 % y el 1,0 % respectivamente durante cinco días consecutivos.

En la figura 1, el eje x representa el tiempo (días); el eje y representa el peso promedio de los ratones lampiños (g). Azul (curva 2): vehículo de control; Rosa (curva 3): composición (THI) del 0,3 %; Amarillo (curva 1): composición (THI) del 1 %. No se observaron cambios de peso significativos.

15 La figura 2 ilustra las curvas del volumen tumoral medio de ratones lampiños con tumor subcutáneo humano tipo KB. Los ratones se aleatorizaron el día 7 y recibieron una inyección diaria de 100 µl de solución de composición (THI) del 0,3 % y el 1,0 % respectivamente durante cinco días consecutivos.

20 En la figura 2, el eje x representa el tiempo (días); el eje y representa el volumen tumoral promedio de ratones lampiños (mm³). Azul (curva 2): vehículo de control; Rosa (curva 3): composición (THI) del 0,3 %; Amarillo (curva 1): composición (THI) del 1 %. No se observaron cambios de peso significativos. La composición (THI) del 0,3 % muestra efecto antitumoral en comparación con el control.

REIVINDICACIONES

5 1. Composición para su uso en el tratamiento del cáncer mediante la inhibición de la progresión tumoral y la
reducción del tamaño del tumor y en el tratamiento de las enfermedades concomitantes del cáncer seleccionadas de
entre fatiga relacionada con el cáncer, caquexia, dolor, anemia, astenia y depresión, comprendiendo dicho
tratamiento la administración por vía oral, por vía de inyección, y/o como potenciador adyuvante en terapias
celulares, o por vía tópica, o por vía parenteral, o por inyección intratumoral, o en combinación de las mismas, de la
composición, conteniendo dicha composición como principio activo un extracto nativo de una especie de *Allium*, que
10 contiene quercetina, de una especie de *Citrus* y de una especie de *Paullinia* y un extracto acuoso-alcohólico o nativo
de una especie de *Theobroma*.

15 2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición contiene un extracto
nativo de una especie de *Allium*, que contiene quercetina, un extracto nativo de una especie de *Citrus* y un extracto
nativo (atomizado o no) de una especie de *Paullinia* y un extracto acuoso-alcohólico o nativo de una especie de
Theobroma.

20 3. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en donde la composición contiene del
30 % al 93 % en peso de un extracto de una especie de *Allium*, que contiene quercetina, del 3 % al 33 % en peso de
un extracto de una especie de *Citrus*, del 0,10 % al 2,5 % en peso de un extracto (atomizado o no) de una especie
de *Paullinia* y del 0,10 % al 2,5 % en peso de un extracto (atomizado o no) de una especie de *Theobroma*,
basándose en el peso total de los cuatro principios activos.

25 4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento de enfermedades
concomitantes del cáncer seleccionadas de entre fatiga relacionada con el cáncer, caquexia, dolor, anemia, astenia
y depresión.

5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento de enfermedades
concomitantes del cáncer seleccionadas de entre fatiga relacionada con el cáncer.

30

Figura 1

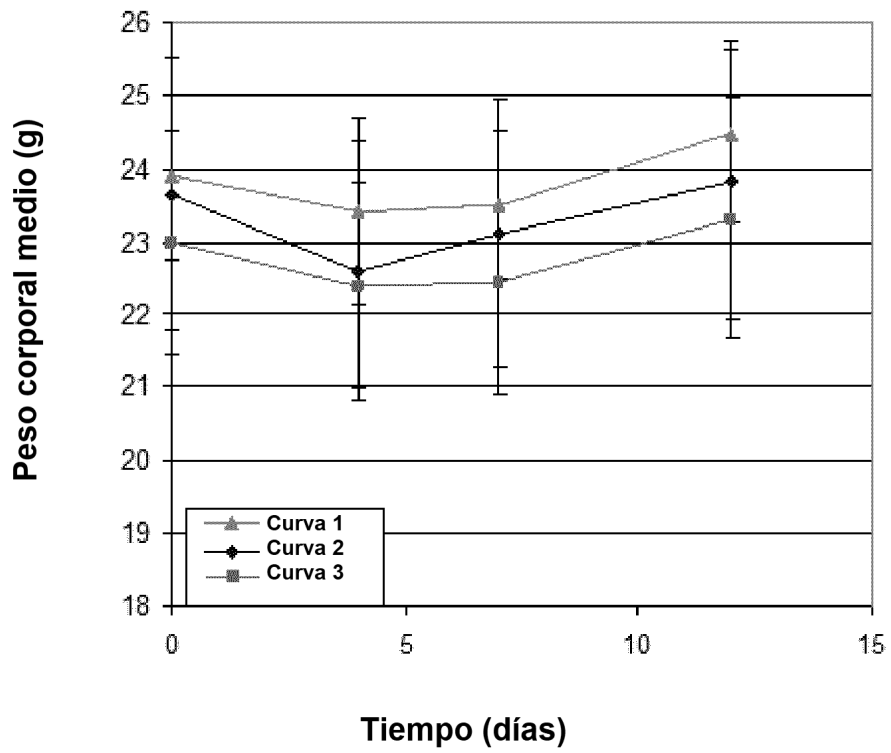


Figura 2

