



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
Facultad de Medicina  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO « DR. EDUARDO LICEAGA »  
DEPARTAMENTO DE COLOPROCTOLOGÍA

**ANÁLISIS DE PACIENTES CON PATOLOGÍA ANO-RECTAL  
AGUDA Y ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS**

TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN

**COLOPROCTOLOGÍA**

**PRESENTA:**

DR. EDGAR AGUSTÍN GONZÁLEZ MACEDO

**TUTOR PRINCIPAL:**

DR. BILLY JIMÉNEZ BOBADILLA

**ASESOR DE TESIS:**

DR. CARLOS COSME REYES

Ciudad de México, agosto, 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**DRA. MARIA DEL CARMEN CEDILLO PEREZ**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

**DR. BILLY JIMÉNEZ BOBADILLA**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE COLOPROCTOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”



**DR. CARLOS COSME REYES**  
ASESOR DE TESIS



## DEDICATORIA

A mis padres

A mis abuelos

A mis hermanas

A Natalia

A Natalia



## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Delia y Agustín, por su eterno e inagotable apoyo. Gracias, gracias, gracias.

A mis hermanas, Janette y Ximena, por enseñarme más de lo que pudiera encontrar en los libros.

A mis abuelas y abuelos, por mostrarme la virtud del trabajo diario y a mantener la frente en alto.

A Natalia, mi esposa, por llenar de alegría mi vida.

A Natalia, mi hija, por tatuar una sonrisa eterna en mi rostro y corazón.

Al Dr. Billy Jiménez Bobadilla, por mostrarme que el movimiento de las manos del cirujano es un arte.

Al Dr. Carlos Cosme Reyes, por su asesoría en la elaboración de esta tesis y por obligarme a estar actualizado en tanto conocimiento médico como sea posible.

A la Dra. Teresita Navarrete, por su experiencia incomparable en el tratamiento del paciente complicado.

A la Dra. Rosa Martha Osorio Hernández, por su enseñanza y confianza dentro y fuera de quirófano.

Al Dr. Luis Charúa, por la enseñanza de los pequeños detalles que no vienen en los libros y que sólo la experiencia puede enseñar.

A mis compañeros de generación.

Gracias.



## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>7</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>9</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>13</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>14</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>15</b>
<b>OBJETIVO.....</b>	<b>16</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>22</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>25</b>



## RESUMEN

**Introducción:** Los pacientes con enfermedades hematológicas y afecciones colo-rectales agregadas representan un reto diagnóstico y terapéutico para el médico. El presente estudio describe un grupo de pacientes con diferentes enfermedades hematológicas que presentaron alguna patología colo-rectal durante su hospitalización, sus características clínicas, tratamiento y resultados.

**Objetivo:** Analizar las características demográficas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes con enfermedades hematológicas y patología ano-rectal asociada.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con enfermedades hematológicas y patología ano-rectal en un hospital de tercer nivel. Se obtuvieron y compararon diferentes características clínicas: tipo de patología hematológica y colo-rectal, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico y mortalidad.

**Resultados:** Se obtuvieron 91 pacientes con diagnóstico de enfermedad hematológica con patología colo-rectal asociada, 27 de ellos mujeres (30%) y 64% hombres (70%). La mayoría de los pacientes presentaron diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (53%). Diecisiete pacientes (19%) presentaron absceso anal; 4 (5%), fístula anal; 33 (36%), fisura anal; 5 (6%), úlcera anal; 11 (12%), enfermedad hemorroidal; 4 (4%), dolor anal inespecífico; 2 (2%), tumores ano-rectales; 2 (2%), otras patologías ano-rectales; 13 (14%), enfermedades colónicas. Veintiún pacientes (23%) recibieron tratamiento quirúrgico. Once pacientes fallecieron, de los cuales, 4 de ellos fue secundaria a patología colo-rectal.





**Conclusiones:** Los pacientes con enfermedades hematológicas y patología colo-rectal representan un reto para el médico, dadas las diferencias en la presentación clínica y la dificultad diagnóstica y terapéutica asociado a su patología de base y las alteraciones sistémicas que conlleva. Es por ello, que el diagnóstico debe ser oportuno, basado en una exploración física integral y complementada con diferentes estudios de gabinete, con el fin de ofrecer un tratamiento específico temprano que disminuya la morbimortalidad agregada en los pacientes con enfermedades hematológicas.

**Abreviaturas:** Imagen por resonancia magnética (IRM), tomografía axial computada (TAC), ultrasonido endoanal (USE).

**Palabras clave:** Enfermedades hematológicas, enfermedades ano-rectales.



## MARCO TEÓRICO

En término estadísticos, a nivel mundial, las leucemias se ubicaron en el 10º lugar tanto en hombres como en mujeres. Los linfomas no Hodgkin han llegado a ocupar el 9º y 11º lugar en hombres y mujeres, respectivamente.<sup>1</sup> En México, la tasa de mortalidad por neoplasias malignas pasó de 28.1 por 100,000 habitantes en 1955,<sup>1,2</sup> a 57.2 por 100,000 habitantes en el 2002.<sup>1,3</sup>

Como marco histórico, desde hace varias décadas se ha descrito la relación entre la neutropenia de los pacientes con enfermedades hematológicas, con la aparición de lesiones ano-rectales agudas.<sup>4</sup> Sin embargo, su fisiopatología aún no ha sido dilucidada y el tratamiento específico aún no ha alcanzado niveles de evidencia suficientes, dada la complejidad de su padecimiento de base, las diferentes presentaciones clínicas que pueden alterar la decisión del médico y en consecuencia, su tratamiento. El cirujano de colon y recto debe reconocer esta posibilidad y realizar un procedimiento diagnóstico dirigido para establecer el diagnóstico y tratamiento específicos.<sup>5</sup>

Diferentes enfermedades ano-rectales pueden presentarse del 2 al 32% de los pacientes con patología oncológica.<sup>6</sup> Las infecciones perianales son la patología más temida, debido al estado inmunocomprometido del paciente, incrementando su morbimortalidad, especialmente en el paciente neutropénico, que puede ser hasta del 57%.<sup>6</sup>

Debe existir una fuerte sospecha diagnóstica en este tipo de pacientes. El cuadro clínico es muy variable, que va desde el cuadro típico con dolor perianal, eritema y



drenaje purulento (en el caso de un absceso ano-rectal), hasta hallazgos inespecíficos en un paciente inmunocomprometido que puede dificultar el diagnóstico hasta en el 50% de los pacientes, retrasando el tratamiento.<sup>7</sup>

Existen diferentes estudios de gabinete que pueden apoyar en el proceso diagnóstico: la imagen por resonancia magnética (IRM) es de gran ayuda en los pacientes con fistulas anales complejas y su relación con el complejo esfintérico. La tomografía axial computada (TAC) puede visualizar abscesos que se han extendido al espacio supraelevador<sup>8</sup> y el ultrasonido endoanal (USE) permite delimitar las alteraciones anatómicas del conducto anal.

No existe consenso en cuanto al tratamiento específico de la patología ano-rectal aguda en los pacientes con enfermedades hematológicas.

En cuanto a los abscesos ano-rectales, el número de intervenciones quirúrgicas ha disminuido paulatinamente debido a la gravedad de este tipo de pacientes y el riesgo quirúrgico agregado, por lo que se ha preferido el tratamiento antibiótico intravenoso de amplio espectro como primera elección. En términos generales, se prefiere el manejo no quirúrgico en pacientes sin eritema o fluctuación y con estudios de gabinete complementarios que han descartado una colección,<sup>9</sup> delegando el drenaje quirúrgico a pacientes con fallo terapéutico a la terapia antimicrobiana, con progresión de la infección, con complicaciones sépticas o con persistencia de la infección tras el periodo de neutropenia.<sup>10</sup> Se ha identificado como factor de riesgo de fallo terapéutico con manejo antibiótico y necesidad de cirugía a la presencia de un absceso, eritema y trombocitopenia, esta última pudiendo reflejar la renuencia del cirujano por su preocupación por el



sangrado.<sup>11</sup>

El diagnóstico de la enfermedad hemorroidal en pacientes con patologías hematológicas suele ser más accesible. El paciente suele referir alteraciones en el hábito evacuatorio secundarias a la terapia hematológica establecida, con un cuadro clínico de sangrado posterior a las evacuaciones y sensación de plenitud perianal o dolor en caso de trombosis hemorroidal. La exploración física gentil mostrará la enfermedad hemorroidal y sus características y el tratamiento será enfocado en disminuir el sangrado, la tumefacción y la sintomatología. Sin embargo, toda duda diagnóstica debe obligar al médico a descartar cualquier otra afección, principalmente infecciosa, cuyo retraso diagnóstico pueda comprometer la integridad del paciente. En caso de necesitarse una intervención quirúrgica, se prefiere realizar el procedimiento una vez que su patología hematológica esté en remisión.<sup>12</sup>

En el caso de una fisura anal, el paciente presentará dolor anal perievacuatorio intenso asociado a sangrado postdefecatorio. Muchas veces referirá alteraciones en el hábito evacuatorio secundarias al tratamiento hematológico. La exploración física gentil mostrará una solución de continuidad en el anodermo típicamente en la línea media anterior o posterior, aunque este tipo de pacientes puede presentar fisuras en las caras laterales del conducto anal. La relación de las fisuras anales y la hipertonia del esfínter anal es menos clara que en las fisuras anales convencionales, pero existen pocos estudios que hayan sometido a estos pacientes a una manometría para aclarar esta relación. El tratamiento médico convencional suele ser suficiente para disminuir las molestias en estos pacientes, delegando el tratamiento quirúrgico hasta el momento de remitir su patología



hematológica y en caso de existir indicación quirúrgica.<sup>12</sup>

Los pacientes con enfermedades hematológicas y patología colo-rectal representan un reto para el médico, dadas las diferencias en la presentación clínica y la dificultad diagnóstica y terapéutica asociado a su patología de base y las alteraciones sistémicas que conlleva. Es por ello, que el diagnóstico debe ser oportuno, basado en una exploración física integral y complementada con diferentes estudios de gabinete, con el fin de ofrecer un tratamiento específico temprano que disminuya la morbimortalidad agregada en los pacientes con enfermedades hematológicas.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las características clínicas del paciente con enfermedad hematológica y patologías ano-rectales asociadas?



## JUSTIFICACIÓN

El presente estudio buscará analizar las características clínicas de los pacientes con enfermedades hematológicas y patologías ano-rectales asociadas, promoviendo su diagnóstico temprano y en consecuencia, su tratamiento oportuno, disminuyendo la morbimortalidad asociada de este tipo de pacientes.



## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con enfermedades hematológicas presentan diferentes patologías ano-rectales que incrementan su morbimortalidad.





## **OBJETIVO**

### **Objetivo primario**

- Analizar las características demográficas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes con enfermedades hematológicas y patología ano-rectal asociada.

### **Objetivo secundario**

- Evaluar las características demográficas de pacientes con enfermedades hematológicas y patología ano-rectal asociada, las diferentes enfermedades hematológicas y colo-rectales que presentan, los tratamientos establecidos y su eficacia, al igual que la mortalidad asociada a ambas patologías.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados con enfermedades hematológicas y con patología ano-rectal asociada en un hospital de tercer nivel entre septiembre de 2015 y julio de 2016, seleccionando y obteniendo una cohorte de pacientes con diagnóstico de diferentes enfermedades hematológicas que presentaron alguna patología colo-rectal. Se excluyeron todos los pacientes cuyos expedientes no pudieron ser valorados o con datos incompletos. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución.

Se analizaron las características demográficas de cada paciente, la enfermedad hematológica que presentaba, la presencia de comorbilidades, las diferentes patologías colo-rectales que fueron diagnosticadas, el tratamiento que recibieron, la mortalidad por su patología hematológica de base y por la enfermedad colo-rectal asociada.

## RESULTADOS

Se obtuvieron 91 pacientes con diferentes enfermedad hematológica con patología colorrectal asociada, 27 de ellos mujeres (30%) y 64% hombres (70%) (Fig. 1). La mayoría de los pacientes presentaron diagnóstico de leucemia linfoide aguda (53%). Otras patologías hematológicas encontradas fueron leucemia mieloide aguda, síndrome mieloproliferativos, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y otros (hemofilia, anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos) (Fig. 2)

□

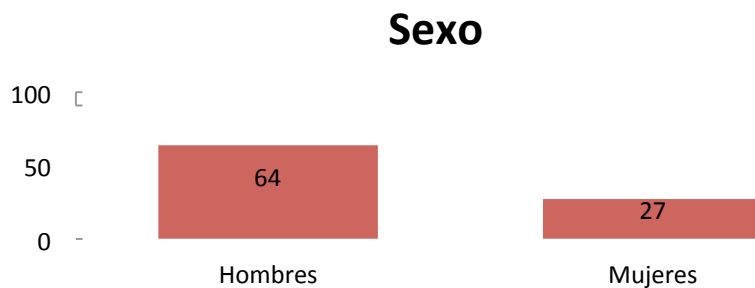


Fig. 1: Comparación del sexo del total de los pacientes.

□

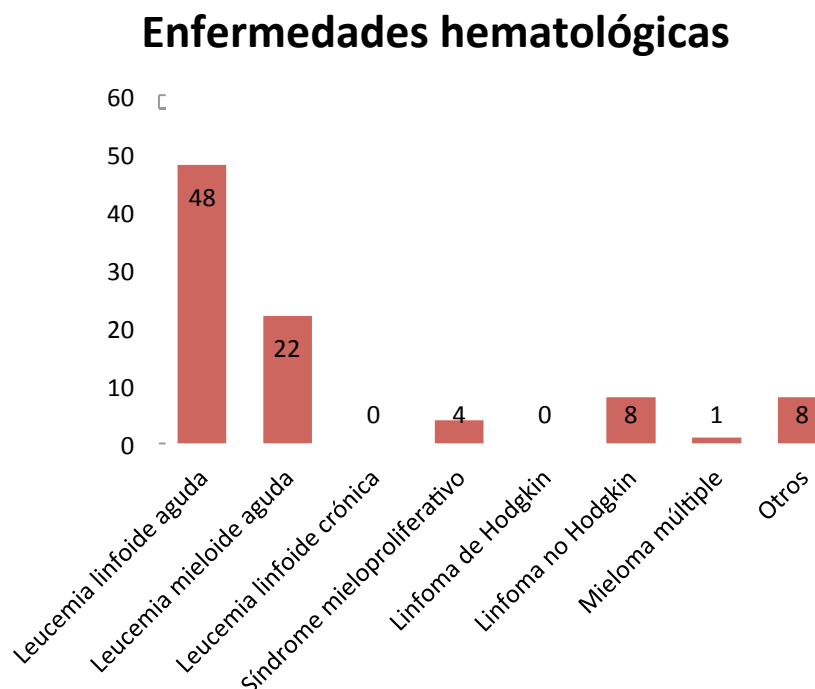


Fig. 2: Comparación entre las diferentes enfermedades hematológicas presentes en el grupo estudiado. (Otros : hemofilia, anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos.

Tabla 1: características de la población:

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Edad</b>	36.2	
<b>Sexo femenino</b>	27	30%
<b>Sexo masculino</b>	64	70%
<b>Diagnóstico hematológico</b>		
Leucemia linfoide aguda	48	53%
Leucemia mieloide aguda	22	24%
Leucemia linfoide crónica	0	0%
Síndrome mieloproliferativo	4	4%
Linfoma de Hodgkin	0	0%
Linfoma no Hodgkin	8	9%
Mieloma múltiple	1	1%
Otros <sup>a</sup>	8	9%
<b>Comorbilidades</b>		
Con comorbilidades <sup>b</sup>	6	7%
Sin comorbilidades	85	93%
<b>Diagnóstico colo-rectal</b>		
Absceso anal	17	19%
Fístula anal	4	5%
Fisura anal	33	36%
Úlcera anal	5	6%
Enfermedad hemorroidal	11	12%
Dolor anal inespecífico	4	4%
Tumor ano-rectal	2	2%
Otras patologías anorrectales <sup>c</sup>	2	2%
Enfermedades colónicas	13	14%
<b>Tratamiento</b>		
Tratamiento médico	70	77%
Tratamiento quirúrgico	21	23%
<b>Mortalidad</b>		
Defunción por patología colo-rectal	4	4.3%
Defunción por patología de base	7	7.7%

<sup>a</sup>: hemofilia, anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos. <sup>b</sup> Hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, VIH, cáncer testicular. <sup>c</sup>: prurito anal, alteraciones cutáneas.



## Diagnóstico colo-rectal

- **Absceso anal:** Diecisiete pacientes (19%) con enfermedad hematológica presentaron un absceso anal. Todos ellos recibieron manejo quirúrgico posterior a transfusión de hemoderivados y normalización de los tiempos de coagulación. Tres de ellos presentaron progresión de la enfermedad infecciosa refractaria a tratamiento médico y quirúrgico y fallecieron.
- **Fístula anal:** Cuatro pacientes (5%) presentaron una fístula anal. Uno de ellos se manejó con fistulotomía parcial y colocación de setón de drenaje. En los tres restantes se postergó el tratamiento quirúrgico hasta la estabilización de su patología hematológica.
- **Úlcera anal:** Cinco pacientes (6%) presentaron una úlcera anal atípica probablemente de origen infeccioso, por lo que se les administró tratamiento antibiótico de amplio espectro, incluyendo un antiviral.
- **Enfermedad hemorroidal:** Once pacientes (12%) presentaron enfermedad hemorroidal, tanto interna como externa. Todos ellos recibieron tratamiento médico convencional para enfermedad hemorroidal.
- **Dolor anal inespecífico:** Cuatro pacientes (4%) presentaron dolor anal que no pudo ser explicado por los hallazgos a la exploración física. A dos de ellos se les realizó un ultrasonido endoanal, el cual no reflejó colecciones o abscesos. Todos ellos recibieron tratamiento sintomático, incluyendo baños de asiento (cuando su patología hematológica lo permitía) y analgésicos con mejoría clínica paulatina.



- **Tumor ano-rectal:** Dos pacientes (2%) presentaron tumores ano-rectales, los cuales fueron biopsiados con resultado positivo para patología hematológica, por lo que recibieron tratamiento quimioterapéutico específico.
- **Enfermedades colónicas:** Trece pacientes presentaron patología colónica asociada, entre las que se incluyeron sangrado de tubo digestivo bajo, colitis neutropénica y colitis pseudomembranosa. Todos ellos recibieron tratamiento médico. Una paciente con colitis pseudomembranosa presentó complicaciones sépticas y falleció.

### **Mortalidad**

Once pacientes con patología hematológica y colo-rectal asociada fallecieron en el transcurso de su hospitalización, uno de ellos por colitis pseudomembranosa y complicaciones sépticas asociadas y tres de ellos por absceso anal refractario a tratamiento médico y quirúrgico.



## DISCUSIÓN

Las enfermedades hematológicas presentan una alta morbilidad asociado a la propia discrasia sanguínea y a la inmunosupresión secundaria a la disfunción inmunológica y al tratamiento quimioterapéutico. Estos pacientes pueden sufrir diferentes enfermedades sistémicas, siendo las de origen colo-rectal las que se consideran en el presente trabajo, dada la complejidad de su padecimiento de base, las diferentes presentaciones clínicas secundarias a su estado de inmunosupresión y a la dificultad diagnóstica y terapéutica.

Diferentes enfermedades ano-rectales pueden presentarse del 2 al 32% de los pacientes con patología oncológica.<sup>6</sup> Las infecciones perianales son la patología más temida, debido al estado inmunocomprometido del paciente, incrementando su morbimortalidad, especialmente en el paciente neutropénico, que puede ser hasta del 57%.<sup>6</sup> Debe existir una fuerte sospecha diagnóstica en este tipo de pacientes, ya que su inmunocompromiso puede alterar la presentación clínica, retrasando el tratamiento.<sup>7</sup> Una herramienta fundamental en el diagnóstico de este tipo de pacientes es el ultrasonido endoanal, ya que es una herramienta económica, rápida y no invasiva que puede proporcionar información importante para el diagnóstico y tratamiento específico de estos pacientes. Desafortunadamente, es un estudio que depende de la interpretación del médico responsable y en múltiples ocasiones, el dolor perianal imposibilita su realización. El 19% de los pacientes del grupo estudiado presentó un absceso ano-rectal. No existe consenso en cuanto al tratamiento específico de la patología ano-rectal aguda en los pacientes con enfermedades hematológicas. A todos ellos se les realizó una incisión y drenaje posterior a



hemotransfusión y mejoría de los tiempos de coagulación. Tres pacientes fallecieron debido a complicaciones sépticas secundarias a la progresión de la infección y refractariedad tanto al tratamiento médico como quirúrgico.

El 12% de los pacientes estudiados presentaron enfermedad hemorroidal. Su diagnóstico fue clínico. Los pacientes presentaron alteraciones en el hábito evacuatorio secundarias a la terapia hematológica establecida, con un cuadro clínico de sangrado posterior a las evacuaciones y sensación de plenitud perianal o dolor en caso de trombosis hemorroidal. La exploración física gentil mostró la enfermedad hemorroidal y sus características y el tratamiento fue el habitual para la enfermedad hemorroidal no complicada y de bajo grado, ninguno ameritó tratamiento quirúrgico. Debemos enfatizar que, ante toda duda diagnóstica, se debe descartar cualquier otra afección, principalmente infecciosa, cuyo retraso diagnóstico pueda comprometer la integridad del paciente.

La mayoría de los pacientes presentaron una fisura anal (36%). El cuadro clínico fue muy sugestivo: el paciente presentó dolor anal perievacuatorio intenso asociado a sangrado postdefecatorio. La exploración física gentil mostró una solución de continuidad en el anodermo con hipertonía al tacto, aunque no se ha establecido la relación de las fisuras anales y la hipertonía del esfínter anal en este tipo de pacientes. Tampoco se tiene claro la relación con la patología hematológica de base. El tratamiento médico establecido fue el convencional, ningún paciente ameritó tratamiento quirúrgico.





## CONCLUSIONES

Los pacientes con enfermedades hematológicas y patología colo-rectal representan un reto para el médico, dadas las diferencias en la presentación clínica y la dificultad diagnóstica y terapéutica asociado a su patología de base y las alteraciones sistémicas que conlleva. Es por ello, que el diagnóstico debe ser oportuno, basado en una exploración física integral y complementada con diferentes estudios de gabinete, con el fin de ofrecer un tratamiento específico temprano que disminuya la morbimortalidad agregada en los pacientes con enfermedades hematológicas.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Tirado-Gómez L, Mohar A. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas. *Cancerología* 2. 2007; 109-120.
2. Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud, 2002.
3. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Compendio de cáncer 2000. Mortalidad / Morbilidad. Registro histopatológico de neoplasias malignas 2000.
4. Vanheuverzwyn R, Delannoy A, Michauz J, Dive C. Anal lesions in hematologic diseases. *Dis Col & Rect.* 1980; 23:310-312.
5. Hyder J, MacKeigan J. Anorectal and colonic disease and the immunocompromised host. *Dis Col & Rect.* 1988; 31:971-976.
6. Grewal H, Guillem JG, Quan SH, Enker WE, Cohen AM. Anorectal disease in neutropenic leukemic patients. *Dis Col & Rect.* 1994; 37: 1095-1099.
7. Boddie AW Jr, Bines SD. Management of acute rectal problems in leukemic patients. *J Surg Oncol* 1986; 33:53-56.
8. Sullivan P, Moreno C, Shaib W. Management of anorectal and intra-abdominal infections in the neutropenic cancer patient. *Curr Probl Cancer* . 2015; 39:274-286.
9. Baker B, Al-Salman M, Daoud F. Management of acute perianal sepsis in neutropenic patients with hematological malignancy. *Tech Coloproctol.* 2014; 18:327-333.



10. Solmaz S, Korur A, Gereklioglu C, Asma S Buyukkurt N, et al. Anorectal Complications During Neutropenic Period in Patients with Hematologic Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016; 8:1-5.
11. Badgwell B, Chang G, Rodriguez-Bigas M, Smith K, Lupo P, et al. Management and Outcomes of Anorectal Infection in the Cancer Patient. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16:2752–2758.
12. Safdar N, Crnich C, Maki D. Infectious complications of cancer therapy. In: Chang A, Hayes D, Pass H, Stone R, Ganz P, Kinsella T, et al, editors. *Oncology. An evidence-based approach*. Springer New York; 2006. p 1363-1400.