

El arte de la oncología: cuando el tumor no es el blanco

The art of oncology: When the tumor is not the target

CARLOS ALBERTO ORTIZ S. • BOGOTÁ, COLOMBIA

Uno de los principales problemas, a que se enfrenta el clínico con respecto al diagnóstico de cáncer es cómo se debe afrontar al paciente y sobre todo cómo enfrentar la noticia del diagnóstico en el entorno de la familia, el paciente y el médico. Por lo que generalmente ante el diagnóstico de cáncer se generan unas preguntas por parte del paciente y del médico:

Doctor: ¿Cuánto me queda de vida? ¿Qué le digo a mis hijos? ¿Qué le va a pasar a mis hijos? ¿Cómo voy a morir?. ¿Y... si la quimioterapia no me sirve? ¿Y... si no me hago la quimioterapia?

Por otro lado, lo mismo sucede con las opciones que tiene el médico y cómo confronta el diagnóstico. Frases como: tranquila, le voy a llamar al oncólogo, quién le va a explicar qué tiene y qué le va a hacer. O, allá en oncología le explican qué dió la patología y qué le van a hacer. Son frases que no se deberían decir y por el contrario confrontar al paciente con su diagnóstico y de esta manera poder permitir una mejor relación médico-paciente, así no sea el médico quien va a tratar al paciente.

Adicionalmente se generan preguntas de los médicos a la práctica médica como son: ¿Cómo hace usted para tolerar esto? ¿Cómo hace para dar malas noticias? ¿Cuántos de sus pacientes se curan? ¿Cómo tolerar el tanatos y no fracasar en el intento?

La finalidad de la conferencia es dar las pautas para las respuestas de estas preguntas y sobre todo aclarar qué se debe hacer y qué no se debe hacer cuando se hace la oncología, por eso el arte de la oncología no está en conocer la última tecnología o los últimos adelantos de la biología molecular; el arte de la oncología se basa en el arte de dar malas noticias y de acompañar al paciente hasta el final en su lucha contra el cáncer.

Comencemos por las frases que no se deben usar y las mejores frases:

- Paciente terminal, es mejor decir: enfermedad oncológica avanzada.
- Está desahuciado, es mejor decir: creo que nos quedamos sin opciones de tratamiento.
- El está invadido de cáncer, es mejor decir: su enfermedad nos ganó la batalla.

- No se le puede hacer nada y se va a morir, es mejor decir: ya hicimos lo que teníamos que hacer, cuando había que hacerlo y sin perder tiempo. Infortunadamente la enfermedad fue más agresiva de lo que estábamos pensando.

Una de las finalidades de los oncólogos está en el cuidado del paciente y su enfrentamiento a la muerte, como tal, necesitamos trabajar en el derecho de morir dignamente, dándole al paciente opciones de tratamiento, considera que la muerte es una aventura y como tal, se debe brindarle una adecuada calidad de muerte, y definitivamente ayudando al paciente a que viva con dignidad, llevará a una muerte digna, para lo cual es necesario saber en qué momento paramos el tratamiento, en qué momento entregamos al paciente a la muerte y sobre todo conociendo y sabiendo claramente que la muerte no es el fin de su enfermedad, queda su familia a quienes también hay que cuidar y brindarle una buena opción de vida, cuando el ser querido ha partido.

La principal pregunta de los pacientes es: **¿Cuánto tiempo me queda?** La búsqueda de esta respuesta está basada no sólo en el entrenamiento que tiene el médico, sino de la vulnerabilidad que pueda tener ante la muerte, por lo que se debe brindar una esperanza de calidad más que de cantidad, la mejor respuesta es: *El suficiente para que no sufra..*, y el tiempo suficiente se basa en el soporte espiritual, emocional económico y sobre todo que quiere la familia y el paciente, siempre el apoyo se debe basar en tratar de contrarrestar el miedo, la culpa, la minusvalía y el sufrimiento y lo que el paciente busca es que su médico no lo abandone.

La siguiente pregunta del paciente es: **¿Cuánto tiempo me queda antes de estar mal?** Y la mejor respuesta se basa en que la mejor paliación es la acción y el paciente no va a estar mal, ya que su médico no lo va a abandonar y por ende, el cuidado paliativo se convertirá en un cuidado activo, valorando las expectativas que tiene el paciente con respecto a su enfermedad y su fase final, conociendo a qué le tiene miedo el paciente y conociendo que no vamos a realizar medidas heroicas, no se va a prolongar su sobrevivencia.

Dr. Carlos Alberto Ortiz S.: Unidad de Hemato Oncología. Centro Javeriano de Oncología. Bogotá. Colombia

de manera importante y no se le va a causar sufrimiento con exámenes o intervención innecesaria.

Ante la pregunta: **¿Dónde debe pasar sus últimos días?** Estamos muy limitados ya que la Ley 100 no considera los hospicios y la asistencia intrahospitalaria, está apoyado a pacientes enfermos, mas no a pacientes moribundos, la ocupación de una cama intrahospitalaria, se basa en la rotación de la misma y no se puede tener una rotación adecuada con pacientes con enfermedades oncológicas avanzadas. Por lo que el mejor sitio donde debe estar el paciente es en su propia casa, en donde tiene sus cosas, su cama, su baño, su cocina, su bar, sus hobbies, etc., aunque hay que aclararle al paciente que no se va a abandonar y que aunque esté en la casa, estará siempre apoyado y soportado.

¿Qué le digo a mis hijos? Es una pregunta frecuente y se basa en las premisas y los mitos alrededor de la muerte, a los hijos hay que decirles siempre la verdad y no interponer conceptos de tragedia, de magia, etc, aunque la muerte es el final del crecimiento y desarrollo, hay que considerar siempre como una opción y obviamente considerar que lo que hizo hasta ese momento debe ser el final de su crecimiento y desarrollo, por lo que el médico tratante debe prestarse a

las preguntas de los hijos y hablar abiertamente a todas las preguntas, lo mismo que del pronóstico y la sobrevida, se debe hacer que los hijos sean partícipes de todo el proceso de atención, muerte y funeral. Recaltar que el amor es muy fuerte y que todo lo puede.

Para lograr esto se necesita de una infraestructura, pero desafortunadamente no está contemplado dentro del apoyo de los pacientes en la Ley 100 (sólo 15 minutos por paciente) y ocasionalmente, el apoyo al paciente, a la familia y el asesoramiento puede durar hasta 1 hora, lo que llevaría a desgaste profesional, junto a esto está que no hay sitios para atender al paciente, ya que hay muchos familiares, amigos, médicos, recomendados, esto sin contar las comunicaciones alrededor de los pacientes, los e-mails, llamadas, buscapersonas, celular, etc.

Por último está la importancia de no descuidar a la familia que esta cuidando a los pacientes, así como el apoyo psicológico al personal médico y paramédico, el apoyo de las malas noticias debe también estar acompañado del apoyo a la familia y los hijos, el compromiso debe ser institucional y velar por contrarrestar la vulnerabilidad del paciente.

Estudio del paciente con sospecha de neoplasia oculta

Study of the patient with suspect of occult neoplasia

JAVIER GODOY B. • BOGOTÁ, COLOMBIA

El cáncer, ese grupo de enfermedades de causa no completamente establecida, continúa aumentando su frecuencia de presentación a nivel mundial a pesar de los esfuerzos encaminados a prevenirlo, constituyéndose en la segunda causa de mortalidad en la población mayor de cincuenta años, después de las enfermedades cardiovasculares

Las posibilidades de curación o control a largo plazo del cáncer se relacionan directamente con su detección en estadios tempranos, cuando es susceptible de ser tratado en forma eficaz con los procedimientos tradicionales como son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

Durante los últimos años se han realizado progresos muy importantes en el conocimiento de sus bases biológicas, genéticas y bioquímicas que permiten esperar nuevos métodos terapéuticos como la inmunomodulación y la tera-

pia génica, que pueden modificar los resultados actuales del tratamiento multidisciplinario.

En Colombia las neoplasias mas frecuentes en hombres continúan siendo el carcinoma gástrico, el carcinoma de colon y recto, el cáncer de la próstata y el de pulmón. En mujeres, el cáncer de cuello uterino, seguido por el de seno, gástrico, colon y recto y el de pulmón. Los linfomas, comunes a ambos sexos, han aumentado su frecuencia de presentación en forma importante.

La enfermedad que denominamos cáncer se define por cuatro características que describen la forma en que las células cancerosas actúan de modo distinto a las células normales de las que proceden:

Dr. Javier Godoy B.: Presidente de la Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología Clínica. Jefe de Servicio de Oncología. Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

1. **Clonalidad.** Se originan de una única célula progenitora que prolifera y da lugar a un clon de células malignas.
2. **Autonomía.** Su crecimiento no es regulado en forma adecuada por las influencias bioquímicas y físicas normales del ambiente.
3. **Anaplasia.** Existe una ausencia de la diferenciación celular normal y coordinada.
4. **Metástasis.** Capacidad de crecer y diseminarse a otras partes del cuerpo.

Característicamente, el cáncer aparece frente al médico como un crecimiento anómalo o tumor que produce enfermedad debido a que elabora moléculas bioquímicamente activas, tiene un crecimiento expansivo local e invade tejidos adyacentes o distantes.

Sus síntomas dependen de los productos moleculares específicos elaborados por el tumor y de la localización o localizaciones del mismo.

Cada tipo de cáncer tiene una historia natural relativamente distinta que describe la evolución clínica probable de un proceso neoplásico concreto.

La elaboración de un plan terapéutico apropiado para un paciente con una neoplasia depende de la intensidad de diseminación de proceso, de la historia natural del mismo y de las alternativas terapéuticas disponibles para ese tipo particular de neoplasia. En el estudio del paciente con sospecha de neoplasia debemos tener en cuenta los siguientes aspectos:

- I. Factores etiológicos detectables.
- II. Manifestaciones clínicas.
- III. Métodos paraclínicos útiles para la confirmación y evaluación de la extensión de la extensión de la enfermedad.
- IV. Clasificación patológica.

La evaluación sistemática de cada uno de estos aspectos permitirán al clínico orientar el estudio de cada caso particular para obtener mayor información en el menor tiempo posible y con el menor costo económico.

Factores etiológicos

Los patrones de incidencia del cáncer varían con el sexo, la raza, y la localización geográfica. Además, los diferentes tipos de tumores varían también con la edad, los rasgos hereditarios y la exposición a agentes físicos, químicos, ambientales y aún con variaciones dietéticas.

Factores genéticos

Las alteraciones genéticas desempeñan un papel esencial en la oncogénesis. Se han observado muchos grupos familiares con tipos específicos de tumores (ej. retinoblastoma). Las anomalías cromosómicas incluidas en la línea de células germinales confieren un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer (ej. leucemia en trisomía 21). Con frecuencia, los tumores presentan reagrupamientos somáticos específicos que afectan a genes o a cromosomas (ej. leucemia mieloide crónica). La disminución de la capacidad de reparar las

lesiones de ADN secundarias a la acción de los mutágenos se acompaña de un aumento en el riesgo de neoplasia (ej. xeroderma pigmentoso). Las mutaciones o expresión no regulada de genes particulares puede convertir células que se comportan normalmente a una forma maligna. Los mecanismos moleculares subyacentes a estas anomalías genéticas están relacionados con la expresión de oncogenes o con la desrepresión de genes supresores.

Debemos tener entonces en consideración, el antecedente de neoplasias hereditarias y situaciones pre-neoplásicas, como son las siguientes:

Neoplasias hereditarias. Retinoblastoma, poliposis colónica familiar, neoplasia endocrina múltiple I, neoplasia endocrina múltiple II.

Situaciones pre-neoplásicas hereditarias. *Facomatosis:* neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, S. de Von Hippel Lindau, xeroderma pigmentosa.

Inestabilidad ADN cromosómica: S. de Bloom, anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia.

Síndrome de inmunodeficiencia: agamaglobulinemia ligada a X, S. de Wiscott-Aldrich, S. linfoproliferativo ligado al cromosoma X.

Síndrome de cáncer familiar: cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de seno, cáncer de pulmón, cáncer de ovario

Exposición a radiación ionizante

Casi todos los tejidos son susceptibles de inducción tumoral por parte de la radiación, aunque con una sensibilidad variable. Los tejidos más sensibles son: la médula ósea, el seno y la glándula tiroidea; el período de latencia es de dos a cinco años para la leucemia aguda, y de cinco a diez años para la mayor parte de los tumores sólidos. La radiación solar es el principal factor de riesgo para el cáncer de piel. La radiación ultravioleta de origen solar también es un factor de riesgo para el melanoma.

Tabaco y alcohol

En numerosos estudios epidemiológicos se ha demostrado que el principal agente carcinogénico en nuestro ambiente es la inhalación de humo del tabaco. La incidencia de cáncer de pulmón es más de 10 veces superior en varones que consumen cigarrillos que en los que no fuman. Además, el consumo de cigarrillos se asocia con una mayor frecuencia de cáncer de cavidad oral, esófago, riñón, vejiga y páncreas. El alquitrán contiene una larga lista de productos químicos, principalmente hidrocarburos policíclicos que han demostrado ser, experimentalmente, carcinógenos de contacto. Se ha demostrado que el consumo de bebidas alcohólicas potencia la incidencia de neoplasias debidas al humo del tabaco. En ausencia del tabaquismo, el alcohol parece desempeñar un papel etiológico en el carcinoma hepatocelular.

La intervención más eficaz que se puede realizar en el momento actual contra el cáncer es la interrupción de del

consumo de cigarrillos; el dejar de fumar produce una disminución gradual del riesgo.

Exposición profesional a carcinógenos

Se han detectado agentes industriales capaces de inducir neoplasias como asbesto, arsénico inorgánico, bencenos, compuestos de cromo, gas mostaza, hidrocarburos policíclicos y cloruro de vinilo, entre otros.

Fármacos

Se ha demostrado que ciertos fármacos y hormonas tienen capacidad carcinogénica. Los estrógenos conjugados incrementan la incidencia de cáncer de endometrio en pacientes tratadas por síntomas menopaúsicos. La utilización simultánea de progesterona y la disminución en la dosis de los estrógenos puede eliminar este problema. Los agentes alquilantes aumentan la incidencia de la leucemia mieloide aguda.

Virus

Varios virus han sido implicados como causa directa en varios tipos de cáncer humano. La infección por el virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1) puede producir la leucemia de células T. La infección por el virus de la hepatitis B aumenta la incidencia de hepatocarcinoma. El virus del herpes simple 2 aumenta la incidencia de cáncer de cuello uterino. El virus Epstein-Barr está muy relacionado con el linfoma de Burkitt Africano y con el carcinoma nasofaríngeo en Asia.

El conocimiento de los factores genéticos y ambientales que pueden contribuir a la aparición del cáncer, puede ser utilizado a conciencia por el médico para identificar los pacientes que presentan un riesgo aumentado de neoplasias y puede sugerir la realización de procedimientos para detectarlo precozmente y aun aplicar medidas preventivas.

En la actualidad se están descubriendo nuevos métodos para detectar los individuos con el riesgo elevado de desarrollar neoplasias. Dependen de la identificación y determinación de secuencias de genes anormales que desempeñan un papel causal en la transformación celular. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y las técnicas de hibridación in-situ pueden utilizarse para identificar estos genes anormales en muestras celulares obtenidas de individuos con una historia familiar positiva. Este enfoque será de enorme valor en la identificación de individuos de alto riesgo, que deberán someterse a procedimientos diagnósticos repetidos y aun, a cirugía profiláctica.

Manifestaciones clínicas

La presencia de una enfermedad maligna no necesariamente desencadena la aparición de síntomas o signos evidentes. Durante un periodo un periodo de tiempo variable la neoplasia y sus metástasis pueden crecer en forma silenciosa, sin alterar las funciones corporales normales, hasta

cuando comprometen la función de un órgano vital o desencadenan un problema de tipo obstructivo, sangrado o dolor.

Los tumores pueden producir sintomatología clínica por tres mecanismos:

1. Por efecto directo debido a la invasión o compresión de tejidos normales.
2. Por liberación de citoquinas, hormonas u otras sustancias biológicamente activas hacia el ambiente local o sistémico.
3. Por efecto psicológico sobre el paciente.

Efecto masa de los tumores

- a. Destrucción por infiltración o invasión.
- b. Obstrucción de los vasos sanguíneos, tubos o conductos
- c. Ruptura de vasos sanguíneos
- d. Dolor por presión o distensión de troncos nerviosos.

Efectos Remotos (Síndromes paraneoplásicos)

- a. Producción ectópica de hormonas
- b. Neuropatías y alteraciones del sistema nervioso
- c. Alteraciones dermatológicas
- d. Trastornos metabólicos
- e. Anorexia
- f. Fiebre
- g. Inflamación crónica
- h. Trastornos hematológicos
- i. Inmunosupresión
- j. Trastornos colágeno- vasculares

Efectos sicosociales

- a. Pérdida de control
- b. Aceptación de la muerte
- c. Miedo al dolor y a la mutilación
- d. Sensación de separación y soledad

La *American Cancer Society* ha divulgado ampliamente los siete signos de alarma del cáncer, los cuales van a permitir su detección precoz. Es útil recordarlos y habitualmente quedan cubiertos en la revisión sistemática de los distintos órganos y sistemas.

Los siete signos de alarma del cáncer

1. Modificación de los hábitos intestinales o vesicales
2. Úlcera cutánea que no cicatriza
3. Hemorragia o secreción sin causa evidente
4. Presencia de nodulos en el seno o cualquier otra localización
5. Dificultad para la deglución o trastornos de la digestión
6. Alteraciones evidentes en una verruga o lunar
7. Tos o ronquera persistente

La exploración física cuidadosa es especialmente útil para detectar el cáncer de seno, útero, cervix, colon y recto, próstata, cavidad oral, piel, testículos, tiroides y ganglios linfáticos.

La citología exfoliativa del cervix, la detección de sangre oculta en materia fecal asociada a la sigmoidoscopia, la mamografía y la determinación del antígeno prostático específico (PSA) son pruebas de detección que han demostrado ser útiles en el diagnóstico precoz del cáncer de cervix, colo-rectal, seno y próstata respectivamente.

La valoración del paciente que acude al médico con síntomas o que presenta alteraciones en el examen físico que pueden ser atribuidos a una neoplasia, requiere la selección de procedimientos diagnósticos adecuados que permitan la localización de la lesión, evaluación de su tamaño y extensión local, regional y a distancia y la obtención de material para estudio cito e histopatológico.

Métodos para el diagnóstico y determinación del Estadio

1. Historia clínica

Permite establecer la presencia de antecedentes familiares de neoplasia, factores predisponentes, exposición a tóxicos y a los diferentes carcinógenos, evalúa el riesgo de neoplasia para cada individuo determinado, teniendo en cuenta sus características epidemiológicas como edad, sexo, área geográfica, etc. Detecta las manifestaciones del síndrome neoplásico caracterizado por anorexia, astenia, adinamia, pérdida de peso.

En la revisión por sistemas detecta las manifestaciones de la enfermedad que permitirán orientar el estudio.

2. Exploración física

Incluye el examen de la oro faringe, examen pélvico y citología del cervix, tacto rectal y rectosigmoidoscopia, examen de la piel. Permitirá detectar nódulos, masas, adenomegalias, lesiones tumorales, infiltración visceral, sospechar compromiso de estructuras óseas.

3. Estudios imagenológicos

- Radiología convencional
- Ecografía
- Tomografía axial computarizada
- Angiografía y linfangiografía
- Medicina nuclear
- Resonancia magnética nuclear
- Tomografía de emisión de positrones

Hacen evidente la lesión tumoral, evalúan su tamaño, invasión local y regional, detectan la presencia de metástasis.

4. Estudios endoscópicos

- Naso laringoscopia
- Broncoscopia
- Toracoscopia
- Mediastinoscopia
- Esófago-gastro-duodenoscopia
- Colangiografía retrógrada endoscópica

- Colonoscopia
 - Laparoscopia
 - Cisto-uretroscopia
- Permiten observar la lesión tumoral y obtener muestras de material representativo para estudio patológico.

5. Exámenes de Laboratorio

- Estudio hematológico. Fundamental en el diagnóstico de leucemias; permite sospechar invasión medular tumoral.
- Pruebas de función de órganos internos. Útil en la evaluación de la condición general del paciente.
- Marcadores tumorales
 - Antígeno carcinoembrionario: cáncer de colon y recto
 - Alfa feto proteína: hepatocarcinoma, tumores germinales
 - Gonadotropina coriónica sub-unidad Beta: coriocarcinoma
 - Antígeno prostático específico PSA: cáncer de próstata
 - CA 15-3: cáncer de seno
 - CA 125: cáncer de ovario
 - CA 19-9: cáncer de páncreas

Son sustancias producidas por el tumor y detectables en sangre, ayudan al diagnóstico y clasificación de la neoplasia, permiten evaluar la respuesta al tratamiento oncológico, y son útiles en el seguimiento de los pacientes para detectar precozmente las recidivas.

La elección de los procedimientos que se utilizan en la evaluación de los pacientes con cáncer, esta orientada por la historia natural de los diferentes tipos de neoplasias, sus patrones de diseminación y el riesgo para cada paciente determinado de acuerdo con la información obtenida de la historia clínica, la exploración física y las pruebas de laboratorio de rutina. Igualmente es indispensable conocer el rendimiento de cada uno de los procedimientos diagnósticos disponibles, con el fin de escoger el examen que nos brinde la mayor especificidad con menor riesgo y menor costo económico.

Los procedimientos de radiología invasiva que incluyen citologías por punción con aguja fina, guiadas con ecografía o tomografía axial computarizada y los procedimientos endoscópicos que permiten la toma de muestras para citología o biopsia abierta o con aguja tru-cut, permiten obtener el material que va a ser objeto de estudio anatomopatológico y citológicos, definitivo en la confirmación diagnóstica y manejo del paciente con sospecha de neoplasia.

Clasificación patológica

El estudio anatomopatológico confirma definitivamente el diagnóstico de neoplasia y permite establecer el tejido y el órgano que le da origen así como el grado de diferenciación y factores histopronósticos del mismo. El pleomorfismo de la estructura celular y nuclear, el aumento en la tasa de

mitosis, la presencia de núcleos múltiples o de gran tamaño, la desestructuración de la arquitectura tisular, la destrucción o invasión de los límites tisulares normales y la presencia de células en localizaciones inadecuadas confirman la existencia de un tumor maligno. Técnicas especiales de tinción permitirán identificar los componentes químicos que caracterizan los diferentes tipos celulares y tejidos. Estudios inmunohistoquímicos, citometría de flujo para establecer el contenido de DNA celular, estudios genéticos del cariotipo y southern blot, brindarán información adicional que ayuda al oncólogo en la toma de decisiones de acuerdo al pronóstico y sensibilidad a los métodos de tratamiento.

Determinación del estadio de la neoplasia

Una vez confirmado el diagnóstico es necesario establecer el grado de extensión de la enfermedad a nivel local, regional y a distancia, este proceso tiene una importancia crucial por varias razones:

- a. El plan terapéutico óptimo para cada paciente se diseña según su estadio.
- b. Al determinarse la presencia de metástasis precoces, el tratamiento puede incrementar las posibilidades de curación o bien retrasar la aparición de síntomas cuando la curación no es posible.
- c. El estadio aporta la información necesaria para establecer el pronóstico del paciente.
- d. Al utilizar nuevos enfoques terapéuticos, el estadio permite comparar grupos de pacientes sometidos a terapias diferentes, en los estudios de investigación clínica.

La extensión anatómica de la enfermedad se debe describir mediante una nomenclatura estandarizada conocida como sistema TNM que tiene en cuenta las características del tumor primario (T), el compromiso de los ganglios regionales (N) y las metástasis (M).

Una vez detectado el tumor, confirmada su histología, establecida su extensión y analizada la condición clínica del paciente, se cuenta con los elementos necesarios para establecer el pronóstico del caso y proponer el plan de tratamiento multidisciplinario adecuado para el mismo, así como la intención de dicho plan de tratamiento, sea curativo o paliativo.

Lecturas recomendadas

- **Holland JF, Frei E III.** Cancer Medicine. Lea and Febiger. Philadelphia, 1998
- **Mario V. Florentino** Diagnostic Approach to Clinical Oncology . P Nuova Libreria S. p. A., Padova, 1999
- **Skarin AT and coll.** Atlas of diagnostic Oncology. Mosby - Wolfe, London. 1996
- **Vicent T Devita, Samuel Hellman, Steven A Rosemberg.** Editor Cancer Principles & Practice Of Oncology. 6th edition LIPPINCOT WILLIAMS & WILKINS, Philadelphia PA 2001, Pags 2537 - 2560