

IMPACTO DE LOS OPIOIDES VS NO OPIOIDES EN DOLOR ONCOLÓGICO EN URGENCIAS DE LA FSFB

Claudia Paola Martínez Rebolledo¹

El éxito del manejo del dolor en el paciente con cáncer depende de la habilidad del profesional de la salud de reconocer el problema inicial, identificar y evaluar los síndromes dolorosos y en formular un adecuado plan de manejo aceptado por el paciente y por sus familiares. La formulación de una adecuada estrategia terapéutica, requiere de una minuciosa evaluación del paciente y de su queja, lo cual debiera ser complementado con intervenciones psicosociales, cuidados de enfermería, estrategias de manejo alternativas y apoyo familiar durante la enfermedad. **Objetivo:** Comparar la eficacia del tratamiento analgésico inicial con opioides vs no opioides en el manejo del dolor oncológico en el servicio de urgencias de la FSFB en el período comprendido entre Agosto de 2008 y Agosto de 2009. **Metodología:** Es un estudio de cohorte prospectivo. **Resultados:** Mas del 50 % de los pacientes presentaron un tiempo de 120 minutos con un IC 95%(93, 133) en presentar un estado analgésico óptimo (VAS menor de 4). Se evidenció una diferencia significativa en la disminución del dolor en los pacientes oncológicos que fueron manejados con medicamentos tipo Opiode Vs No Opiode en el servicio de Urgencias.

Palabras Claves: Dolor oncológico, opioide, VAS, AINES, terapia adyuvante

¹ Residente Cuarto año Medicina de Emergencias, Colegio Mayor Universidad del Rosario.

Introducción

Con el incremento de la incidencia del cáncer en la población mundial en general (1)(9), las urgencias oncológicas día a día son más comunes en nuestros hospitales, siendo el dolor por cáncer uno de los primeros motivos de consulta en el servicio de urgencias; éste no solo se

presenta por la patología de base persé, sino también por el manejo invasivo que muchas veces requieren los pacientes oncológicos o por los métodos diagnósticos complejos que son necesarios en muchas ocasiones en este tipo de pacientes. Un adecuado enfoque

diagnóstico del tipo de dolor y un manejo apropiado en el servicio de urgencias del mismo, producirá una mejoría notable en la calidad de vida de estos pacientes (2). Es importante tener ésta complicación presente, para poder realizar todas las maniobras analgésicas necesarias y de esa manera mejorar el dolor y la morbilidad de los pacientes oncológicos que ingresen al servicio de urgencias por dolor.

Es claro, que en Colombia existe muy poca información epidemiológica relacionada con el dolor como urgencia oncológica, en Estados Unidos aunque la incidencia exacta se desconoce, se estima que ocurren 550.000 muertes por año secundarias de alguna complicación de la enfermedad oncológica de base (3), y que 10% de éstos pacientes no recibieron manejo adecuado del dolor. La gran mayoría de los pacientes que tienen dolor por cáncer ingresan por el servicio de urgencias, de aquí la importancia de conocer todo lo relacionado con esta complicación oncológica.

Según la literatura, en el momento del diagnóstico del cáncer la tercera parte de los pacientes experimentó dolor de leve a moderado, y cuando se diagnostica y se conocen estadios avanzados de la misma,

hasta el 70% de los pacientes presentan dolor severo(4).

La mayoría de los pacientes oncológicos que experimentan dolor, responden adecuadamente al tratamiento analgésico propuesto por la Organización Mundial de la Salud (Fig 1). Muchos profesionales de la medicina tienen aún conceptos errados frente a la utilización de opioides, lo que hace que las herramientas terapéuticas no sean utilizadas adecuadamente y los pacientes reciban mala praxis(5).

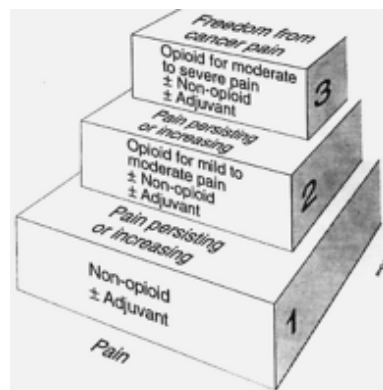


Fig 1. WHO:1994

Esta escala es un efectivo y sencillo método para controlar el dolor en el paciente oncológico, y la proporción de curación de los pacientes a quien se le aplica esta escala varía del 75% al 90%, siendo esto una forma económica de lograr el control del dolor en el paciente oncológico(6).

La mayoría de las veces la severidad del dolor va a ser evaluada mediante la escala verbal análoga (VAS), la cual permitirá iniciar el manejo adecuado de estos paciente. Estudios realizados han demostrado (5) que aquellos pacientes que manifiesten dolor leve: VAS 1-3, responden muy bien a terapia analgésica con AINES vía oral (escalón 1 de la escalera de la OMS) (18), que aquellos que califiquen el dolor como moderado: VAS 4-7, requerirán terapia endovenosa con opioides y titulaciones de acuerdo el caso(escalón 2) y, aquellos que presenten dolor severo: VAS > 7, requerirán terapia endovenosa con opiodes, tratamiento adyuvante (escalón 3) y casi el 2% de estos pacientes necesitarán terapia invasiva como analgesia intratecal para el control del mismo (7).

Existen ciertos principios para la aplicación de la escala analgésica y obtener el control adecuado del dolor en estos pacientes, estos principios se fundamentan en:

- Seleccionar el analgésico adecuado.
- Prescribir las dosis apropiadas
- Administrar la droga por la ruta apropiada

- Ordenar el intervalo correcto para la aplicación de cada dosis
- Prescribir dosis de rescate
- Titular la dosis
- Prevenir y manejar los efectos adversos

Estos principios bien aplicados se traducirán en disminución de la morbimortalidad de los pacientes oncológicos, acortamiento de la estancia hospitalaria y disminución de costos.

Un aspecto importante a considerar en la utilización de la escalera analgésica, es el problema relacionado directamente con los profesionales de la salud en el uso de derivados del opio, por los falsos conceptos de dependencia, tolerancia y depresión respiratoria. Un estudio realizado en 2000 profesionales de la salud como observadores del manejo de dolor oncológico, aportó que los efectos secundarios evidenciados fueron muy pocos, que la inadecuada analgesia prescrita en estos pacientes no resolvió el dolor y que existe una extensa “opioidefobia” en gran parte de los profesionales de la salud(8); lo que ha incrementado el uso de técnicas alternativas para el manejo del dolor severo (12)(14).

A nivel mundial se ha comprobado que existen barreras para que el dolor oncológico no sea adecuadamente tratado como son la inadecuada evaluación del dolor por parte del profesional de la salud, el desconocimiento de sustancias adyuvantes y aquella relacionada directamente con el paciente como el rechazo a recibir información sobre el dolor o rechazo a recibir analgesia para el control del mismo, lo que hace que la adherencia al manejo analgésico no sea buena(13).

La Fundación Santa fe de Bogotá, es una institución de cuarto nivel de complejidad que cuenta con una clínica oncológica en sus instalaciones. Al departamento de urgencias, ingresa un volumen alto de pacientes con urgencias oncológicas, siendo el dolor una de la más importantes. Es importante conocer las variantes epidemiológicas de ésta complicación, el enfoque diagnóstico empleado y el manejo del mismo, lo cuál llevará a concientizar al personal de urgencias sobre esta patología y mejorar la atención inicial y el manejo del paciente oncológico que consulta por dolor.

Metodología

Pacientes

Estudio de cohorte prospectivo, comprendido entre agosto de 2008 y agosto del 2009 de pacientes mayores de 18 años de edad, con cáncer ya diagnosticado, que ingresaron al servicio de urgencias por dolor como complicación de su patología.

Se excluyeron aquellos pacientes que cumplieron con el criterio de inclusión pero que necesitaron reanimación inmediata, mujeres embarazadas, pacientes que no aceptaron hacer parte del estudio por negación a la patología y pacientes que se negaron a recibir algún tratamiento.

Para estos pacientes, se determina un muestreo no probabilístico retrospectivo en el período de tiempo mencionado anteriormente.

Materiales y métodos

Los datos de los pacientes que ingresaron en el estudio fueron identificados por la enfermera del Triage, quien ya había recibido una capacitación para identificar a los pacientes oncológicos que ingresaran por dolor secundario a su enfermedad.

Se diseñó un instrumento de recolección para elaborar la base de datos, la cual se obtuvo desplegando la historia clínica digital que contiene la siguiente información: fecha y hora de la valoración médica, especialista que realiza la consulta, impresiones diagnósticas y tratamientos utilizados, solicitud de paraclínicos, solicitud de interconsulta y traslado de pacientes o alta del servicio. Ya que toda la institución se encuentra sistematizada, se requiere una orden digitada en el sistema por el médico tratante, para permitir al departamento de farmacia el despacho de la medicación.

El Comité de Ética para la Investigación de la FSFB aprobó para un estudio avalado por las diferentes sociedades científicas del país, la extracción de datos de las historias clínicas, asegurándose la reserva de toda la información que se obtuvo de las mismas, creándose una base de datos que fué la utilizada en esta ocasión, y durante este estudio no se realizó ningún tipo de intervención. No se contó con ningún tipo de financiación ni apoyo por parte de casas farmacéuticas.

Plan de análisis estadístico

Se realizó un análisis de tipo descriptivo para las variables independientes de carácter ordinal obteniendo medidas de tendencia central, medianas y sus correspondientes desviaciones estándar.

Daniel B. Carr, et al (16) en una revisión sistemática mencionan que las variables: Identificación adecuada del dolor, evaluación óptima del mismo, manejo utilizado para el alivio del síntoma, utilización de terapia adyuvante adecuada y manejo oportuno de la depresión y fatiga ocasionado por el dolor o por la enfermedad de base, podrían estar asociadas a la disminución del estado de algesia en pacientes oncológicos tratados en servicios de urgencias y hospitalización. Teniendo en cuenta los criterios de inclusión de nuestra población estudio se pudieron determinar las variables.

Se categorizaron estas variables según su naturaleza: cualitativas (tipo de analgésico elegido, efectos secundarios del manejo realizado, grado de especialización del profesional de la salud encargado de la atención del paciente, origen del tumor, uso de medicamentos adyuvantes, intervención de clínica de dolor) y cuantitativas (edad, tiempo en

obtener una escala de VAS <4) a las cuales se realizaron análisis de tablas de frecuencia (tabla 1).

No se eligió la variable cualitativa de depresión y fatiga como consecuencia del síntoma o de la enfermedad, debido al poco conocimiento por el personal de salud en general, de las escalas de medición multidimensional del dolor oncológico (17), como consecuencia de esto no se documenta en las historias clínicas el impacto emocional que este síntoma produce.

A la variable cuantitativa: edad, se les aplicó el test de Kolmogorov – Smirnov, con el fin de conocer la normalidad.

Para cada grupo (Tipo de Analgesia), se les aplicó pruebas no paramétricas Test de Mc Nemar asintótico o exacto mediante la distribución binomial.

La segunda parte del análisis consistió en: identificar entre los grupos con diagnóstico de dolor, los tiempos de analgesia VAS <4 (media) con el uso de medicamentos analgésicos tipo Opiode vs No Opiode (AINES: diclofenaco, acetaminofén, Antiespasmódico: butil bromuro de hioscina y Antihistamínico-Anti H2: Ranitidina), a los cuales se

aplicaron pruebas no paramétricas Mann Whitney y Wilcoxon con el fin de conocer la diferencia de mediana en los grupos evaluados.

Las variables de características nominales dicotómicas se sometieron a prueba de chi cuadrado, tablas de contingencia, razón de verosimilitud, IC 95 %.

Se tomó como valor de significancia 0,05.

Resultados

Se revisaron 138 historias clínicas de pacientes que ingresaron al servicio de Urgencias de la FSFB entre agosto de 2008 y agosto de 2009, con diagnóstico de dolor oncológico, de los cuales 40 cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en el estudio.

La población objeto de estudio consideró los pacientes que cumplían con criterios de inclusión, de los cuales el mayor porcentaje correspondió al sexo femenino (mujeres 60% vs 40% hombres). Mas del 50 % de los pacientes evaluados presentaron una edad de 56 +/- 15.33.

Los pacientes estudiados (N=40), durante su evaluación en el servicio de urgencias fueron abordados inicialmente en un

40% (16) por especialistas de Medicina de Emergencias, en un 55% (22) por médicos generales y en un 5 % (2) por médicos familiares.

De la población oncológica analizada se estableció su manejo con medicamento analgésico tipo opioide en un 55% y en un 45 % medicamento analgésico de tipo no Opiode.

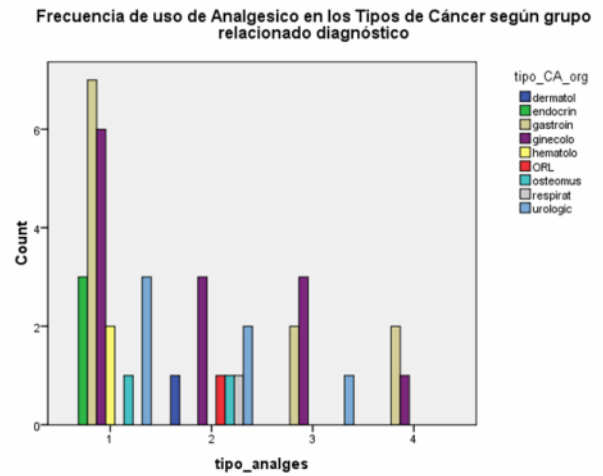
Tabla 1. Caracterización de la población oncológica que ingreso al servicio de urgencias. 2008-2009

N= 40			p
Edad (mediana)	56	DS+/- 15.33	0.632
Genero (%)			0.172*
Femenino	60(24)		
Masculino	40(16)		
Tipo de Analgesico (%)			0.065
Opioide	55(22)		
No opioide:	45(18)		
Tipo de Cáncer por Grupo relacionado Diagnóstico (%)			0.054*
Ginecológicos	32.5(13)		
Gastrointestinales	27.5(11)		
Urológicos	15(6)		
Osteomusculares	7.5(3)		
Endocrinológicos	7.5(3)		
Hematológicos	5(2)		
Dermatológicos	5(2)		
Respiratorios	2.5(1)		
Organos de los sentidos	2.5(1)		
Tipo de Motivo de Consulta(%)			0.069*
Dolor Abdominal	57.5(23)		
Dolor oseó	10(4)		
Dolor Muscular	20(8)		
Dolor Pelvico	5(2)		
Dolor Rectal	5(2)		
Dolor neurologico	2.5(1)		
VAS Ingreso (mediana)	9		0.033

*nivel de significancia: $p < 0.05$ **prueba de chi cuadrado: $p < 0,05$

El tipo de Cáncer que con mayor frecuencia requirió medicamentos tipo Opioides fueron los pacientes con patologías gastrointestinales (Ca gástrico, Ca de colon, Ca de recto, Ca de unión

esófago-gástrica), seguido de los pacientes con patologías de base ginecológicas (Ca de mama, Ca de endometrio, Ca de ovario) y endocrinológicas (Ca de suprarrenales, Ca de páncreas). (Gráfico 1)



Según el motivo de consulta por el cual ingresaron al servicio de urgencias los pacientes oncológicos del estudio, el dolor tipo abdominal, se estableció como el motivo de mayor prevalencia, seguido del dolor osteomuscular. Se resalta que el dolor tipo neuropático tuvo una presentación baja en los pacientes estudiados.

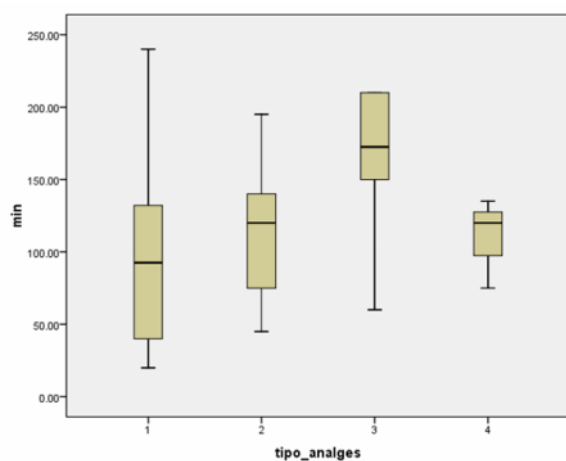
Más del 50 % de los pacientes presentaron un tiempo de 120 min con un IC 95%(93, 133) en presentar un estado analgésico óptimo (VAS menor de 4). Se evidenció una diferencia significativa en

la disminución del Dolor en los pacientes oncológicos que fueron manejados con medicamentos tipo Opioide Vs No Opioide en el servicio de Urgencias (Tabla 2, Gráfica 2).

Tabla 2

Tiempo Promedio* en lograr VAS <4 en servicio de Urgencias en pacientes (min)Según Tipo de analgesia	
Opioide	92.5 IC 95% (70, 130)
No Opioide:	
AINES	120 IC 95% (73, 154)
ANTIESPASMÓDICO	172 IC 95% (104,220)
ANTIISTAMÍNICO	120 IC 95 % (32,187)

*La tendencia fue medida por mediana



Gráfica 2. Nótese que el control del dolor con el manejo opioide estuvo por debajo de los 100 minutos.

Con respecto a la presencia de efectos secundarios, no existió diferencia significativa en presentar aparición de los mismos en pacientes manejados con medicamentos analgésicos tipo opioide vs no opioide (p 0.871).

El uso de medicamentos adyuvantes presenta una diferencia significativa (p 0.025) en los pacientes a los cuales se les inició un manejo para el dolor con medicamentos tipo opioide vs no opioide.

Un 25 % de los pacientes oncológicos tratado con un medicamento tipo opioide, requirieron la intervención del grupo de clínica del dolor. Se resalta que no existe una diferencia estadísticamente significativa en asociar el uso algún tipo de analgésico y requerir manejo por clínica del dolor en la población estudiada.

Discusión

El dolor, conocido como aquella experiencia no agradable ocasionada por un daño potencial de tejido, es uno de los principales motivos de consulta en el servicio de urgencias de los pacientes con cáncer, del buen manejo que se le dé a esta complicación dependerán los resultados obtenidos en estos pacientes, lo cual se reflejará en el acortamiento de la estancia hospitalaria y por consiguiente de costos.

El temor de los profesionales de la salud para utilizar adecuadamente la escala analgésica propuesta en el año de 1995

por la Organización mundial de la salud, después que Zech DF y cols, realizaron un estudio prospectivo en donde evidenciaron que más del 90% de los pacientes que se ajustara su manejo analgésico a la escala, tendrían una evolución favorable (7); se respalda en el falso concepto que muchos tienen de dependencia a opioides y en el incremento de efectos adversos, lo cual en la población estudiada fueron muy pocos, y no existió diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, lo cual se correlaciona con lo escrito por Mercadante y Ferrera (21) y como lo dice Hagen. NA en su artículo: “*La presencia de efectos adversos no debe limitar la adecuada analgesia*” (10), debido a que estos se podrán tratar, y además aliviaremos la queja principal de nuestro paciente.

Esta opioidefobia, se refleja en el inadecuado manejo que se está realizando en el servicio de urgencias para abordar el dolor en el paciente oncológico; en los pacientes estudiados todos presentaron al ingreso un VAS mayor de 8, lo que traduciría iniciar terapia con medicamentos tipo opioide, sin embargo 45% de ellos no fueron tratados según la escala de la OMS, por lo que el tiempo

que necesitaron en obtener un adecuado control del dolor ($VAS < 4$) fué mayor que quienes sí fueron tratados de acuerdo a las recomendaciones de la OMS, lo que hace que los pacientes se encuentren en un porcentaje importante de pacientes subtratados, como lo describe Jacobsen R y Moldrup C en la literatura(20).

La titulación adecuada de opioides en el servicio de urgencias, permitirá según Mercadante y Cols, el inicio de terapia con opioides oral, desde su estancia en urgencias, lo que disminuye las horas de estancia en el servicio, los días de hospitalización y la mejor aceptación por parte del paciente del manejo en casa con opioides (11)(22).

Aunque el uso de la terapia adyuvante en los pacientes que fueron manejados con opioides fue mayor, con una diferencia estadísticamente significativa, no se hizo el adecuado uso de los mismos en los pacientes tratados con AINES, como lo recomienda Lussier y Huskey en el 2004 (23).

Aunque ya existen médicos especialistas en medicina de emergencias en el departamento de urgencias de la FSFB, la mayoría de estos pacientes con dolor oncológico, fueron valorados por médicos

generales, lo que podría explicar el alto porcentaje de uso de medicamentos no opioides para el control del síntoma. No se encontró en la literatura estudios que compararan el manejo del dolor oncológico según grado de especialidad.

En la revisión sistemática, elaborada por Daniel Carr y Leonidas Gouras en el año 2004(16), no existió diferencia significativa en la eficacia de manejo de dolor oncológico con AINES y opioides, probablemente porque existe una guía de cuándo usar cada medicamento, el estudio sí muestra mayor eficacia para obtener un adecuado control del dolor oncológico en menor tiempo, en aquellos pacientes que ingresan al servicio de urgencias y son manejados con opioides. Considero que los resultados de este estudio, limitado por varias cosas entre ellas tipo de dolor con el que ingresa el paciente y el tamaño de la muestra, puede ser de utilidad para unificar manejos en el servicio de urgencias de la FSFB, en los pacientes que ingresan con este motivo de consulta, lo que serviría en un futuro para realizar más estudios.

En Colombia no se encontraron estudios similares, con el fin de comparar estadísticas con el actual estudio, por lo

que considero que el dolor oncológico es una complicación importante de una patología cada vez más frecuente, subregistrada en nuestro país.

Conclusiones

Se debe realizar un estudio comparativo donde se muestre la utilidad entre dos diferentes medicamentos en el servicio de urgencias, con el fin de conocer y establecer vía de aplicación, tiempo de titulación, tiempo de respuesta y efectos adversos presentados.

Además realizar un estudio dirigido solamente a un tipo específico de dolor, y de cáncer con el fin de determinar terapias según el estadio del mismo.

Otra idea que surge en este estudio es establecer el porcentaje de efectividad de los medicamentos utilizados para el manejo del dolor oncológico, lo que implicaría una forma de evaluación inicial de dolor diferente.

Agradecimientos

A Luisa Fernanda Gutiérrez Ramírez, Jefe de enfermería del Departamento de Urgencias de la FSFB, por su valiosa colaboración en la selección de los pacientes y a todas aquellas personas que

de una u otra colaboraron en la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Malcolm L. Brigden, MD, *Hematologic and oncologic emergencies*, 2001. Mar;109(3): 143-6, 151-4, 157-8.
2. Thorvardur, *Oncologic emergencies: Diagnosis and treatment*, *Mayo Clinic Proc*, June 2006. 81(6):835-848
3. Rasim Gucalp, Janice Dutcher, *Harrison's Internal Medicine*, Part 5, *Oncology and Hematology*, Section 1. *Neoplastic Disorders*, Chapter 88 *Oncology emergencies*.
4. Pain medicine vol 3, num 1. 2002, *Cancer pain education for medical student*
5. Sloan, Donnelly, Schwartz. *Cancer pain assessment and management by house-staff*, *Pain* 1996, 67:475-81.
6. Agency for Health Care Policy and Research. *Management of cancer pain. A Clinical Practice Guideline*. AHCPR, 1994
7. Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. *Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study*. *Pain* 1995;63:65–76.
8. Billings JA. *Recent advances: Palliative care*, *BMJ* 2000;321:555-8.
9. Paul L. DeSandre, DO, Tammie E. Quest, MD. *Management of cancer-related pain*. *Emerg Med Clin N Am* 27 (2009) 179–194.
10. Hagen NA, Elwood T, Ernst S. “*Cancer pain emergencies: a protocol for management*”. *J Pain Symptom Manage* 1997;14(1):45–50.
11. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. “*Rapid titration with intravenous morphine for severe cancer pain and immediate oral conversion*”. *Cancer* 2002;95(1): 203–8.
12. Wilson Tay, Kok-Yuen Ho. *The Role of Interventional Therapies in Cancer Pain Management*. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:989-97
13. Ramunė Jacobsen, Zita Liubarskienė, Claus M. Idrup,

- Lona Christrup, Per Sjögren, Jurgita Samsanavièienė. *Barriers to cancer pain management: a review of empirical research*. Medicina (Kaunas) 2009; 45(6).
14. Oscar A. de Leon-Casasola *Interventional Procedures for Cancer Pain Management: When Are They Indicated?.* CANCER INVESTIGATION Vol. 22, No. 4, pp. 630–642, 2004.
 15. Giovanni Apolone, MD; Simone Mangano, Eng, et al; *A Multidisciplinary Project to Improve the Quality of Cancer Pain Management in Italy.* J Ambulatory Care Manage Vol. 29, No. 4, pp. 332–341.
 16. Daniel B. Carr, Leonidas C. Goudas, Ethan M. Balk, Rina Bloch, John P. A. Ioannidis, Joseph Lau; *Evidence Report on the Treatment of Pain in Cancer Patients.* J Natl Cancer Inst Monogr 2004;32:23–31.
 17. Francois Boureau, y cols. *Elementos para la evaluación del dolor en el paciente con cáncer.* MEDUNAB, vol. 4 Número 10 abril 2001.
 18. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. *NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain.* Cochrane Database Syst Rev. 2005(1): CD005180.
 19. Joseph Pergolizzi, MD1; Rainer H Böger, MD2; Keith Budd, MD3, et al. *Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone).* Pain Practice, Volume 8, Issue 4, 2008 287–313.
 20. Jacobsen R, Møldrup C, Christrup L, Sjögren P. *Patient-related barriers to cancer pain management: a systematic exploratory review.* Sc J Caring Sci 2009;23(1):190-208.
 21. Sebastiano Mercadante, MD, Patrizia Ferrera, MD, Patrizia Villari, MD, and Alessandra Casuccio, BS. *Opioid Escalation in Patients with Cancer Pain: The*

- Effect of Age. J Pain Symptom Manage* 2006;32:413-419.
22. Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J, et al. *Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4):CD003868.
23. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. *Adjuvant analgesics in cancer pain management. Oncologist.* 2004;9(5):571–591.
24. D. Schrijvers. *Pain control in cancer: recent findings and trends. Annals of Oncology* 18 (Supplement 9): ix37–ix42, 2007