

2 生命予後

▶ 臨床疑問 10

輸液は消化管閉塞のある終末期がん患者の生命予後を延長するか？
輸液の減量は体液貯留症状のあるがん性腹膜炎患者の生命予後を短縮するか？

関連する臨床疑問

- (1) がん性腹膜炎による消化管閉塞のために経口的に水分摂取ができない終末期がん患者において、performance status が1～2で体液貯留症状がない場合、輸液量を1,000 mL/日以上にすることは、1,000 mL/日未満とすることに比べて、生命予後を延長するか？
- (2) がん性腹膜炎による消化管閉塞のために経口的に水分摂取ができない終末期がん患者において、performance status が3～4で腹水や浮腫などの体液貯留症状がある場合、輸液量を1,000 mL/日未満にすることは、1,000 mL/日以上とすることに比べて、生命予後を短縮するか？

推奨 10-1

生命予後が1カ月程度と考えられる、がん性腹膜炎による消化管閉塞のために経口的に水分摂取ができない終末期がん患者に対して、performance status が1～2で体液貯留症状がない場合、生命予後の延長を目的として、1,000～1,500 mL/日（200～1,200 kcal/日；窒素0～7.2 g/日・アミノ酸0～45 g/日）の維持輸液（中・高カロリー輸液）を行うことを考慮する。

2C（弱い推奨，とても低いエビデンスレベル）

推奨 10-2

生命予後が1カ月程度と考えられる、がん性腹膜炎による消化管閉塞のために経口的に水分摂取ができない終末期がん患者に対して、performance status が3～4で腹水や浮腫などの体液貯留症状がある場合、生命予後の延長を目的として、500～1,000 mL/日（100～400 kcal/日；窒素0～4.8 g/日・アミノ酸0～30 g/日）の維持輸液（中カロリー輸液）を行うことを推奨する。

1C（強い推奨，とても低いエビデンスレベル）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、抗がん治療を受けていない、消化管閉塞

を来した終末期がん患者を対象に生命予後を primary end-point として輸液療法の効果を評価した介入研究はない。しかし、複数の症例報告¹⁻³⁾や観察研究⁴⁻¹⁴⁾において、輸液療法が生命予後の延長と QOL の維持に有用な場合があることが示されている。これらの観察研究では、対象患者の生命予後の中央値は 30～150 日⁴⁻¹⁴⁾であり、高カロリー輸液 (1,300～2,000 kcal/日^{5,7,10,13,14)}の適応基準として、予測される生命予後が「2 週～3 カ月」⁴⁾、「2～3 カ月」¹¹⁾、「3 カ月以上」^{10,14)}、「1 年以上」¹²⁾、あるいは、「Karnofsky performance status が 40～60 以上」^{10,13,14)}としている。

例えば、Pasanisi ら⁹⁾による、消化管閉塞患者を対象として死亡数日前まで高カロリー輸液を施行し、生存期間が 3 カ月以上と 3 カ月未満に分けて属性を比較した前向き観察研究では、3 カ月以上生存群で、年齢が若く、アルブミン、ヘモグロビン、コレステロールが高かった。多変量解析ではアルブミンと Karnofsky performance status 60 以上が独立した予後因子だった。

Bozzetti ら¹³⁾による、治癒不能の消化管閉塞患者を主たる対象として在宅経静脈栄養が QOL と生存期間に与える効果をみた前向き観察研究では、対象患者の平均生存期間は 4 カ月であり、死亡の 2～3 カ月前まで QOL の改善・維持効果が認められた。また、高カロリー輸液開始時の患者の Karnofsky performance status が 50 以上であるときは有意に生存期間が長いことが示唆された。

以上の報告からは、生命予後が 2～3 カ月以上期待できる、Karnofsky performance status が 40 以上、performance status が 0～2 の患者では、高カロリー輸液が有用な場合があることが示唆される。しかし、上記の研究は、生命予後が 1 カ月の患者のみに対象を限定したものでない。

また、Morita ら¹⁵⁾による前向き観察研究では、1,000 mL/日以上以上の輸液を行った群は 1,000 mL/日未満の群に比べて、脱水症状を示唆するスコアは低いが、浮腫、胸水、腹水、気道分泌などの体液貯留症状を増悪する可能性があるとしている。一般的に終末期がん患者に高カロリー輸液を施行する場合、血糖や電解質などをモニタリングし、高血糖や電解質異常が生じた場合には、高カロリー輸液の適応ではないと判断するべきである。

* *

以上の結果から総合的に判断して、消化管閉塞のある終末期がん患者に対する輸液療法が生命予後を延長するか否かについての明確な根拠はないが、次のことが示唆される。

Performance status の低下や体液貯留症状を認めない患者では、①輸液を行わないことや同量の維持輸液と比較して、1,500 mL/日 (1,000 kcal/日、窒素 5 g/日) 程度あるいは患者の活動量に見合った高カロリー輸液を行うことは生命予後を延長する可能性がある。また、②輸液を行わない場合と比較して、維持輸液は脱水を改善することにより生命予後を延長する可能性がある。

したがって、本ガイドラインでは、生命予後の延長を目的とする場合、1,000～1,500 mL/日の維持輸液 (中・高カロリー輸液) を行うことを推奨レベル 2C とする。

一方、performance status の低下や体液貯留症状を来している患者では、高カロリー輸液が生命予後の延長に寄与する可能性は低いが、輸液を行うことは、輸液を行わないことに比較して、脱水の改善を通じて生命予後を延長する可能性がある。

したがって、本ガイドラインでは、生命予後の延長を目的とする場合、500～1,000

mL/日の維持輸液（中カロリー輸液）を行うことを推奨レベル 1C とする。

既存のガイドラインとの整合性

既存のガイドラインに、消化管閉塞のある終末期がん患者における、輸液と生命予後の関係に関する記載はなかった。

ASPEN (2001) では、注意深く対象を吟味した場合には、在宅経静脈栄養 (HPN) は生命予後と QOL を向上させる。適応は、1) セルフケアが可能、2) 予測される生命予後が 40～60 日以上、3) 社会的・経済的資源がある、4) 低侵襲な他の内科的治療が無効としている。

NCPC (1994) では、エビデンスは限られているが、死期が迫っている患者では、輸液療法は生命予後の延長にも苦痛緩和にも貢献しないとしている。

EAPC (1996) では、人工的水分・栄養補給についての望ましい意思決定過程として 3つのステップを提案し、1) 意思決定に必要な 8 領域の評価を行う (①全身状態、②苦痛、③予測される生命予後、④脱水・体液過剰、栄養状態、⑤栄養摂取量、⑥心理状態、⑦消化管の状態・投与経路、⑧治療に必要な社会的資源)、2) QOL・生命予後・脱水状態の改善など治療目標を明確にしたうえで、想定される利益と不利益を総合的に判断して治療を決める、そして、3) 一定の期間をおいて定期的に治療効果を評価するとしている。

FNCLCC (2003) では、人工的营养補給・経静脈栄養は、生命予後が 3 カ月以下であると考えられる患者、あるいは、Karnofsky performance status が 50 以下・performance status が 3 以上の患者に対しては、妥当ではないとしている。

ESPEN (2006, 2009) では、低栄養は、QOL と ADL を低下し、がん治療の副作用増加や反応性低下を生じ、生存率を短縮する。ただし、因果関係は必ずしも確立されていない。経静脈栄養の適応は、経腸栄養が使えない、2～3 カ月以上の生存期間、performance status あるいは QOL 改善が期待できる、患者が希望する場合に限るとしている。

ASPEN (2009) では、注意深く対象を吟味した場合には、HPN は生命予後と QOL を向上させる。適応は、1) セルフケアが可能、2) 予測される生命予後が 40～60 日以上、3) 社会的・経済的資源がある、4) 低侵襲な他の内科的治療（薬物療法、経腸栄養）が無効なときとしている。体重減少と摂食量が減少した終末期がん患者への夜間 HPN は、エネルギーバランス、生存率、最大運動能力改善に有効性を示し、消化器症状を抑制する効果より生存率、QOL の改善に有効性を示すとしている。

(木澤義之)

【文 献】

- 1) Moley JF, August D, Norton JA, et al. Home parenteral nutrition for patients with advanced intraperitoneal cancers and gastrointestinal dysfunction. J Surg Oncol 1986 ; 33 : 186-9
- 2) Chapman C, Bosscher J, Remmenga S, et al. A technique for managing terminally ill ovarian carcinoma patients. Gynecol Oncol 1991 ; 41 : 88-91
- 3) Philip J, Depczynski B. The role of total parenteral nutrition for patients with irreversible bowel obstruction secondary to gynecological malignancy. J Pain Symptom Manage 1997 ; 13 : 104-11
- 4) Gemlo B, Rayner AA, Lewis B, et al. Home support of patients with end-stage malignant

- bowel obstruction using hydration and venting gastrostomy. *Am J Surg* 1986 ; 152 : 100-4
- 5) August DA, Thorn D, Fisher RL, et al. Home parenteral nutrition for patients with inoperable malignant bowel obstruction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991 ; 15 : 323-7
- 6) King LA, Carson LF, Konstantinides N, et al. Outcome assessment of home parenteral nutrition in patients with gynecologic malignancies: what have we learned in a decade of experience? *Gynecol Oncol* 1993 ; 51 : 377-82
- 7) Mercadante S. Parenteral nutrition at home in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995 ; 10 : 476-80
- 8) Pironi L, Ruggeri E, Tanneberger S, et al. Home artificial nutrition in advanced cancer. *J R Soc Med* 1997 ; 90 : 597-603
- 9) Pasanisi F, Orban A, Scalfi L, et al. Predictors of survival in terminal-cancer patients with irreversible bowel obstruction receiving home parenteral nutrition. *Nutrition* 2001 ; 17 : 581-4
- 10) Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E, et al. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002 ; 21 : 281-8
- 11) Duerksen DR, Ting E, Thomson P, et al. Is there a role for TPN in terminally ill patients with bowel obstruction? *Nutrition* 2004 ; 20 : 760-3
- 12) Hoda D, Jatoi A, Burnes J, et al. Should patients with advanced, incurable cancers ever be sent home with total parenteral nutrition? A Single institution's 20-year experience. *Cancer* 2005 ; 103 : 863-8
- 13) Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E, et al. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002 ; 21 : 281-8
- 14) Cozzaglio L, Balzola F, Cosentino F, et al. Outcome of cancer patients receiving home parenteral nutrition. Italian Society of Parenteral and Enteral Nutrition (S. I. N. P. E.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997 ; 21 : 339-42
- 15) Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, et al. Association between hydration volume and symptoms interminally ill cancer patients with abdominal malignancies. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 640-7

▶ 臨床疑問 11

輸液はがん悪液質を認める患者の生命予後を延長するか？

関連する臨床疑問

- (1) 生命予後が1カ月程度と考えられる、経口的に水分摂取は可能だが、がん悪液質による食思不振のため栄養摂取が低下している消化管閉塞症状のない終末期がん患者において、輸液を行うことは生命予後を延長するか？
- (2) 生命予後が1～2週間と考えられる、経口的な水分摂取が著しく減少している消化管閉塞症状のない終末期がん患者において、輸液を行うことは生命予後を延長するか？

推奨 11-1

生命予後が1カ月程度と考えられる、経口的に水分摂取は可能だが、がん悪液質による食思不振のため栄養摂取が低下している消化管閉塞症状のない終末期がん患者に対して、生命予後の延長を目的とした輸液を行わないことを推奨する。

1B (強い推奨, 低いエビデンスレベル)

推奨 11-2

生命予後が1～2週間と考えられる、経口的な水分摂取が著しく減少している消化管閉塞症状のない終末期がん患者に対して、生命予後の延長を目的とした輸液を行わないことを推奨する。

1B (強い推奨, 低いエビデンスレベル)

解説

EPCRC (2011) では、がん悪液質とは、従来の栄養サポートで改善することは困難で、進行性の機能障害をもたらし、(脂肪組織の減少の有無にかかわらず) 著しい筋組織の減少を特徴とする複合的な代謝障害症候群である。病態生理学的には、経口摂取の減少と代謝異常による負の蛋白、エネルギーバランスを特徴とする、と定義されている。

本臨床疑問に関する臨床研究としては、悪液質の有無により生命予後の延長を primary end-point として評価した研究はない。

終末期がん患者を対象とした在宅経静脈栄養に関する研究¹⁻⁵⁾では、高カロリー輸液の利益を得ている病態の多くは消化管閉塞を伴っており、患者に対する輸液の効果はごく限られていることが推測される。また、これらの研究は、いずれも生命予後が1カ月程度の患者のみに対象を限定されず、対照群と比較して生命予後を検討したものではない。

一方で、消化管閉塞症状のないがん患者では、摂取量はともかく、終末期まで経口摂取が可能なが多い。栄養補給にあたっては、摂取量が少量であっても経静脈栄養より経口的な栄養管理が推奨される。むしろ経口摂取量を改善させるためのケアを中心とした経口摂取の工夫が試みられるべきである^{6,7)}。したがって、経口的に水分摂取が可能な悪液質を伴う終末期がん患者に対し、生命予後を延長することを目的とした輸液は推奨されない。

Morita ら⁸⁾による前向き観察研究では、死亡前3週間に1,000 mL/日以上輸液を行ったほうが行わなかった場合よりも、理学的脱水所見の増悪が少ないが、体液貯留症状を増悪する可能性があるとしている。したがって、生命予後が1~2週間で水分摂取がほとんどできなくなった消化管閉塞症状のない終末期がん患者を対象として、輸液が生命予後に与える影響を明らかにした研究やレポートはないが、輸液による症状の増悪ならびに代謝異常を来す可能性を考慮すると、輸液を行わないことが推奨される。

＊ ＊

以上の結果から、生命予後が1カ月程度と考えられる、経口的に水分摂取は可能だが、がん悪液質による食欲不振のため栄養摂取が低下している消化管閉塞症状のない終末期がん患者に対しては、経口摂取量を改善させるためのケアを中心とした経口摂取の工夫を試み、生命予後の延長を目的に輸液を行うことは推奨されない。生命予後が1~2週間と見込まれる時期には、輸液による体液貯留症状の悪化を来す可能性が高いため、輸液を行わないことを推奨する。また、高カロリー輸液についても、生命予後が1~2週間と見込まれる時期にカロリーの補給が生命予後を延長する根拠はない一方で、代謝性の合併症を生じる可能性が高いと考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、生命予後が1カ月程度と考えられる、経口的に水分摂取は可能だが、がん悪液質による食思不振のため栄養摂取が低下している消化管閉塞のない終末期がん患者に対して、生命予後の延長を目的とした輸液を行わないことを推奨レベル1Bとする。また、生命予後が1~2週間と考えられる、経口的な水分摂取が著しく減少している消化管閉塞症状のない終末期がん患者に対して、生命予後の延長を目的とした輸液を行わないことを推奨レベル1Bとする。

既存のガイドラインとの整合性

既存のガイドラインに、消化管閉塞のない終末期がん患者における、輸液と生命予後の関係に関する記載はなかった。

ASPEN (2001) では、注意深く対象を吟味した場合には、在宅経静脈栄養 (HPN) は生命予後と QOL を向上させる。適応は、1) セルフケアが可能、2) 予測される生命予後が 40~60 日以上、3) 社会的・経済的資源がある、4) 低侵襲な他の内科的治療が無効としている。

NCPC (1994) では、エビデンスは限られているが、死期が迫っている患者では、輸液療法は生命予後の延長にも苦痛緩和にも貢献しないとしている。

EAPC (1996) では、人工的水分・栄養補給についての望ましい意思決定過程として3つのステップを提案し、1) 意思決定に必要な8領域の評価を行う (①全身状態、②苦痛、③予測される生命予後、④脱水・体液過剰、栄養状態、⑤栄養摂取量、⑥心理状態、⑦消化管の状態・投与経路、⑧治療に必要な社会的資源)、2) QOL・

生命予後・脱水状態の改善など治療目標を明確にしたうえで、想定される利益と不利益を総合的に判断して治療を決める、そして、3) 一定の期間において定期的に治療効果を評価するとしている。

FNCLCC (2003) では、人工的栄養補給・経静脈栄養は、生命予後が3カ月以下であると考えられる患者、あるいは、Karnofsky performance status が50 以下・performance status が3 以上の患者に対しては、妥当ではないとしている。

ESPEN (2006, 2009) では、低栄養は、QOL と ADL を低下し、がん治療の副作用増加や反応性低下を生じ、生存率を短縮する。ただし、因果関係は必ずしも確立されていない。経静脈栄養の適応は、経腸栄養が使えない、2～3 カ月以上の生存期間、performance status あるいは QOL 改善が期待できる、患者が希望する場合に限るとしている。

ASPEN (2009) では、注意深く対象を吟味した場合には、HPN は生命予後と QOL を向上させる。適応は、1) セルフケアが可能、2) 予測される生命予後が40～60 日以上、3) 社会的・経済的資源がある、4) 低侵襲な他の内科的治療（薬物療法、経腸栄養）が無効なときとしている。体重減少と摂食量が減少した終末期がん患者への夜間 HPN は、エネルギーバランス、生存率、最大運動能力改善に有効性を示し、消化器症状を抑制する効果より生存率、QOL の改善に有効性を示すとしている。

EPCRC (2011) では、がん悪液質とは、従来の栄養サポートで改善することは困難で、進行性の機能障害をもたらし、（脂肪組織の減少の有無にかかわらず）著しい筋組織の減少を特徴とする複合的な代謝障害症候群である。病態生理学的には、経口摂取の減少と代謝異常による負の蛋白、エネルギーバランスを特徴とする、と定義されている。

(田村洋一郎)

【文 献】

- 1) August DA, Thorn D, Fisher RL, et al. Home parenteral nutrition for patients with inoperable malignant bowel obstruction. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1991 ; 15 : 323-7
- 2) Mercadante S. Parenteral nutrition at home in advanced cancer patients. J Pain Symptom Manage 1995 ; 10 : 476-80
- 3) Pasanisi F, Orban A, Scalfi L, et al. Predictors of survival in terminal-cancer patients with irreversible bowel obstruction receiving home parenteral nutrition. Nutrition 2001 ; 17 : 581-4
- 4) Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E, et al. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. Clin Nutr 2002 ; 21 : 281-8
- 5) Duerksen DR, Ting E, Thomson P, et al. Is there a role for TPN in terminally ill patients with bowel obstruction? Nutrition 2004 ; 20 : 760-3
- 6) Biswas B, Dunphy K, Ellershaw J, et al. Ethical decision-making in palliative care: artificial hydration for people who are terminally ill. National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services, 1994
- 7) Ripamonti C, Twycross R, Baines M, et al : Working Group of the European Association for Palliative Care. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. Support Care Cancer 2001 ; 9 : 223-33
- 8) Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, et al. Association between hydration volume and symptoms interminally ill cancer patients with abdominal malignancies. Ann Oncol 2005 ; 16 : 640-7

▶ 臨床疑問 12

輸液は臓器不全のある終末期がん患者の生命予後を延長するか？

関連する臨床疑問

- (1) 不可逆性の肝不全のために生命予後が1週間以下と考えられる終末期がん患者において、1,000 mL/日の輸液を行うことは、輸液を行わないことに比べて、生命予後を延長するか？
- (2) 不可逆性の呼吸不全のために生命予後が1週間以下と考えられる終末期がん患者において、1,000 mL/日の輸液を行うことは、輸液を行わないことに比べて、生命予後を延長するか？

推奨 12-1

不可逆性の肝不全のために生命予後が1週間以下と考えられる終末期がん患者に対して、生命予後の延長を目的とした輸液を行わないことを推奨する。

1C (強い推奨, とても低いエビデンスレベル)

推奨 12-2

不可逆性の呼吸不全のために生命予後が1週間以下と考えられる終末期がん患者に対して、生命予後の延長を目的とした輸液を行わないことを推奨する。

1C (強い推奨, とても低いエビデンスレベル)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、臓器不全のある終末期がん患者を対象として生命予後の延長を primary end-point として評価した研究はない。

Chiu ら¹⁾による、輸液が予後に与える影響を調べた小規模なコホート研究では、緩和ケア病棟に入院時・死亡2日前の輸液の有無は生存期間に影響しなかった。Cerchietti ら²⁾による、症状緩和を目的とした無作為化比較試験では、水分摂取が50 mL以下の患者に皮下輸液1,000 mL/日行った群、行わなかった群のいずれも生命予後は平均4日であった。これらの知見から、生命に関わるような不可逆性の臓器不全を伴った全身状態では、輸液の有無により生命予後は大きな影響を受けない可能性が示唆される。Morita ら³⁾による前向き観察研究では、死亡前3週間に1,000 mL/日以上輸液を行ったほうが行わなかった場合よりも理学的脱水所見の増悪が少ないが、死亡が近づくにつれて、体液貯留症状を伴った脱水は進行した。

＊ ＊

以上の結果から、不可逆性の臓器不全のために生命予後が1週間以下と考えられる終末期がん患者において、生命予後の延長を目的として、輸液を開始することは

無効である可能性が高いことに比して、体液貯留に伴う苦痛をもたらす可能性が高いと考えられる。

したがって、本ガイドラインでは、不可逆性の臓器不全のために生命予後が1週間以下と考えられる終末期がん患者に対して、生命予後の延長目的では輸液を開始しないことを推奨する（推奨レベル1C）。しかし、この場合、輸液という行為自体が患者や家族の希望を支えていることもあり、患者・家族の意向を十分に汲み取ることが必要である。

既存のガイドラインとの整合性

既存のガイドラインに、臓器不全のある終末期がん患者に対する、生命予後の延長目的での輸液に関する記載はなかった。

ASPEN（2001）では、注意深く対象を吟味した場合には、在宅経静脈栄養（HPN）は生命予後とQOLを向上させる。適応は、1）セルフケアが可能、2）予測される生命予後が40～60日以上、3）社会的・経済的資源がある、4）低侵襲な他の内科的治療が無効としている。

NCPC（1994）では、エビデンスは限られているが、死期が迫っている患者では、輸液療法は生命予後の延長にも苦痛緩和にも貢献しないとしている。

EAPC（1996）では、人工的水分・栄養補給についての望ましい意思決定過程として3つのステップを提案し、1）意思決定に必要な8領域の評価を行う（①全身状態、②苦痛、③予測される生命予後、④脱水・体液過剰、栄養状態、⑤栄養摂取量、⑥心理状態、⑦消化管の状態・投与経路、⑧治療に必要な社会的資源）、2）QOL・生命予後・脱水状態の改善など治療目標を明確にしたうえで、想定される利益と不利益を総合的に判断して治療を決める、そして、3）一定の期間をおいて定期的に治療効果を評価するとしている。

FNCLCC（2003）では、人工的营养補給・経静脈栄養は、生命予後が3カ月以下であると考えられる患者、あるいは、Karnofsky performance statusが50以下・performance statusが3以上の患者に対しては、妥当ではないとしている。

ESPEN（2006, 2009）では、低栄養は、QOLとADLを低下し、がん治療の副作用増加や反応性低下を生じ、生存率を短縮する。ただし、因果関係は必ずしも確立されていない。経静脈栄養の適応は、経腸栄養が使えない、2～3カ月以上の生存期間、performance statusあるいはQOL改善が期待できる、患者が希望する場合に限るとしている。

ASPEN（2001, 2009）では、終末期がん患者において、緩和目的の人工的营养補給が適応となることはめったにないとされている。

（須賀昭彦）

【文 献】

- 1) Chiu TY, Hu WY, Chuang RB, et al. Nutrition and hydration for terminal cancer patients in Taiwan. Support Care Cancer 2002 ; 10 : 630-6
- 2) Cerchietti L, Navigante A, Sauri A, et al. Hypodermoclysis for control of dehydration in terminal-stage cancer. Int J Palliat Nurs 2000 ; 6 : 370-4
- 3) Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, et al. Association between hydration volume and symptoms in terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. Ann Oncol 2005 ; 16 : 640-7