

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
濃沼信夫	がん治療を巡る医療経済学	治療	87(4)	1625-163 3	2005
濃沼信夫、 伊藤道哉	がん医療経済と患者負担最 小化に関する研究	第 64 回日本 癌学会 proceedings		121-121	2005
濃沼信夫	がん患者の経済的負担の最 小化に向けて	日本癌治療 学会誌	40(2)	295-295	2005
濃沼信夫、 伊藤道哉	がん検診の受診率向上に関 する医療経済	病院管理	42 Suppl	181-181	2005
Koinuma N, Ito M, Ding H, Frangakis G, Kaneko S, Ogata T, Monma Y	How to minimize economic burden of the patients with cancer	Abstract Book, 17 th International Congress on anti-cancer treatment		353-353	2006
濃沼信夫、 並木俊一、 荒井陽一	高齢者の泌尿器科疾患の治 療:前立腺癌患者の QOL と 医療経済	Urology View	4(2)	12-21	2006.
Namiki S, Koinuma N, Arai Y, et al	Impact of hormonal therapy prior to radical prostatectomy on the recovery of quality of life	International Journal of Urology	12	173-181	2005
Sato T, Serikawa T, Sekine M, Aoki Y, Tanaka K	Increased efficiency of cisplatin-resistant cell lines to DNA-mediated gene transfer with cationic liposome	J Obstet Gynaecol Res	31(5)	368-74	2005
Nishino K, Aoki Y, Amikura T, Obata H, Sekine M, Yahata T,	Irinotecan hydrochloride (CPT-11) and mitomycin C as the first line chemotherapy for ovarian clear cell adenocarcinoma	Gynecol Oncol	97(3)	893-7	2005

Fujita K, Tanaka K					
瀬戸貴司, 江口研二	小細胞肺癌の最新標準治療	成人病と生活習慣病	35(3)	293-297	2005
Hyodo I, Amano N, Eguchi K, Et al	Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan.	J Clin Oncol	Apr 20;23(12)	2645-54	2005
岡本直幸	個人情報保護と地域がん登録制度	神奈川県医師会がん検診研究会論文集	平成 17 年度	18-21	2005
Ogino I, Okamoto N, et al	The curative role of radiotherapy in patients with isolated para-aortic node recurrence from cervical cancer and value of squamous cell carcinoma antigen for early detection	Int J Gynecol Cancer	15	630-638	2005
岡本直幸、 田中利彦	肺癌 CT 検診受診者コホートの追跡調査	日本がん検診・診断学会誌	13(2)	印刷中	2005
Marugame T, Sobue T, Sato H, Komatsu S, Nishino Y, Nakatsuka H, Nakayama T, et al	Lung cancer death rates by smoking status: comparison of the Three-Prefecture Cohort study in Japan to the Cancer Prevention Study II in the USA.	Cancer Sci	96(2)	120-6	2005
中山富雄、 楠 洋子、 鈴木隆一郎	各種がん検診から学ぶ精度管理－肺がん。	肺癌	45(2)	183-187	2005
Matsuda, T, Takayama T, Tashiro M, Nakamura Y, Ohashi Y, Shimozuma K	Mild cognitive impairment after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients - evaluation of appropriate research design and methodology to measure symptoms.	Breast Cancer	12(4)	279-287	2005
Shimozuma K, Morita S, Ohsumi S, Kuroi K, Ohashi Y	Predictors of health-related quality of life of breast cancer patients after surgery in Japan - results of the 2nd year (women's Health Outcome Study [WHOS] - 01).	Quality Life Res	14(9)	2002	2005

Saito S, <u>Shimozuma K</u>	Influence of the portion of medical expense paid individually on physicians' attitude towards cancer treatment in Japan.	Value in Health	8(6)	A40	2005
<u>下妻晃二郎</u>	生活の質(QOL)測定の現在 癌の臨床における QOL-癌 の臨床・研究における意義、 現状(可能性と課題)	医学のあゆみ	213(2)	127-132	2005
Meguro-Hashimoto A, Takatoku M, <u>Ozawa K</u> , et al	The usefulness of magnetic resonance imaging (MRI) for disseminated trichosporosis of the gastrocnemius muscles.	J. Infect.		(Epub ahead of print)	2006
<u>Kawashima M</u> , et al	Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma	J Clin Oncol.	23	839-1846	2005
<u>Kawashima M</u>	Chemoradiotherapy for head and neck cancer: current status and perspectives	Int. J. Clin. Oncol	9	421-464	2005
Tahara M, Ohtsu A, <u>Hironaka S</u> , et al	Clinical Impact of Criteria for Complete Response (CR) of Primary Site to Treatment of Esophageal Cancer	Jpn. J. Clin. Oncol	35	316 - 323	2005

IV研究成果の刊行物・別刷

がん治療を巡る医療経済学

濃沼信夫 東北大学大学院医学系研究科医療管理学分野 教授

SUMMARY

- ・がん罹患による仕事や経済面への影響は大きく、臨床現場でも制度上も、患者の経済的負担を軽減するための十分な配慮が必要。高額療養費の対象はがん患者の約半数を占め、手続の簡素化が望まれる。
- ・がん治療における自己負担額は、1ヵ月間で入院 23.0 万円、外来 2.6 万円、1 年間で入院 50.6 万円、外来 13.4 万円であり、交通費、健康食品・民間療法、その他費用、民間保険料などの間接費用も加えると、入院の場合 1ヵ月間で数 10 万円、1 年間で 100 万円を超えることがある。

はじめに

わが国の医療は国民皆保険を基調とする公的保険が普及定着し、これまで、医療を受ける側も医療を提供する側もコスト意識は低いといわれてきた。しかし、最近では、少なくとも医療を受ける側はコストにかなり敏感になっていることがうかがえる。厚生労働省の受療行動調査（2002 年）によれば、外来において患者の満足度が低い項目は、従来の「待ち時間」を超えて、「診療の費用」がトップとなっている。

外来医療費を高いと感じる患者が増えていること、領収金額に係る疑義・質問にきちんと対応してくれる窓口が医療機関に必ずしもない（複雑な診療報酬に精通する人が少ない）こと、持ち合わせの現金が少ないときに会計でいくら請求される

かわからない不安がある（クレジットカードを使える医療機関は少ない）ことなどが、外来患者の不満感を高める原因と考えられる。

21 世紀に入って顕著なのは、医療側にとって都合のよい「患者中心」ではなく、真の意味の「患者中心」、すなわち、患者が制度を変える時代となったことである。安全の不安、質・サービスの不満に加えて、支払いの負担感が患者にとって大きな関心事になっていることを、医療側は十分に認識し、その対応策を講じる必要がある。本稿では、主傷病別医療費で割合の最も多いがんの医療費を取り上げ、その患者負担についての実態と患者負担最小化への配慮について若干の考察を行う。

I

がん医療費の増大

がんの罹患数は約 53 万人 (1999 年 529,523 人)、死亡数は約 31 万人 (2003 年 309,543 人) を数え、医療費は約 2 兆円 (2002 年 2 兆 2,171 億円) に上る。患者総数に占めるがん患者数の割合は 3.3 % であるが、一般診療医療費に占めるがん医療費の割合は 9.3 % である。罹患数の推移予測から、1990～2002 年の実測値を用いて回帰式によるがん医療費の将来推計を行うと、2005 年 2 兆 4,500 億円、2010 年 2 兆 7,270 億円、2015 年 2 兆 9,700 億円と、がん医療費は 2000 年から 15 年間で 1.4 倍に増加する (表 1)。¹⁾

部位別のがん医療費は公表されていないので、

厚生労働省の「国民医療費」と「患者調査」を用いて推計すると、2005 年の各がん医療費は、胃 3,100 億円、結腸 2,310 億円、直腸 1,240 億円、肺 2,660 億円、乳房 2,130 億円などとなる。10 年後の 2015 年のがん医療費を推計すると、胃は減少するものの、大腸、肺、乳房は 1.3～1.4 倍に増加する。経済の低成長の下で、がん患者数の増加とがん医療の進歩に見合う財源を確保すること、および、限られた医療資源を効果的に活用することはきわめて重要であり、がんの医療経済はこのための頼れるツールといえる。

表 1 がん医療費の将来推計 (部位別)

(単位: 億円)

年	全がん	胃	結腸	直腸	肺	乳房
1990	14,498*					
1995	18,637*					
2000	20,913*	3,184	1,914	1,093	2,302	1,848
2005	24,504	3,101	2,309	1,244	2,655	2,134
2010	27,271	2,965	2,729	1,384	3,039	2,444
2015	29,699	2,755	3,167	1,514	3,444	2,756

*: 実測値

(国民医療費・患者調査より算出)

II

がん患者の経済的負担

大学病院、がんセンターなど全国の 20 病院に入院するがん患者を対象に、各施設の倫理委員会の承認の下、経済的負担に関する実態調査²⁾を行った。被用者では「仕事を休むことが多くなった」(27.8 %: 重複回答)、「仕事をやめた・解雇された」(27.2 %)、「これまでのように仕事ができない」(25.1 %)が、また、自営業者では「これまでのように仕事ができない」(51.5 %)、「収入が減った」(31.3 %)などが多く、がん罹患は仕事にかなり影響していることが判明した (図 1)。そして、本人の支出が増えた (56.6 %)、家族の支

出が増えた (31.7 %) など、経済的な影響が少ないことがうかがえる (図 2)。

がん治療で、患者が医療機関の窓口を支払う金額 (自己負担の直接費用・平均値) をがんの部位別 (27 部位に分類) にみると、入院では、1 ヶ月間で胃 21.7 万円、大腸 25.5 万円、肺 16.9 万円、乳房 21.4 万円、前立腺 10.5 万円などと、10～20 万円に上る (図 3)。また、外来では、1 ヶ月間で胃 2.6 万円、大腸 5.4 万円、肺 4.1 万円、乳房 4.2 万円、前立腺 2.1 万円などである。1 年間の自己負担額は、主要ながんの中では大腸がん治療が最も

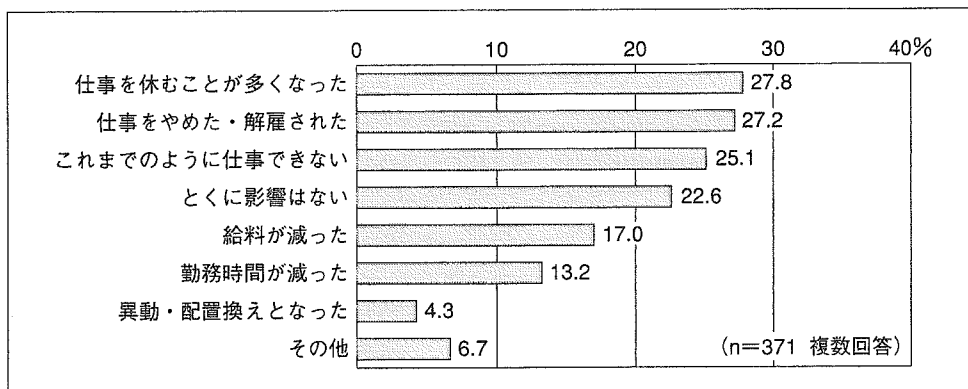


図1 仕事への影響（被用者）

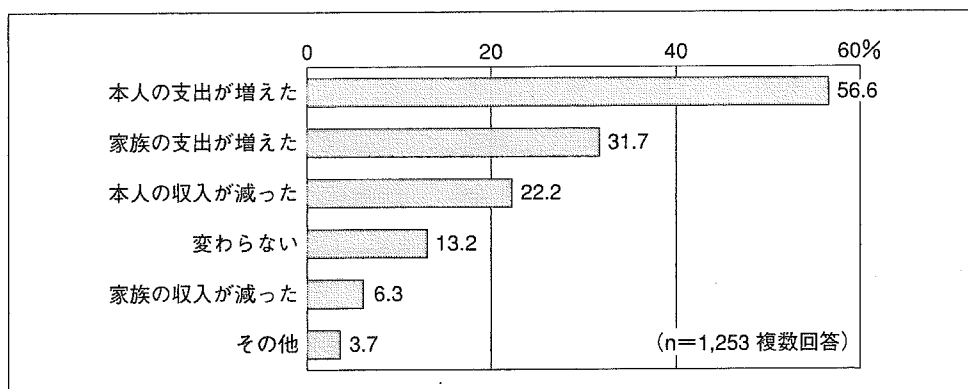


図2 がん罹患による経済的な影響

多く、入院（該当者は全体の76.7%）で56.9万円、外来で32.1万円に上る（図4）。

がん治療で、患者が負担する間接費用としては、交通費、健康食品・民間療法、その他の費用（贈答費、かつら代など）、民間保険料などある。がんの部位別にみた年間の通院回数は、胃18.7回、大腸23.3回、肺25.0回、乳房18.5回、前立腺12.2回などである。交通手段は、自家用車、電車による通院が多いものの、新幹線、飛行機というのもある。片道の通院時間は58分、往復交通費は2,360円（付き添い2,980円）で、がん治療にはかなり遠方から受診している様子がうかがえる（図5, 6）。

1ヵ月間の間接費用（平均値）は、胃がんの場

合、交通費3,460円、健康食品・民間療法4.1万円、その他の費用6.7万円、民間保険料2.7万円である。間接費用が生じる患者の割合は、胃がんの場合、交通費99.9%、健康食品・民間療法66.1%、その他の費用33.7%、民間保険料79.7%である。

胃がん治療の直接費用と間接費用を単純に合計すると（すべての項目に該当する患者の場合）、1ヵ月間で38.0万円、1年間で109.2万円となる。がん治療における1年間の自己負担額（直接費用と間接費用の単純合計）を部位別にみると、大腸では180.1万円に上り、主要ながんの中では最も少ない前立腺でも100万円を超える（図7, 8）。

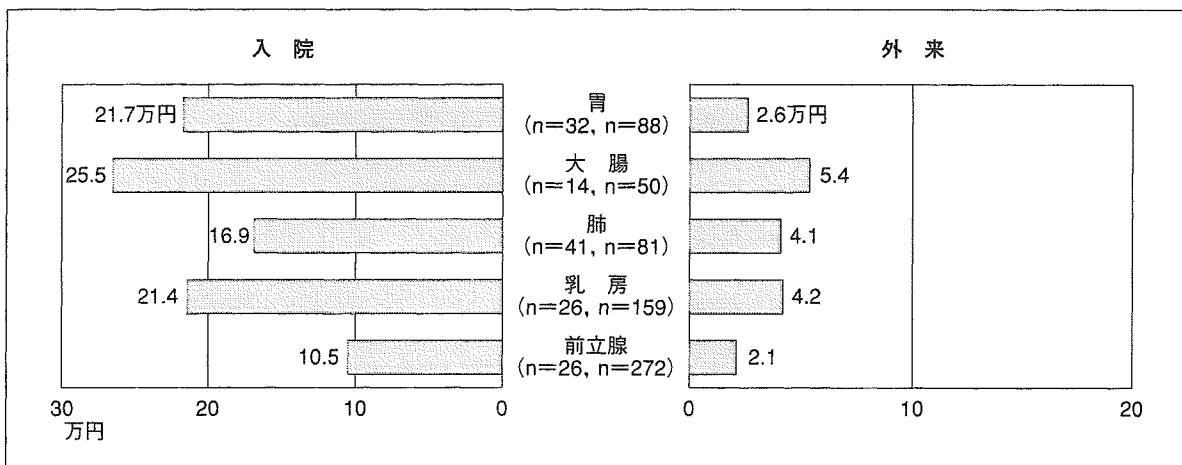


図3 がん治療における自己負担額（主要ながん・直接費用・平均値） 先月1ヵ月間

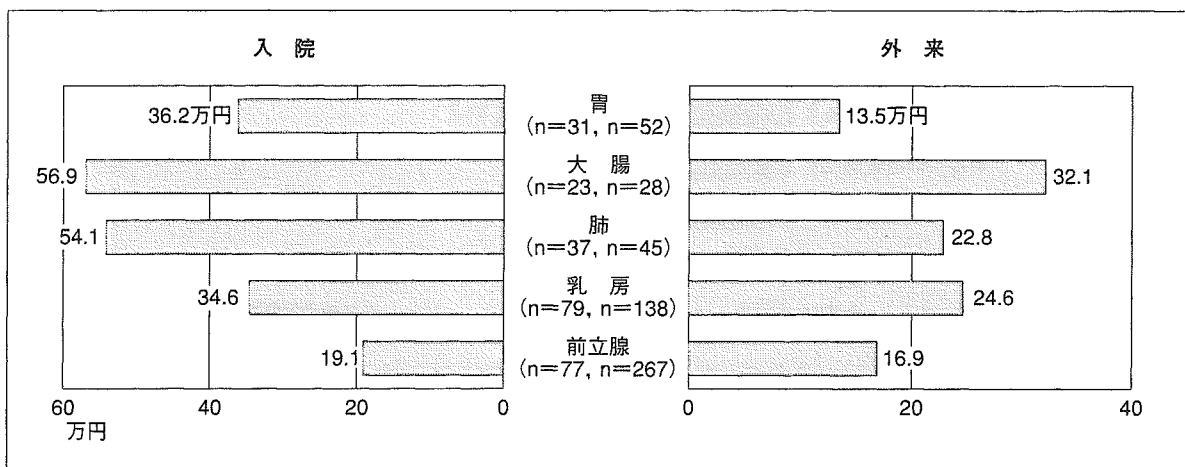


図4 がん治療における自己負担額（主要ながん・直接費用・平均値） 昨年1年間

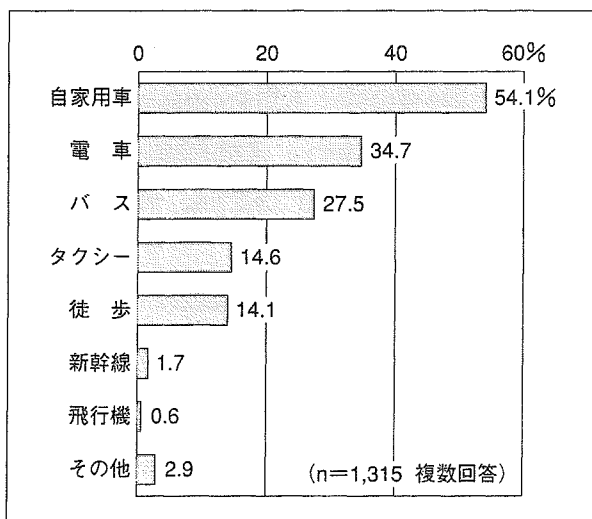


図5 自宅から病院までの交通手段

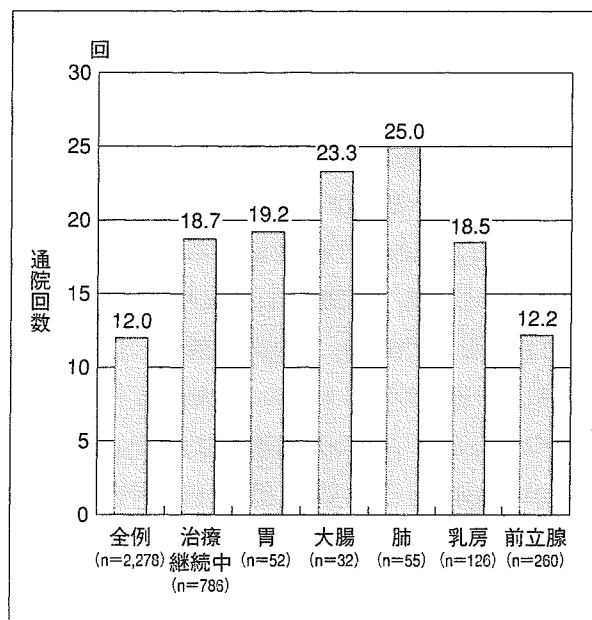


図6 年間の平均通院回数

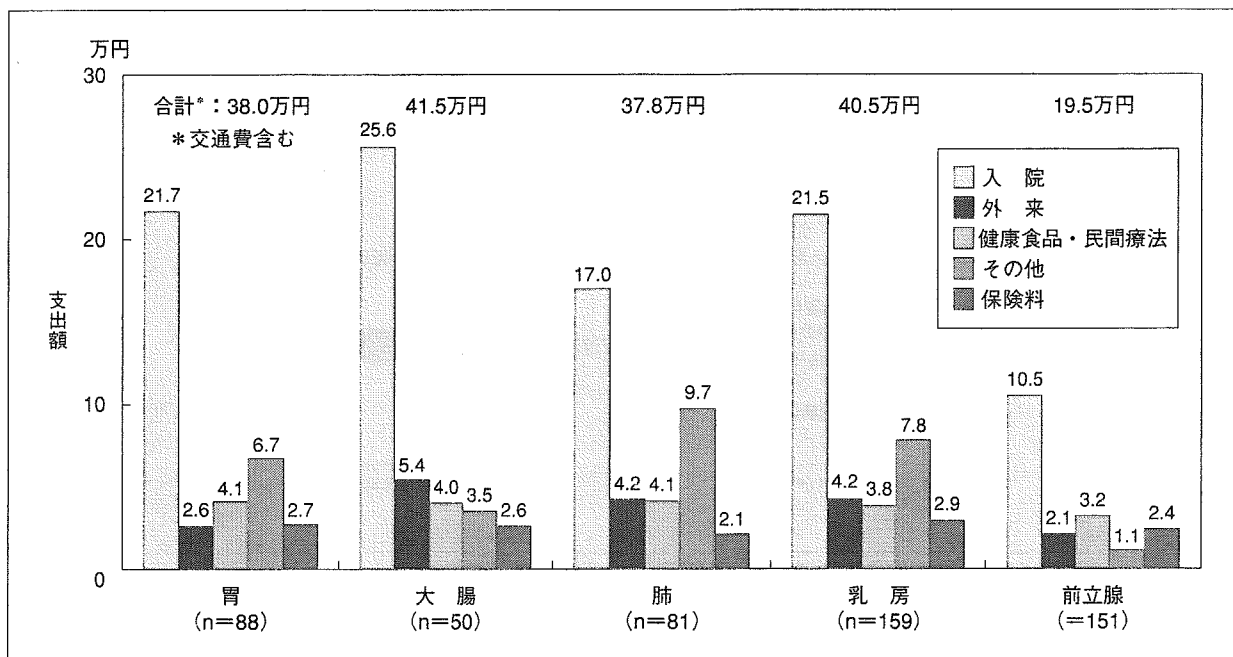


図7 がん治療における自己負担額（部位別・直接/間接費用・平均値） 先月1ヵ月間

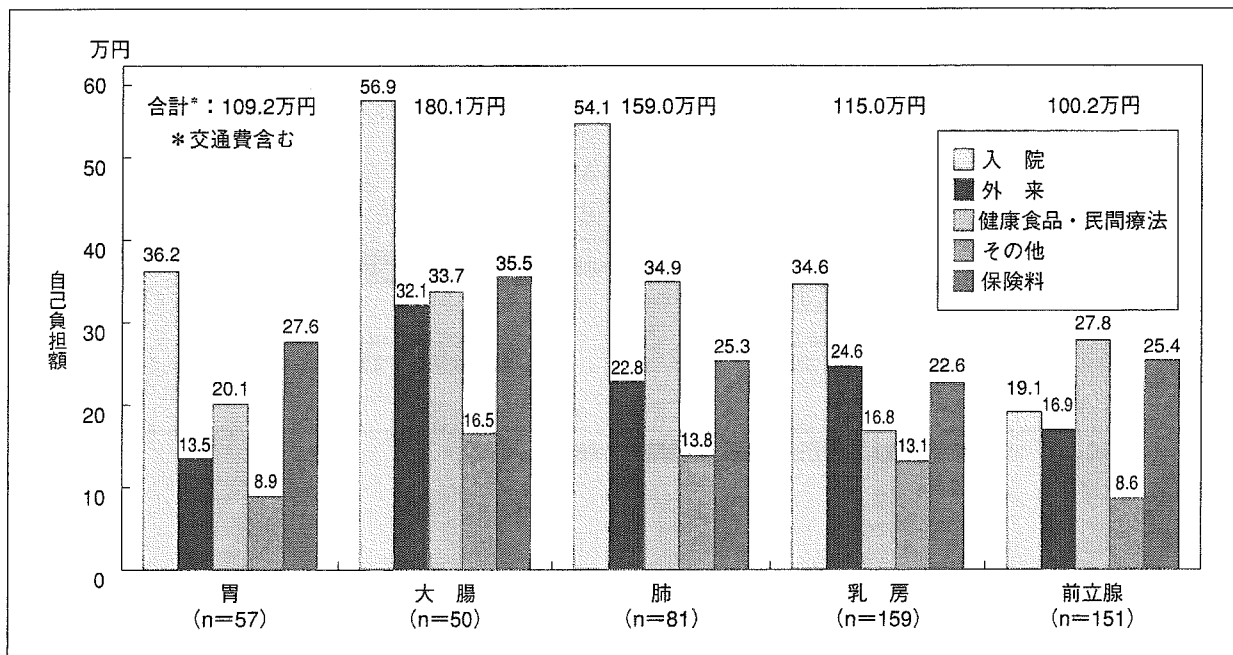


図8 がん治療における自己負担額（部位別・直接/間接費用・平均値） 昨年1年間

Ⅲ

半数は高額療養費の対象

一方、高額療養費として償還を受けた患者の割合は全体の約半数（48.7%）であり、1年間の償還額は26.0万円である（図9, 10）。がんの部位別

にみると、胃（該当者の割合44.3%）15.7万円、大腸（54.1%）34.3万円、肺（62.3%）21.9万円、乳房（55.2%）19.7万円、前立腺（50.2%）

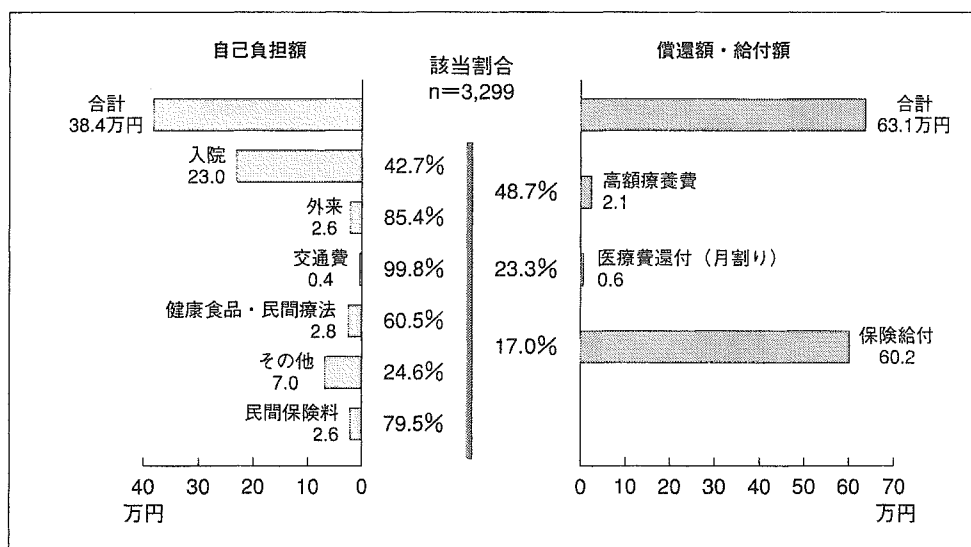


図9 がん治療における自己負担額と償還額・給付額(1ヵ月当たり)

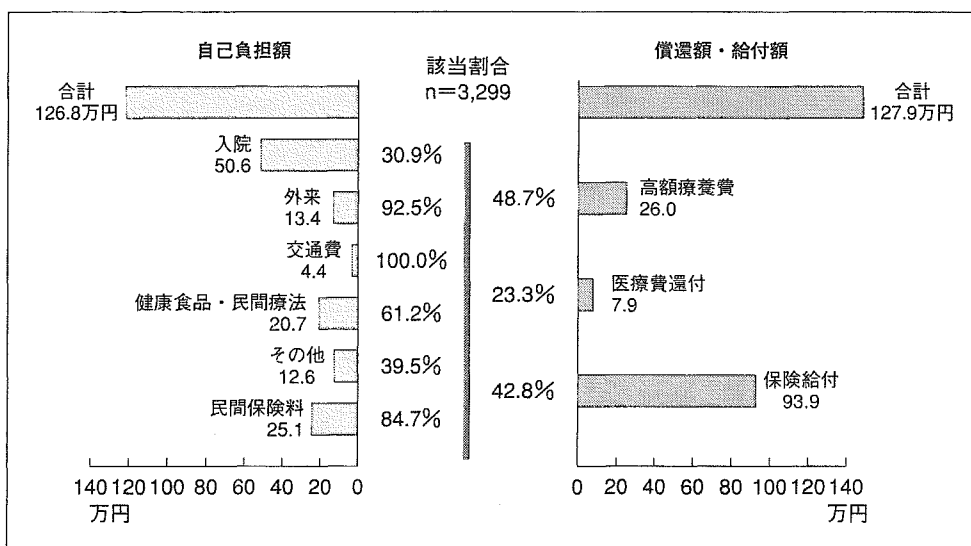


図10 がん治療における自己負担額と償還額・給付額(年間)

4.8万円などである。半数のがん患者が高額療養費の対象となっていることを考えると、この制度の運用について再検討を要すると考えられる。

医療費還付として戻ってきた税金(該当者の割合23.3%)は7.9万円である。がんの部位別では、胃(該当者の割合17.6%)9.7万円、大腸(32.1%)9.5万円、肺(18.9%)3.3万円、乳房(34.5%)3.8万円、前立腺(27.9%)4.3万円などである。

また、入院給付金などとして民間保険から受け

た1年間の給付額(42.8%)は93.9万円とかなりの金額に上る。がんの部位別では、胃(該当者の割合39.3%)81.1万円、大腸(54.1%)118.5万円、肺(58.2%)109.9万円、乳房(50.0%)91.4万円、前立腺(24.9%)36.7万円などである。公的保険を代替する機能ではなく、公的保険を補完する機能としての民間保険の役割(経済的負担の軽減)は、がん医療では欠かせないものとなりつつあることがわかる。

IV

経済面のインフォームド・コンセント

日常診療であれ、臨床研究であれ、今やインフォームド・コンセントは医療の基本原則であるが、患者に対する医師の説明義務には費用についての説明も含まれると解するのが妥当である³⁾。インフォームド・コンセントが一般化する契機となったアメリカ病院協会の「患者の権利章典」(1973年)には、「患者は、自分の治療費について、それをどこから支払うかには関係なく、請求書を調べた上で説明を聞く権利がある」という条項がある。1992年の改訂版には「患者は、それらのサービスに対する病院の請求やその支払い方法について情報を得る権利がある」としている。

また、アメリカ医師会の「患者・医師関係の基本的要素」(1990年、93年改訂)には、患者の6つの権利の一つとして「患者は、医師から適切な治療法の選択肢について、利益、リスク、コストの情報を提供され、これについて話し合う権利を有する」との下りがある。

わが国の場合、1996年の薬事法の改正で法制化された「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」で、説明すべき事項18項目のうち3項目は費用

に関するものである。2001～2003年に、文部科学省 and/or 厚生労働省より告示された医学研究に関する4指針(ヒトゲノム・遺伝子解析研究、遺伝子治療臨床研究、疫学研究、臨床研究に関する各倫理指針)においても、補償の有無を含む、経済的事項に関する説明と配慮が要請されていることがうかがえる。

上記の調査で、患者の経済的負担について病院からの説明があったかについて、「十分な説明を受けた」との回答は4分の1(25.4%)にすぎない(図11)。半数強(54.6%)が、「説明はなかった」としており、臨床現場において患者の経済的負担についての配慮が十分とはいえない状況にあることがわかる。

がん治療の経済的負担についての情報源は、雑誌・本、新聞、ラジオ・テレビなどのマスメディア、または、知人・友人、家族・親戚などの口コミが多く、相談窓口は3.8%と少ない(図12)。インターネットは12.6%であり、旧来のマスメディアに比べるといまだ多いとはいえない。日常診療において、経済面にも十分な説明と配慮を行

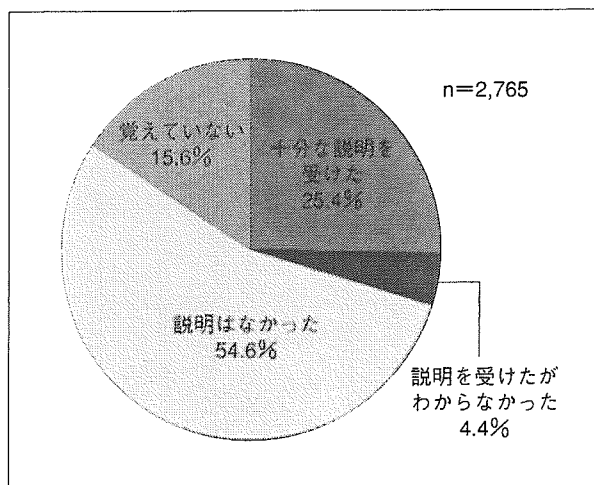


図11 経済的負担についての病院からの説明

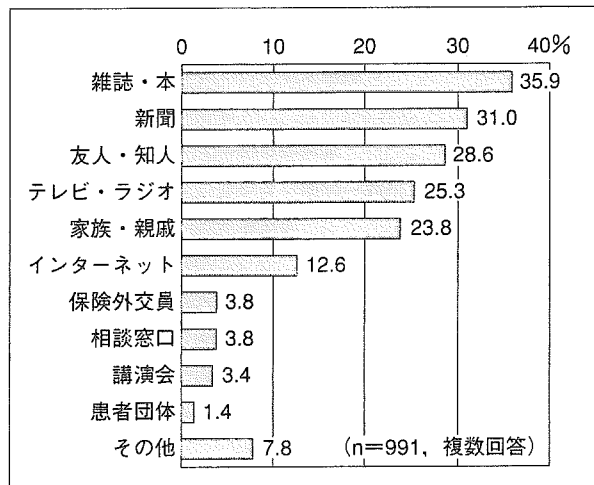


図12 がん治療の経済的負担についての情報源

うとともに、所得の多寡によらず、患者の経済的負担に関する相談にいつでも対応できる組織・体

制の確立が急務と考えられる。

V

経済的負担の最小化に向けて

調査にみる、がん治療の経済的負担に関する要望（重複回答）で多いのは、「自己負担をほかの病気より軽くしてほしい」（50.0%）、「高額療養費の限度額を引き下げてもらいたい」（46.4%）、「全額公費負担にてもらいたい」（29.0%）、「経済的負担の少ない治療にてもらいたい」（27.0%）、「特定療養費制度の対象を拡大してもらいたい」（22.6%）などである（図13）。また、「気軽に相談できるところがほしい」（23.4%）、「もっと情報がほしい」（22.2%）など、経済面に関する情報が少ないことを指摘する回答も少なくない。

重くなりつつある、がん治療の経済的負担を軽減するには、いくつかのレベルがある。第1のレベルは、明日からでも改善可能なもので、経済面に十分配慮した日常診療を行うことである。たとえば、検査・投薬などを最小限にする、後発（ジェネリック）医薬品を適宜使用する、入院適用を厳

格化する、在院日数を短縮する、通院頻度を削減するなどである。

第2のレベルは、現行制度の枠組みを変えずに運用で工夫をこらすもので、たとえば、がん治療では受診抑制の機能を失いつつある高額療養費を、償還制から現物支給に切り替えることで手続きの負担軽減が期待される。昨年、多くの議論がなされてきた混合診療の解禁（保険診療と保険外診療との併用の拡大）に係る問題も、第2のレベルといえる。国内未承認薬や材料の早期承認などで患者の要望は切実なものがあり、保険導入ルールの確立など、特定療養費制度の見直しが強く求められている。

第3のレベルは、制度改革を必要とするもので、要望が最も多かった「自己負担をほかの病気より軽くしてほしい」などがこれに入る。フランスは、疾病の軽重で治療費や薬剤費の償還率に差

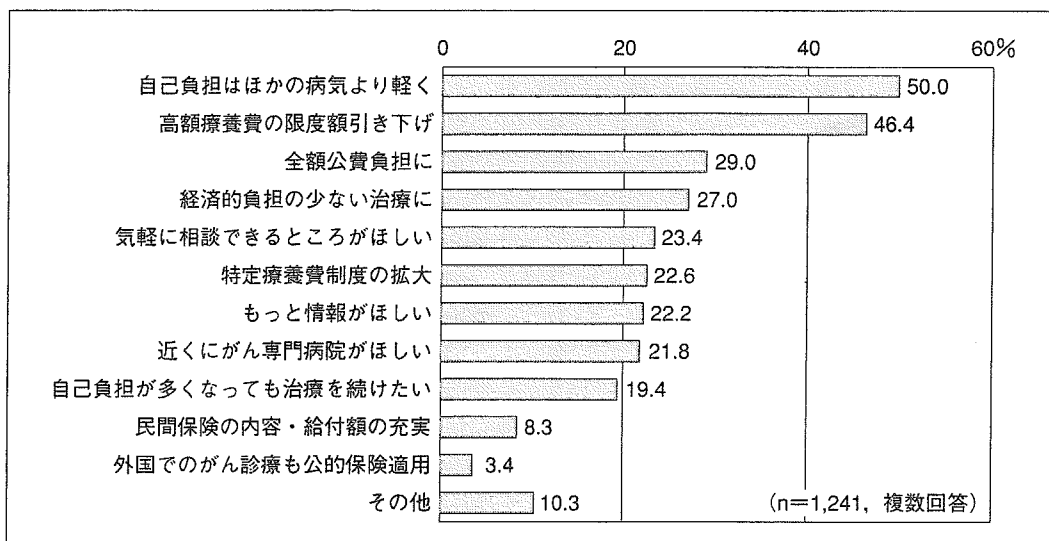


図13 がん治療の経済的負担に関する要望

が設けられ、がんなど30疾患は、患者負担が免除され、費用の100%が償還される。疾病によらず一律30%の患者負担率となっているわが国で、フランスのような方式を導入するには、医療の優先度という考え方についての国民的な議論を興す

必要があると考えられる。ただし、末期がんを介護保険の対象に含める制度改革が検討されていることから、疾病を差別化する考え方は短時間に国民に受け入れられる可能性もある。

おわりに

がんに対する分子標的治療薬には、薬価に収載されたものでも数10万円という高額なものが登場しており、今後、がん治療には患者の経済的な負担に十分な配慮を行うとともに、その軽減に向けた具体的な対策が検討される必要がある。患者の負担が最小となるような医療を実践するという観点からも、がんの医療経済はその重要性が増している。

がんの医療経済は、マクロでは、今後の患者数の増加と医療技術の進歩に見合う、がんの医療資源を確保する社会の合意を促し、ミクロでは、がん医療の質、効率、安全に関する国民の不満や不安に対し、患者の自己決定権の尊重と、コスト情報を含むインフォームド・コンセントの確保を進めることに寄与するものと思われる。

(参考文献)

- 1) 濃沼信夫：がん策の費用対効果. Geriatr. Med, 42 (5) : 579-586, 2004.
- 2) 濃沼信夫 (主任研究者)：厚生労働科学研究・第3次対がん総合戦略研究事業「がん医療経済と患者負担最小化に関する研究」平成16年度報告書. 2005.
- 3) 濃沼信夫：費用についてのインフォームド・コンセント. インフォームド・コンセントガイドランス, 先端医学社, 150-165, 1999.

Irinotecan hydrochloride (CPT-11) and mitomycin C as the first line chemotherapy for ovarian clear cell adenocarcinoma

Koji Nishino, Yoichi Aoki*, Takayuki Amikura, Hiroaki Obata, Masayuki Sekine, Tetsuro Yahata, Kazuyuki Fujita, Kenichi Tanaka

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Niigata 951-8510, Japan

Received 4 January 2005
Available online 13 May 2005

Abstract

Objective. The purpose of this study was to report the results of adjuvant CPT-11 and MMC combination chemotherapy (CPT-M) for ovarian clear cell adenocarcinoma (OCCA).

Methods. Between 1996 and 2002, 20 patients with OCCA underwent primary debulking surgery and received 6 treatments of CPT-11 (140 mg/m²) in combination with MMC (7 mg/m²), 2 weeks apart with a space of 3–4 weeks between the 3rd and 4th treatment in adjuvant setting. Overall survival was compared with our historical control treated between 1983 and 1995, in which 14 patients with OCCA were treated with an initial optimal standard surgery and postoperative adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP) combination chemotherapy.

Results. Median age was 51 years old (range, 29–74). Twelve patients were in stage Ic, 1 in stage IIa, 5 in stage IIc, 1 in stage IIIc, and 1 in stage IV. Optimal cytoreduction with standard surgery was obtained in all 20 patients. The major toxicity with this regimen was neutropenia, which was reversible. The incidences of grade 3 and 4 neutropenia were 25% and 15%, respectively. The non-hematological toxicities were generally mild and well tolerated. One patient with stage Ic refused chemotherapy after the first cycle of CPT-M, and died of her disease 8 months after initial surgery. Five-year survival rate was 95.0% for CPT-M group, and 63.5% for CAP group ($P = 0.042$). Survival was significantly better for patients treated with CPT-M.

Conclusion. This preliminary study shows that the combination of CPT-M appears to be safe and useful in patients with OCCA. Prospective randomized trials should be conducted to assess this regimen appropriate for women with OCCA.

© 2005 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Ovarian clear cell carcinoma; Irinotecan; Mitomycin C; First line chemotherapy

Introduction

Ovarian clear cell carcinoma (OCCA) was originally termed mesonephroid by Schiller in 1939 as it was thought to originate from mesonephric structures and seemed to resemble renal cell carcinoma [1]. However, in 1967, Scully and Barlow noted the frequent association of clear cell carcinomas with endometriosis and endometrioid carcinoma of the ovary, suggesting a mullerian origin [2]. In 1973, the World Health Organization recognized clear cell carcinoma as a distinct type of epithelial ovarian neoplasm [3]. Many

gynecologic oncologists seem to feel that OCCA is somehow different from other subtypes of epithelial ovarian cancer, and they sometimes express disappointment with the treatment results in OCCA patients.

The introduction of cisplatin-based chemotherapy in the late 1970s markedly changed the postoperative management of ovarian cancer patients. Nonetheless, the results and value of these efforts and therapies applied to OCCA are as yet undetermined [4–7]. Crozier et al. [8] found no differences in progression-free interval or survival of OCCA patients among 17 patients not treated with chemotherapy, 19 treated with platinum-containing regimen, 18 treated with single agents, and 5 treated with nonplatinum-containing combinations. In the study by Goff et al. [6], overall, 70% of the 23

* Corresponding author. Fax: +81 25 227 0789.

E-mail address: yoichi@med.niigata-u.ac.jp (Y. Aoki).

evaluable patients with stage III OCCA showed progression of disease while on platinum-based chemotherapy, which is significantly different from 29% rate of progressive disease observed in patients with papillary serous carcinoma. Other reports also indicate that OCCA has very low sensitivity to platinum-based chemotherapy [9,10]. Recently, Sugiyama et al. examined the clinical response to platinum-based chemotherapy in patients with measurable residual OCCA. Patients with OCCA showed a very low response rate of 11.1% (3 of 27), but a high incidence rate of progressive disease (PD) (22 of 27; 81.5%), whereas patients with serous subtype had a high response rate of 72.5% (79 of 109) and a low incidence rate of PD (20 of 109; 18.3%), a difference that was apparently significant [11]. Similarly, the only previous study to date on the subject by Goff et al. reported a higher rate of incidence of PD with platinum-based chemotherapy in OCCA patients with measurable or nonmeasurable disease (16 of 23; 70%) compared with serous subtype patients (10 of 34; 29%) [6]. Another group of authors demonstrated that platinum-based chemotherapy did not appear to improve the survival of patients with OCCA compared with the survival from nonplatinum-based chemotherapy [12]. There are no reports indicating that any patient with pure OCCA shows an appreciable response to platinum-combination chemotherapy.

Several reports demonstrated to establish the treatment for OCCA using irinotecan hydrochloride (CPT-11). In vitro study, SN-38 (the active metabolite of CPT-11) was reported to be the most effective agent, followed by MMC, while there was considerable resistance to cisplatin [13]. The efficacy of CPT-11 and mitomycin C (MMC) combination chemotherapy (CPT-M) had been reported to demonstrate significant activity in patients with platinum-refractory OCCA or mucinous adenocarcinoma [14,15]. The purpose of this study was to report the results of adjuvant CPT-M for OCCA.

Patients and methods

This was a nonrandomized trial. Women with OCCA who underwent primary debulking surgery between 1996 and 2002 at Niigata University hospital were entered into this trial. Eligibility criteria for this trial included the following. All patients were required to have an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of ≤ 2 , adequate hematologic (WBC count, 4000/ μ l to 10,000/ μ l; absolute neutrophil count, ≥ 2000 / μ l; hemoglobin, ≥ 9.0 g/dl, and platelet count, $\geq 100,000$ / μ l), hepatic [bilirubin level, ≤ 1.5 mg/dl and aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT), $\leq 2.5 \times$ the upper limit of normal], renal (creatinine clearance, ≥ 60 ml/min), and cardiac function (normal electrocardiographic findings). All patients gave their written informed consent for the treatment.

Patients received 6 treatments of CPT-11 (140 mg/m²) in combination with MMC (7 mg/m²), 2 weeks apart with a space of 3–4 weeks between the 3rd and 4th treatment. The

regimen was given unless otherwise disease progression, unacceptable toxicity developed, or the patients' refusal of the chemotherapy. This dose was fixed throughout subsequent cycles, unless de-escalation was required due to toxicity using the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) ver. 2.0. When the patients experienced either (a) grade 4 neutropenia that lasted at least 5 days and/or was complicated by fever, (b) complicated grade 4 thrombocytopenia and/or requiring platelet transfusion, (c) any grade 3 non-hematologic toxicity excluding emesis, the CPT-11 dose could be reduced to 120 mg/m² in the next cycle according to the investigator's judgment.

Patients underwent full physical examination including vaginal/rectal examination. During chemotherapy, patients were seen weekly for full blood count, serum chemistry, and documentation of treatment-related toxicity per patient. Overall survival and progression-free survival were compared with our historical control treated between 1983 and 1995, in which 14 patients with OCCA were treated with an initial optimal surgery and postoperative adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP) combination chemotherapy, using Kaplan–Meier method. The statistical analyses were carried out by Log-rank test.

Results

Patient characteristics and treatment summary

Between April 1996 and December 2002, twenty patients were enrolled into this trial at Niigata University Hospital (CPT-M group). All patients were evaluable for toxicity. Pretreatment characteristics are shown in Table 1. The median age was 51 years (range, 29–74 years). Twelve

Table 1
Pretreatment characteristics

Characteristics	No. of patients	
	CPT-M group	CAP group
Patients	20	14
Age (years)		
Median	53	47
Range	29–74	37–77
Performance status		
0	18	13
1	2	1
Stage (FIGO)		
Ic	12	8
IIa	1	0
IIc	5	4
IIIc	1	2
IV	1	0
Primary surgery		
Optimal reduction	20	14
Suboptimal reduction	0	0
Observation period (months)		
Median	30	73
Range	7–95	7–159

patients were in stage Ic, 1 in stage IIa, 5 in stage IIc, 1 in stage IIIc, and 1 in stage IV. Optimal cytoreduction (residual disease less than 1 cm) with their initial surgery was obtained in all 20 patients. In our historical control (CAP group), the median age was 47 years (range, 37–77 years). Eight patients were in stage Ic, 4 in stage IIc, and 2 in stage IIIc. Optimal cytoreduction with standard surgery was also performed in all 14 patients. The staging procedures were equally aggressively carried out. Routinely, bilateral salpingo-oophorectomy, hysterectomy, infracolic omentectomy, and pelvic/para-aortic lymph nodes dissection were performed.

Toxicity summary

Seventeen (85%) patients completed 6 cycles of the chemotherapy. Two patients required dose reduction of CPT-11 as per protocol because of grade 3 diarrhea. Two patients omitted the last course of the chemotherapy because of the prolonged grade 2 neutropenia. There was no treatment-related death. One patient with stage Ic refused chemotherapy after the first cycle of CPT-M.

Hematological toxicity is presented in Table 2. The major toxicity with this regimen was neutropenia. The incidence of grade 3 and 4 neutropenia were 35% (7/20) and 15% (3/20), respectively. However, the neutropenia was reversible. Eight of 20 patients received G-CSF support. Anemia was commonly observed; grade 1 in 6 (30%) patients, and grade 2 in 12 (60%). No patients had grade 3 or 4 anemia. The non-hematological toxicities in this study, summarized in Table 2, were generally mild and well tolerated. Nausea/ emesis, fatigue, and alopecia were the most common non-hematological toxicities. The majority of these events were mild. Two patients had grade 3 diarrhea. Fourteen (70%) patients experienced grade 2 alopecia.

Survival

Eighteen patients are alive with no evidence of disease, and three recurrences were observed during the study period

Table 2
Hematological and non-hematological toxicity

	Grade of toxicity				
	0	1	2	3	4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Hematological</i>					
Neutropenia	0 (0)	2 (10)	10 (50)	5 (25)	3 (15)
Anemia	2 (10)	6 (30)	12 (60)	0 (0)	0 (0)
Thrombocytopenia	11 (55)	5 (25)	2 (10)	2 (10)	0 (0)
<i>Non-hematological</i>					
Nausea and emesis	3 (15)	10 (50)	5 (25)	2 (10)	–
Alopecia	0 (0)	6 (30)	14 (70)	–	–
Fatigue	4 (20)	14 (70)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Diarrhea	11 (55)	5 (25)	2 (10)	2 (10)	0 (0)

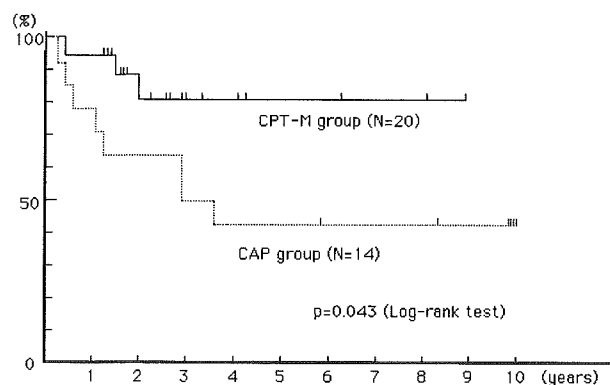


Fig. 1. Comparison of Kaplan–Meier estimated disease-free survival between ovarian clear cell carcinoma patients treated with the combination of CPT-M ($n = 20$) and CAP ($n = 14$).

in the CPT-M group. Only one patient, who refused chemotherapy after the first cycle of CPT-M, died of recurrent disease for 8 months. One stage Ic patient had para-aortic lymph nodes recurrence 18 months after the initial therapy, which was treated with surgery and the docetaxel and carboplatin combination chemotherapy. She is now alive without evidence of disease for 58 months. The other patient in stage IV had mediastinal lymph node recurrence 24 months from the initial surgery, and was treated with radiation therapy. She is now 53 months from the initial surgery, and alive with pulmonary recurrence. In the CAP group, on the other hand, 7 patients died of their disease. Disease-free survival rate was 81.6% for the CPT-M, and 42.9% for the CAP group of the patients ($P = 0.043$, Log-rank test) (Fig. 1). Five-year overall survival rate was 95.0% for the CPT-M group, and 63.5% for the CAP group ($P = 0.042$, Log-rank test) (Fig. 2). Survival was significantly better for patients treated with CPT-M.

Discussion

Currently, no anticancer agents are definitively effective for OCCA based on large-scale clinical studies, and the

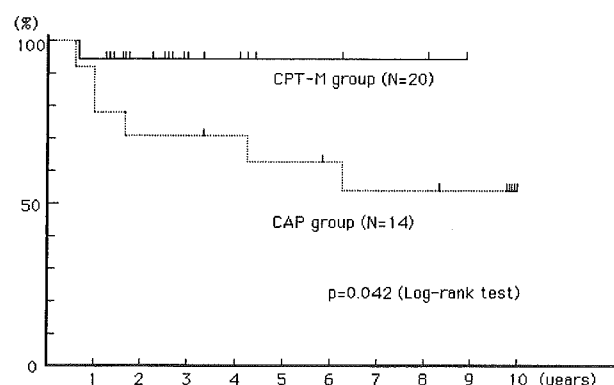


Fig. 2. Comparison of Kaplan–Meier estimated overall survival between ovarian clear cell carcinoma patients treated with the combination of CPT-M ($n = 20$) and CAP ($n = 14$).

mechanism of resistance to chemotherapy in OCCA is not well understood. Several reports demonstrated to establish the treatment for OCCA using CPT-11. Shimizu et al. performed sensitivity tests of anticancer agents using OCCA cell lines, demonstrating that SN-38 (the active metabolite of CPT-11) was the most effective agent, followed by MMC, while there was considerable resistance to cisplatin [13]. Based on the results, they studied the efficacy of CPT-M for the treatment of platinum-refractory OCCA patients, which showed 1 CR, 1PR, and 3 NC in 6 patients treated [14]. The phase II study of CPT-M for OCCA patients has been reported by Shimizu et al. to demonstrate significant activity in patients with platinum-refractory OCCA or mucinous adenocarcinoma [15]. In their study, this regimen showed objective response in 14 out of 28 patients (50%), with 5 complete responses, and 9 partial responses. Adachi et al. reported the combination of CPT-11 and cisplatin for OCCA treatment demonstrated that 1 complete response (CR), 1 partial response (PR), and 1 PD were observed in 10 patients with measurable lesion [16].

Since 1996, we have performed CPT-M chemotherapy in an adjuvant setting for OCCA patients. The CPT-M combination chemotherapy showed the relative safety. The most common adverse effect was neutropenia that was reversible with an administration of G-CSF. Diarrhea was the most common non-hematological toxicity of CPT-11 [17]. Two patients had grade 3 diarrhea, and a dose reduction of CPT-11 in the following course was carried out in these two patients. In view of the noncomparative nature of this trial and the relatively small population treated, it would be inappropriate to specifically comment on the recurrence-free or overall survival of our patients. However, CPT-11 in combination with MMC might be effective in an adjuvant setting with tolerable toxicity as compared with CAP in patients with OCCA.

Combination chemotherapy consisting of cisplatin and paclitaxel show greater efficacy for survival than cisplatin and cyclophosphamide for advanced ovarian cancer [18]. However, only a very small number (2%) of OCCA patients were included in that study. Combination chemotherapy consisting of a platinum analog and paclitaxel is established as gold standard for epithelial ovarian cancer. Paclitaxel was effective in clear cell carcinoma cell lines in vitro [19, 20]. Recent studies suggest a potential benefit of paclitaxel and carboplatin regimen for stage I or advanced-stage OCCA [21, 22]. However, Enomoto et al. demonstrated that the combination of paclitaxel and carboplatin chemotherapy is a highly active regimen for serous carcinoma (response rate 81%) and endometrioid carcinoma (response rate 71%), but not for clear cell (response rate 22%) or mucinous carcinoma (response rate 14%) [23]. The efficacy of paclitaxel and carboplatin chemotherapy for OCCA remains to be further investigated.

Within the limitations of the present study design, we believe that oncologists treating patients with OCCA should

recognize the aggressive nature of this clinical entity and treat OCCA patients as a group separate from other epithelial ovarian cancer patients. This preliminary study shows that the combination of CPT-M appears to be safe and useful in patients with OCCA. Prospective randomized trials in comparison with the combination of paclitaxel and carboplatin should be conducted to assess this regimen appropriate for women with OCCA.

References

- [1] Schiller W. Mesonephroma ovarii. *Am J Cancer* 1939;35:1.
- [2] Scully RE, Barlow JF. Mesonephroma of the ovary: tumor of Mullerian nature related to endometrioid carcinoma. *Cancer* 1967;20:1405–12.
- [3] Serov SF, Scully RE, Jobin LH. Histologic typing of ovarian tumors in international histological classification of tumors, vol. 9. Geneva: World Health Organization; 1973. p. 37–42.
- [4] O'Brien MER, Jenison EL, Montag AG, Griffiths CT, Welch WR, Lavin PT, et al. Clear cell adenocarcinoma of the ovary: a clinical analysis and comparison with serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;32:65–71.
- [5] Kennedy AW, Biscotti CV, Hart WR, Webster KD. Ovarian clear cell adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;32:342–9.
- [6] Goff BA, Sainz dela Cuesta R, Muntz HG, Fleischhacker D, Ek M, Rice LW. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. *Gynecol Oncol* 1996;60:412–7.
- [7] Takayanagi T, Aoki Y, Kase H, Kurata H, Tanaka K. Ovarian clear cell adenocarcinoma: poor prognosis in stage I disease with positive washing cytology. *Int J Clin Oncol* 1997;2:161–4.
- [8] Crozier MA, Copeland LJ, Silva EG, Gershenson DW, Stringer CA. Clear cell carcinoma of the ovary: a study of 59 cases. *Gynecol Oncol* 1989;35:199–203.
- [9] O'Brien MER, Schofield JB, Tan S, Fryatt I, Fisher C, Wiltshaw E. Clear cell epithelial ovarian cancer (mesonephroid): bad prognosis only in early stages. *Gynecol Oncol* 1993;49:250–4.
- [10] Kennedy AW, Biscotti CV, Hart WR, Tuason LJ. Histologic correlates of progression-free interval and survival in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1993;50:334–8.
- [11] Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000;88:2584–9.
- [12] Recio FO, Piver MS, Hempling RE, Driscoll DL. Lack of improved survival plus increase in thromboembolic complications in patients with clear cell carcinoma of the ovary treated with platinum versus nonplatinum-based chemotherapy. *Cancer* 1996;78:2157–63.
- [13] Shimizu Y, Umezawa S, Hasumi K. Successful treatment clear cell carcinoma of the ovary (OCCA) with a combination of CPT-11 and mitomycin C. *Jpn J Cancer Chemother* 1996;23:587–93.
- [14] Umezawa S, Shimizu Y, Takeshima N, Hasumi K. Chemotherapy for ovarian clear cell carcinoma with irinotecan hydrochloride and mitomycin C. *Int J Clin Oncol* 1996;1:157–62.
- [15] Shimizu Y, Umezawa S, Hasumi K. A phase II study of combined CPT-11 and mitomycin-C in platinum refractory clear cell and mucinous ovarian carcinoma. *Ann Acad Med Singap* 1998;27:650–6.
- [16] Adachi S, Ogasawara T, Yamasaki N, Shibahara H, Kanazawa R, Tsuji Y, et al. A pilot study of CPT-11 and cisplatin for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:434–7.
- [17] Aoki Y, Kurata H, Watanabe M, Fujita K, Tanaka K. Combination chemotherapy with irinotecan hydrochloride (CPT-11) and mitomycin C in platinum-refractory ovarian cancer. *Am J Clin Oncol* 2004;27:461–4.

- [18] McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Paul BS, Kucera R, Partridge EE, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1–6.
- [19] Ohta I, Gorai I, Miyamoto Y, Yang J, Zheng JH, Kawata N, et al. Cyclophosphamide and 5-fluorouracil act synergistically in ovarian clear cell adenocarcinoma cells. *Cancer Lett* 2001;162:39–48.
- [20] Itamochi H, Kigawa J, Sultana H, Iba T, Akeshima R, Kamazawa S, et al. Sensitivity to anticancer agents and resistance mechanisms in clear cell carcinoma of the ovary. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:723–8.
- [21] Ho CM, Chien TY, Shih BY, Huang SH. Evaluation of complete surgical staging with pelvic and para-aortic lymphadenectomy and paclitaxel plus carboplatin chemotherapy for improvement of survival in stage I ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;88:394–9.
- [22] Ho CM, Huang YJ, Chen TC, Huang SH, Liu FS, Chang CC, et al. Pure-type clear cell carcinoma of the ovary as a distinct histological type and improved survival in patients treated with paclitaxel-platinum-based chemotherapy in pure-type advanced disease. *Gynecol Oncol* 2004;94:197–203.
- [23] Enomoto T., Kuragaki C., Yamasaki M., Sugita N., Otsuki Y., Ikegami H., et al. Is clear cell and mucinous carcinoma of the ovary sensitive to combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin? *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:447.