

- 7) 日比教夫, 石川忠也, 浅野昌育, 他: 良性骨腫瘍に対する
 ハイドロキシアパタイト充填後の成績不良例についての
 検討. 整形外科 45: 1423-8, 1994
- 8) Kamegaya M, Shinohara Y, Shinada Y, et al: The use of a
 hydroxyapatite block for innominate osteotomy. *J Bone
 Joint Surg Br* 76: 123-6, 1994
- 9) Tamai N, Myoui A, Tomita T, et al: Novel hydroxyapatite
 ceramics with an interconnective porous structure exhibit
 superior osteoconduction in vivo. *J Biomed Mater Res* 59:
 110-7, 2001
- 10) Myoui A: Three-dimensionally engineered hydroxyapatite
 ceramics with interconnected pores as a bone substitute
 and tissue engineering scaffold. *Biomaterials in
 Orthopedics*, ed by Yaszemski MJ, Trantolo DJ,
 Lewandrowski K, et al, Marcel Dekker, New York, 2003,
 287-300
- 11) Sakamoto M, Nakasu M, Matsumoto T, et al: Development
 of superporous hydroxyapatites and their examination with
 a culture of primary rat osteoblasts. *J Biomed Mater Res A*
 82: 238-42, 2007
- 12) Chazono M, Tanaka T, Komaki H, et al: Bone formation and
 bioresorption after implantation of injectable beta-tricalcium
 phosphate granules-hyaluronate complex in rabbit bone
 defects. *J Biomed Mater Res A* 70: 542-9, 2004
- 13) Ogose A, Kondo N, Umezaki H, et al: Histological assessment
 in grafts of highly purified beta-tricalcium phosphate
 (OSferions) in human bones. *Biomaterials* 27: 1542-9,
 2006
- 14) 村瀬 剛, 森友寿夫, 後藤 晃, 他: 肘過伸展外反変形に
 対して3Dコンピューターシミュレーションを用いて尺骨
 矯正骨切り術を行った一例. 日本肘関節学会雑誌 11:
 53-4, 2004
- 15) 村瀬 剛, 海渡貴司, 名井 陽, 他: CTデータに基づく
 3D-CADを利用したハイドロキシアパタイトインプラント
 の術前モデリング. 日整誌 79: S205, 2005
- 16) Nishikawa M, Myoui A, Ohgushi H, et al: Bone tissue
 engineering using novel interconnected porous
 hydroxyapatite ceramics combined with marrow
 mesenchymal cells: Quantitative and three-dimensional
 image analysis/ceramic construct: comparison with marrow
 mesenchymal cell/ceramic composite. *Cell Transplant* 13:
 367-76, 2004
- 17) Kaito T, Myoui A, Takaoka K, et al: Potentiation of the
 activity of bone morphogenetic protein-2 in bone
 regeneration by a PLA-PEG/hydroxyapatite composite.
Biomaterials 26: 73-9, 2005
- 18) Akita S, Tamai N, Myoui A, et al: Capillary vessel network
 integration by inserting a vascular pedicle enhances bone
 formation in tissue-engineered bone using interconnected
 porous hydroxyapatite ceramics. *Tissue Eng* 10: 789-95,
 2004
- 19) Hattori H, Masuoka K, Sato M, et al: Bone formation using
 human adipose tissue-derived stromal cells and a
 biodegradable scaffold. *J Biomed Mater Res B Appl
 Biomater* 76B: 230-9, 2006
- 20) 名井 陽, 西川昌孝, 藤本哲穂, 他: 人工骨と間葉系幹
 細胞を利用した再生医療. 生体医工学 44: 530-6, 2006

再生医学のいま

— 基礎研究から臨床への展開に向けて —

— 18 —

骨再生

— バイオセラミックスからティッシュエンジニアリングへ —

名井 陽¹⁾ 吉川秀樹²⁾

1) 大阪大学医学部附属病院未来医療センター 副センター長・病院教授
2) 大阪大学大学院医学系研究科器管制御外科学(整形外科) 教授

Summary

骨の再生能力をうまく利用した治療法が自家骨移植であるが、合併症も多い。その代わりにリン酸カルシウム系セラミックス人工骨が広く用いられるようになったが、難治性骨欠損の治療には骨組織工学の技術の応用が期待されている。自家間葉系幹細胞などの細胞を用いた骨再生医療ははまだ臨床研究の段階であるが、骨形成因子などを利用した再生誘導法は海外で一部製品化されており、わが国でも早期の認可が望まれている。

はじめに

骨欠損の治療においては古くから移植、バイオマテリアルといった方法が広く用いられてきたが、これらの方法には限界があり難治性の骨疾患や大型の骨欠損の治療に対する満足な治療法は確立されていない。近年、再生医療の概念、

技術が定着するのに伴い、これを利用した難治性骨疾患の治療に大きな期待が寄せられている。本稿では骨の再生医療の概念および研究開発の現況を概説する。

I 骨欠損治療の標準的治療—自家骨移植

通常の骨折治療過程を見ると超高齢者であっても問題なく治癒し、骨の再生能力はきわめて高いという印象を持つが、ある程度の大きさの欠損が起こった場合や、血行不良や感染など治療阻害因子が合併した場合には治療がきわめて困難になる。このため骨腫瘍、骨髄炎、重度外傷、慢性関節疾患、骨折後遷延治癒、人工関節のゆるみなど種々の骨の疾患そのものや、その治療において病変部を外科的に切除することに

より骨欠損が生じると、これをできるだけ迅速かつ確実に治療するために何らかの補填を行って治療過程を促進したり、とくに大型の骨欠損では全く別の材料で骨の運動器としての機能のみを再建したりする試みが古くから行われてきた。金属や骨セメントなど人工材料のみによる再建では数年から数十年で材料の破綻が起こり再手術が必要になる可能性があるため、できるだけ“生きた骨組織”で修復する必要があり、そ

の代表的な方法として古くから骨移植、とくに自家骨移植が広く行われ、今もなお標準的治療とされている。自家骨移植は病変部の手術の際に必要な移植骨片を患者自身の腸骨や腓骨などから採取しこれを病変部の骨欠損に移植するもので、まさに“生きた骨”を移植するため移植片そのものに骨芽細胞などの骨形成細胞が含まれており骨形成能が備わっているだけでなく、力学的特性も必要なものに近いものが得られるた

め有用性、信頼性の高い方法である。しかし、移植骨を採取するには別の皮切が必要となることが多く、手術時間が延長し、また必要な形状、必要なサイズの移植骨が必ずしも得られない。さらにこの手技に伴って出血、採骨部の変形、持続する痛みをはじめとして重篤なものとしては骨折や神経麻痺などを含むドナーサイトの合併症が多いことも問題視されている。

II バイオセラミックス人工骨の出現—その有用性と限界

このような問題を克服するために1980年代半ばより、骨の無機質の主成分であり骨と直接結合するヒドロキシアパタイト (hydroxyapatite: HA) や生体内で吸収されるβリン酸3カルシウム (beta-tricalcium phosphate: βTCP) など種々のバイオセラミックスによる人工骨が開発されて臨床応用され、良性骨腫瘍切除後の海綿骨の欠損の補填を中心に良好な臨床成績が報告されている¹⁻⁴⁾。しかしこれらの人工骨は移植母床に存在する骨形成細胞による骨欠損修復の足場となる“骨伝導能”を有するが、自ら新たに、あるいは異所性に骨を作る能力“骨誘導能”はなく、分節状骨欠損、偽関節などの難治性骨欠損の治療では自家骨移植に取って代わるまでには至っていない。さらに悪性骨腫瘍や重傷外傷などで生じた大型骨欠損についてはいずれの方法

にも限界や問題点があり、満足できる治療法はない。すなわち、現状では骨伝導能を有する人工骨の出現により、通常の骨欠損の治療が安全・確実・低侵襲で行えるようになったが、一部の難治性・大型骨欠損では満足な治療法が利用できないため、組織工学的な手技などによる強力な骨誘導能をもつ治療法の開発に期待が高まっている。(独)新エネルギー・産業技術総合開発機構委託平成16年度「修復再生機能を有する次世代人工骨調査研究」における人工骨の現状に関するヒアリング調査においても、臨床現場の医師から「力学的強度と骨形性能の両面で満足できる物がない」、「骨誘導能を有する材料がない」など、強力な骨形性能を持つ材料の開発を期待する意見が多く聞かれた。

III 骨の再生医療

Langer R, Vacanti JPらによって提唱された組織工学 (tissue engineering) の概念では細胞、足場 (スキヤフォールド: scaffold)、調節因子の3つの因子の組合せが想定されており、骨の再生医療には間葉系幹細胞を中心とした培養細

胞そのものの機能により骨組織を形成させるというコンセプトの“培養骨”⁵⁻¹¹⁾と、骨の形成を誘導する生体活性物質やその遺伝子を適切な足場材料や徐放基剤と組み合わせる局所に効果的に作用させることにより *in situ* で骨を再生さ

せるというコンセプトの“骨再生誘導”¹²⁾が含まれる。

1 新世代の人工骨—骨再生の足場

リン酸カルシウム系セラミックス人工骨はわが国で臨床応用されてすでに20年以上の歴史があり、当初から軽石状の気孔を有する多孔体が利用可能であったが、その後気孔がほぼすべて連通するという優れた微細構造を有し生体内で吸収されやすい β -TCP製人工骨や、高い気孔率(75%)、気孔連通性と強度を併せ持つHA人工骨、超高気孔率(85%)で速い気孔内骨形成を示すHA人工骨などが続々と開発され、動物実験および臨床においても良好な骨欠損の修復能が報告されてきている^{4, 13-15)}。これらの新しいリン酸カルシウム系セラミックス人工骨はいずれも高い気孔率と気孔同士の高い連通性を特徴としており、骨伝導能を持ち骨欠損修復能に優れた材料として骨再生に有利なだけでなく、骨再生用の“スキャフォールド”として細胞や骨誘導活性を有する生理活性物質を気孔内に導入するのにも有利な構造をもつ(図1)。

2 自家骨髄由来間葉系幹細胞—骨再生医療/培養骨の主役

骨の細胞治療では倫理性や免疫原性、病原伝搬性の問題が少ない自家成人幹細胞として間葉系幹細胞あるいはこれに骨芽細胞分化誘導をかけた骨芽細胞様細胞が主として用いられている。間葉系の前駆細胞が骨髄中に存在することは以前より示唆されていたが、1990年代になって骨、軟骨、脂肪など間葉系細胞の多分化能と増殖能を併せ持ついわゆる組織幹細胞として間葉系幹細胞の概念が確立された。間葉系幹細胞は骨髄液中には約0.01~0.1%の割合で存在するといわれており、その細胞表面マーカーとしては、CD13, CD29, CD44, CD49a-f, CD51, CD73, CD90, CD105, CD106, CD166, Stro1が陽性、CD11b, CD14, CD34, CD45など血球系細胞のマーカーが陰性であるといわれているが、確立されたマーカーはない。骨髄液の有核細胞を比較的低濃度で培養することによってコロニー形成してくる細胞(CFU-F)は間葉系幹細胞とかなり似通った表面マーカープロファイルを持っ

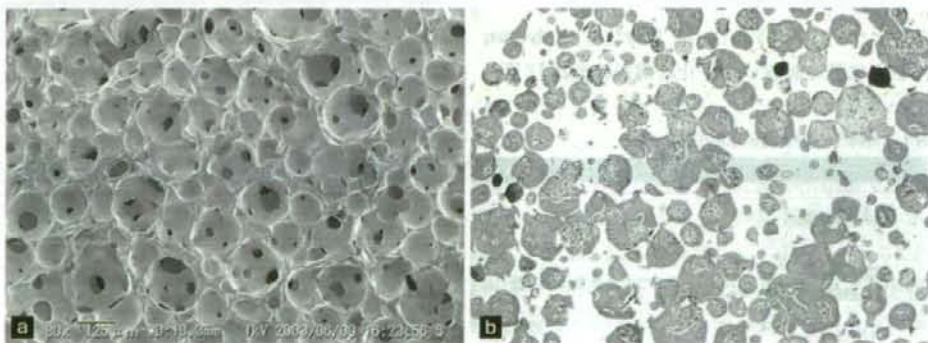


図1 多孔体人工骨と間葉系幹細胞を利用した骨再生

- a: 気孔率75%で気孔間連通性が優れているヒドロキシアパタイトセラミックス人工骨の走査電子顕微鏡像。各気孔内に直径数十ミクロンの連通孔が数個存在する。80倍。
b: 気孔内に間葉系幹細胞を導入して分化誘導培養した人工骨をラット皮下に移植して8週の組織像(ハマトキシリン・エオジン染色、40倍)。気孔内に旺盛な骨形成が見られる。

ており、CFU-Fのなかにはかなりの間葉系幹細胞が含まれる。間葉系幹細胞はそのままリン酸カルシウムセラミックス上に播種してラット皮下に移植すると生体内で異所性に骨組織を形成するが、間葉系幹細胞を多孔体セラミックスと複合化後、デキサメサゾン含有の培地でさらに骨芽細胞分化誘導すると移植後の骨形成がよいことが報告されている。

3 | 骨形成因子—骨の再生誘導治療

異所性に骨組織を誘導する能力をもつ骨形成因子 (bone morphogenetic protein : BMP) などの生体活性物質やその遺伝子を適切な足場材料や徐放基剤と組み合わせることで局所に効果的に作用させることにより *in situ* で骨を再生させる再生

誘導治療は数多くの試みがなされてきている。筆者らは、前述の強度と高い気孔率、気孔間連通性を併せ持つ多孔体HA人工骨にBMP-2を複合化させたデバイスが高い骨欠損修復能を有することを示した¹²⁾。また生体内吸収性の β TCP人工骨を用いた同様の研究も報告されている。一方、多孔体セラミックスなどの足場材料を用いる代わりに、TCPの粉体とBMP-2およびその徐放基剤を含むペースト状の骨再生誘導デバイスも報告されている。このような新たな骨再生誘導用デバイスは、厚生労働省の平成18、19年度次世代医療機器評価指標作成事業の対象となるなど、その早期実用化に向けて強い期待が寄せられている。

IV 骨再生医療の現状

間葉系幹細胞などを利用した骨再生医療はいまだ確立された治療法ではなく、一部の大学、研究所、企業で臨床研究から治験という段階であり、①自己の間葉系幹細胞を体外で増幅してそのまま、あるいはほかの成長因子などと混合して使用^{6,7)}、②自己の間葉系幹細胞を増幅後、足場としてセラミックス製人工骨と複合化して、あるいはさらに骨芽細胞への分化誘導後に使用⁸⁻¹⁰⁾、

③自己の間葉系幹細胞を増幅後、セラミックス製人工関節の表面と複合化しさらに骨芽細胞への分化誘導後に使用¹¹⁾、などの方法で研究・開発が行われている(表1)。筆者らは、前述の強度と高い気孔率、気孔間連通性を併せ持つ多孔体HA人工骨の気孔内に自家骨髄由来間葉系幹細胞を播種してデキサメサゾンなどの骨芽細胞分化誘導因子の存在下で分化誘導培養を行って

表1 骨再生医療の臨床応用の試み

	担体・足場		対象	開発段階
間葉系幹細胞	なし	単独またはPRPと混合	骨壊死 骨延長 歯槽骨欠損	臨床研究
間葉系幹細胞 骨膜細胞	リン酸カルシウム系多孔体人工骨	混合のみ または混合後骨芽細胞分化誘導	大型骨欠損 分節状骨欠損	臨床研究
骨形成因子 (BMP-2, BMP-7)	コラーゲン		脊椎固定術 脛骨開放骨折 偽関節	欧米で上市
血小板由来増殖因子	リン酸カルシウム系多孔体人工骨		歯槽骨欠損	欧米で上市
線維芽細胞増殖因子	ゼラチン	ヒドロゲルに含浸	骨切り術	臨床研究



図2 自家骨髄由来間葉系幹細胞導入人工骨の臨床研究

大阪大学で行っている自家骨髄由来間葉系幹細胞導入人工骨による骨疾患の治療の臨床研究の概要。対象は良性骨腫瘍などによる大型の骨欠損である。

作成した培養骨を使用した臨床研究を行っており、大型の良性骨腫瘍などを切除した後の骨欠損の治療として移植し、本治療法の安全性、有効性を検討している(図2)⁹⁾。このような臨床研究を通じて安全性、有効性のみならず、骨再生医療における品質管理法、有効性評価法などの標準化につながる知見や、費用対効果を含む重要なデータが得られるはずである。一方、このような骨の細胞治療の臨床成績に関しては、これまで限られた報告しかない。Quartoらは2001年に四肢長管骨の大型骨欠損に対して多孔体人工骨と自家骨髄由来間葉系幹細胞を利用した骨再生医療による臨床治療例を報告しており、最近、その6~7年以上の経過観察結果も報告された⁹⁾。わが国ではOhgushiらのグループがやはり自家骨髄由来間葉系幹細胞を人工骨やセラミックス製人工関節上で培養し骨芽細胞へ分化誘導して使用した例を報告しているほか¹¹⁾、Yamadaらが顎骨などでの間葉系幹細胞の使用例を報告している⁷⁾。また骨膜細胞と多孔体人工骨を用いた手指骨の再生の報告もある¹⁰⁾。これらの報告では危惧されていた感染や腫瘍化などの重大な

合併症は起こっておらず安全性の面では良好なデータが蓄積されてきている。しかし、これらはいずれも比較対照試験ではなく、後向き観察研究であり、この治療法の有効性については従来の治療法に比した優位性が証明されたとはいえない。

骨の再生誘導については、すでに米国ではウシコラーゲンを担体としたrhBMP-2(ヒト遺伝子組換えBMP-2, INFUSE® Bone Graft, Medtronic Sofamor Danek, Inc.)やOP-1(osteogenic protein-1, rhBMP-7と同一, OP-1® Implant/Putty, Stryker Biotech, Inc.)が脊椎椎間固定術、脛骨開放骨折、偽関節などを対象に認可され製品として市販されているが、BMPの製造には哺乳類細胞を使う必要があるため効率が悪く、またヒトでは大量のタンパクが必要であることから、きわめて高価な製品になっている。さらに、ウシコラーゲンを使用しているため病原伝染性の問題も否定できない。わが国ではまだ使用できないが、製造方法の改善や作用を増強させる工夫によってこれらの問題を解決した製品が早期に使用できるようになることが望まれる。

おわりに

骨の欠損に対する治療法は古くから組織移植、バイオマテリアル、骨延長などの技術を駆使してきわめて優れた方法が確立されてきた。骨再生技術が確立されればこれらの方法に新たな選択肢を加えることになる。今後、「骨の再生医療には何ができるのか?」、「どのような病態にど

のように使うのか?」、そのポテンシャルと限界の科学的分析、「医療」として社会に還元されるための費用対効果分析が重要であり、これらを通じて難治性骨疾患の治療法としての骨再生医療の位置づけを明確にしていく必要がある。



参考文献

- 1) Uchida A, et al : The use of calcium hydroxyapatite ceramic in bone tumour surgery. J Bone Joint Surg, 72-B : 298-302, 1990.
- 2) Yoshikawa H, Uchida A : Clinical application of calcium hydroxylapatite ceramic in bone tumor surgery. Biomaterials and Bioengineering Handbook, Wise DL, Marcel Dekker, New York, 433-455, 2000.
- 3) Matsumine A, et al : Calcium hydroxyapatite ceramic implants in bone tumour surgery. A long-term follow-up study. J Bone Joint Surg, 86-B : 719-725, 2004.
- 4) Ogoe A, et al : Comparison of hydroxyapatite and beta tricalcium phosphate as bone substitutes after excision of bone tumors. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 72 : 94-101, 2005.
- 5) Nishikawa M, et al : Bone tissue engineering using novel interconnected porous hydroxyapatite ceramics combined with marrow mesenchymal cells : quantitative and three-dimensional image analysis. Cell Transplant, 13 : 367-376, 2004.
- 6) Kitoh H, et al : Transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in distraction osteogenesis of the long bones. Bone, 40 : 522-528, 2007.
- 7) Yamada Y, et al : Translational research for injectable tissue-engineered bone regeneration using mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma : From basic research to clinical case study. Cell Transplant, 13 : 343-355, 2004.
- 8) 名井 陽, 他 : 人工骨と間葉系幹細胞を利用した再生医療. 生体医工学, 44 : 530-536, 2006.
- 9) Marcacci M, et al : Stem cells associated with macroporous bioceramics for long bone repair : 6- to 7-year outcome of a pilot clinical study. Tissue Eng, 13 : 947-55, 2007.
- 10) Vacanti CA, et al : Replacement of an avulsed phalanx with tissue-engineered bone. N Engl J Med, 344 : 1511-1514, 2001.
- 11) Ohgushi H, et al : Tissue engineered ceramic artificial joint—ex vivo osteogenic differentiation of patient mesenchymal cells on total ankle joints for treatment of osteoarthritis. Biomaterials, 26 : 4654-4661, 2005.
- 12) Kaito T, et al : Potentiation of the activity of bone morphogenetic protein-2 in bone regeneration by a PLA-PEG/hydroxyapatite composite. Biomaterials, 26 : 73-79, 2005.
- 13) Tamai N, et al : Novel hydroxyapatite ceramics with an interconnective porous structure exhibit superior osteoconduction in vivo. J Biomed Mater Res, 59 : 110-117, 2001.
- 14) Myoui A : Three-dimensionally engineered hydroxyapatite ceramics with interconnected pores as a bone substitute and tissue engineering scaffold. Biomaterials in Orthopedics, Yaszemski MJ, et al, Marcel Dekker, New York, 287-300, 2003.
- 15) Sakamoto M, et al : Development of superporous hydroxyapatites and their examination with a culture of primary rat osteoblasts. J Biomed Mater Res A, 82 : 238-242, 2007.

1	人工関節の基本構造
2	骨接合材料(プレート、髄内釘など)
3	創外固定器
4	脊椎インストゥルメント
5	人工生体材料(人工骨)
6	関節鏡の基本構造

人工生体材料(人工骨)

玉井宣行¹⁾ 名井 陽²⁾ 吉川秀樹¹⁾

key words ハイドロキシアパタイト β -TCP 連通孔 骨再生

はじめに

人工生体材料とは外傷、疾病などにより欠損した組織を修復、置換するため使用される生体親和性の高い素材を指し、主にポリマー、金属、ハイドロキシアパタイト等の各種セラミック、ハイドロゲルなどがあげられる。それらの素材を組み合わせることで人工的な臓器をつくりあげていくが、整形外科領域では人工関節、人工骨、人工血管は臨床的使用においても非常にいい結果が得られるため、近年では普遍的に使用される人工材料といえる。一方で人工軟骨、人工椎間板、人工神経、人工靭帯に関してはさまざまな研究はされているものの臨床的使用に関して一定の見解が得られていないのが現状といえる。

本稿では、現在発売されているさまざまな人工骨(骨補填材)の成分、構造、その適応症例、使用方法について述べるとともに、人工骨を用いたティッシュエンジニアリングなどの未来的医療の試みを紹介する。

人工骨の変遷

近年まで、アルミナ、ジルコニア、バイオグラ

ス、ハイドロキシアパタイト、 β -リン酸三カルシウム(β -TCP)などさまざまな素材が人工骨として使用されてきている。そのなかでも、ハイドロキシアパタイト、 β -TCPは哺乳類の骨、歯の無機質成分に類似しており、その生体親和性、骨伝導能をみても人工骨として非常に適していると考えられる。それらのことより、1980年代より整形外科、歯科口腔外科領域において骨補填剤としてハイドロキシアパタイト多孔体が使用され始めた(初代ハイドロキシアパタイト人工骨)。しかし初代ハイドロキシアパタイト人工骨は内部に有効な連通気孔構造をもたないため内部にまで本来目的とする骨新生が起こらなかった¹⁾。細胞が十分通りうる大きさの気孔間連通孔と適度の初期強度を有する人工骨が理想とされ気孔間連通孔構造を有する次世代人工骨が近年使用されている²⁾。

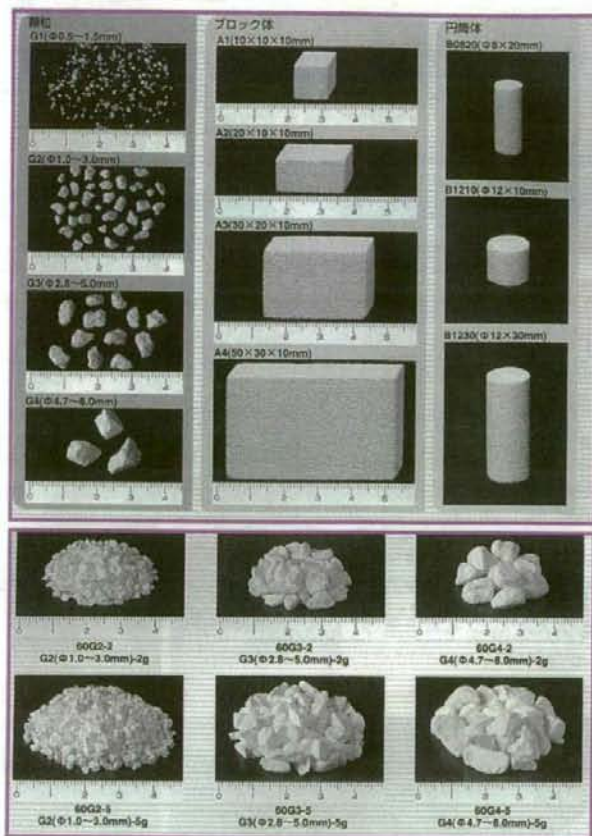
人工骨の形状

ハイドロキシアパタイト、 β -TCP人工骨は主に0.5 mmから8 mmまでの大きさの顆粒状、10 mmから50 mm程度の立方体、直方体、円柱状などの形状である。図1にオリンパステルモバイオマテリアル社製オスフェリオン、オスフェリオン60(β -TCP人工骨)のラインアップのマクロ写真を示す。このようにさまざまな形状のなかから最も適しているものを選択し使用することがで

¹⁾ 大阪大学大学院医学系研究科器管制御外科学(整形外科)

²⁾ 大阪大学医学部附属病院未来医療センター

図1 人工骨のマクロ像



(上: オスフェリオン, 下: オスフェリオン 60)

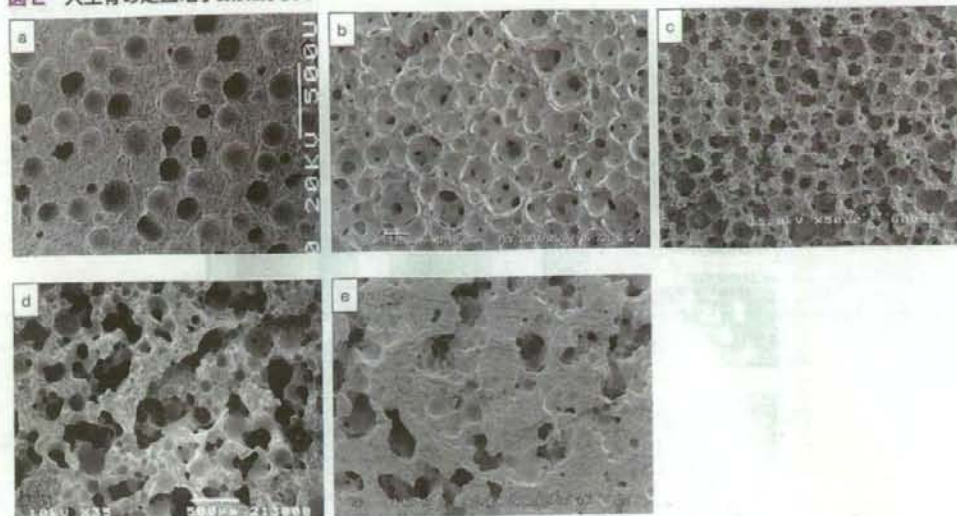
きる。ここには示していないが他社製のハイドロキシアパタイト人工骨も外観上およびサイズ形状のバリエーションは同様のため掲載していない。

各種人工骨の構造、力学的特性など

人工骨の構造、気孔率(気孔が占める割合)、強度などはその主成分、製造方法、焼灼温度などで変化してくるが、図2に示すように各製品により気孔およびその隔壁の構造がバラエティーに富んでいるのが観察できる。図2-aは上述した“初代ハイドロキシアパタイト”であり隣接する気孔が全く連通していないため気孔率35～48%であ

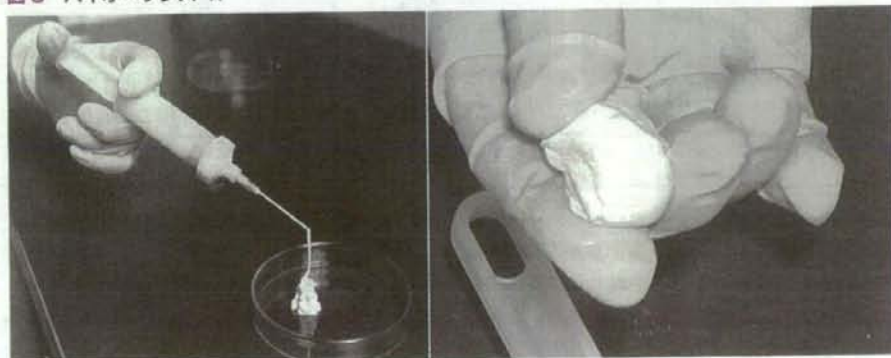
るが初期強度が35 MPaを有し比較的機械的強度を有するのが利点と考えられる。図2-b～eは内部に有効な連通気孔構造をもつ“次世代人工骨”である。いずれも動物実験による骨内埋植試験で内部の気孔での旺盛な新生骨が観察されており骨伝導能(骨伝導=新しい骨をつくる足場)は非常に優れているといえる。図2-bのネオボーンは気孔率が75%と高气孔率であるにもかかわらず初期圧縮強度が8～10MPaと比較的強度を有するのが特徴である。図2-c, dは気孔率が各々85%, 75%, 圧縮強度がいずれも1 MPa程度と初期強度にやや弱さをみせる代わりに非常に早期より気孔内に骨新生を認めると同時に緩徐に材料そのものが吸収されるのを特徴としている(図2-eはd

図2 人工骨の走査電子顕微鏡写真



- a: オリンパスステルモバイオマテリアル(株)製 ボーンセラム(ハイドロキシアパタイト)
 b: エム・エム・ティー(株)製 ネオボーン(ハイドロキシアパタイト)
 c: ペンタックス(株)製 アパセラム-AX(ハイドロキシアパタイト)
 d: オリンパスステルモバイオマテリアル(株)製 オスフェリオン(β -TCP)
 e: オリンパスステルモバイオマテリアル(株)製 オスフェリオン 60 (β -TCP)

図3 バイオベックス-R



ペースト状(左), 粘土状(右)

の気孔率を下げ初期強度を増している商品である)。また人工骨の形状に工夫を凝らしペースト状もしくは粘土状にて骨欠損部に補填しやすくしている製品も発売されている(図3: ペンタックス(株)製 バイオベックス-R)。

人工骨使用の実際

【1】適応症例

自家骨移植の①採骨部の侵襲、②採骨にともなう手術時間の延長、余剰な出血、③採骨量の限界など、の問題点を解決するためにハイドロキシアパタイト、 β -TCP人工骨が誕生しており、

図4 人工骨の適応



a: 人工骨適応症例のシエーマ
 b: 多発性骨髄腫に対する人工骨使用例
 c: 多発性骨髄腫に対する PMMA セメント使用例

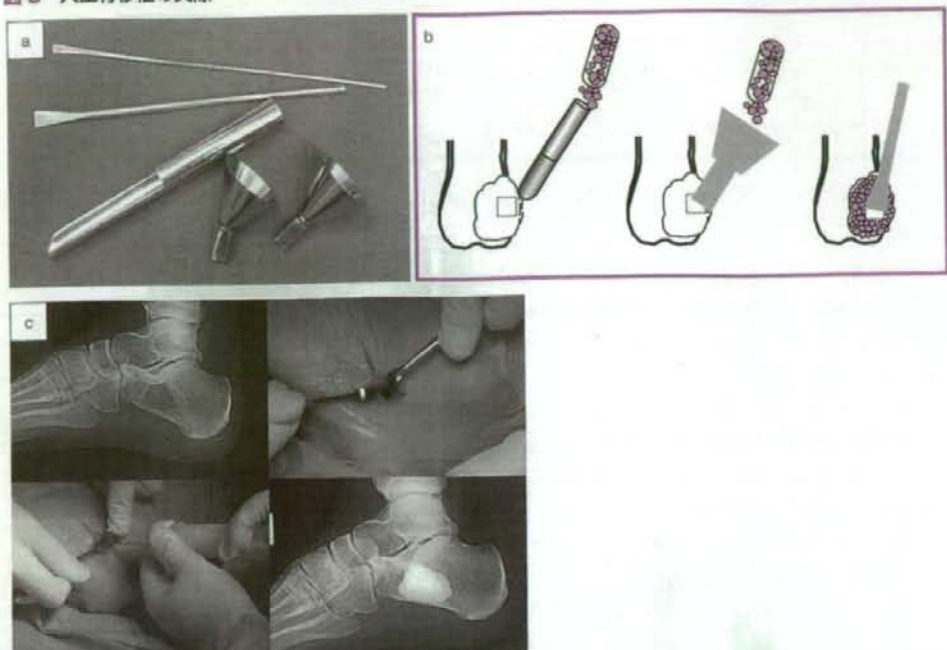
実際人工骨(特に連通気孔構造をもつ次世代人工骨)は自家骨移植に比べても遜色のないレベルに達してきていると考えられる。人工骨使用の適応は基本的には自家骨移植に準じて骨欠損部への補填となるが、初期強度(特に曲げ、捻り強度)が弱いこと、またそれ自体骨誘導能(骨芽細胞をよび寄せたり、骨芽細胞へ分化させる力)をもたないこと、を考慮すると海綿骨の欠損部位や比較的小さな皮質骨の欠損(全周 1/3 以下程度)への使用が適していると考えられ、血流の乏しい元来血管柄付き骨移植などが適応となる部位や悪性腫瘍などにより骨形成が期待できない部位への人工骨単独

の使用は避けるべきである。図 4-a のシエーマに示すように、骨折ともなう海綿骨の圧潰性欠損、人工関節のゆるみともなう骨溶解、良性骨腫瘍、骨粗鬆症ともなう粉碎型骨折などが人工骨単独使用のよい適応と思われる。図 4-b に多発性骨髄腫に人工骨(図 4-b の白矢印が人工骨移植部)を使用した例を示すが良好な骨形成が得られなかったため術後 1 年にて病的骨折を生じた。これらのことより良好な骨形成が期待できない場合は、迷わず強固な内固定を併用した PMMA セメント(図 4-c の白矢印)充填術や腫瘍用人工関節置換術を選択すべきである(図 4-c)。

[2] 移植方法

立方体、直方体、円柱状などの人工骨を使用する場合、合骨欠損部への移植は容易であるが、顆粒状の人工骨はハンドリングが悪いので図 5-a のような自作の専用器具で骨欠損部に補填していく。良性骨腫瘍における人工骨移植方法のシエーマを図 5-b に示す。腫瘍掻爬を行う際の開窓部より特製の滑り台や漏斗を用いて人工骨顆粒を骨欠損部に補填し、押し棒にて人工骨を壊さないように注意深く押し込んでいく。また、骨腫瘍などのように腫瘍掻爬の必要性のない病変には小切開

図5 人工骨移植の実際

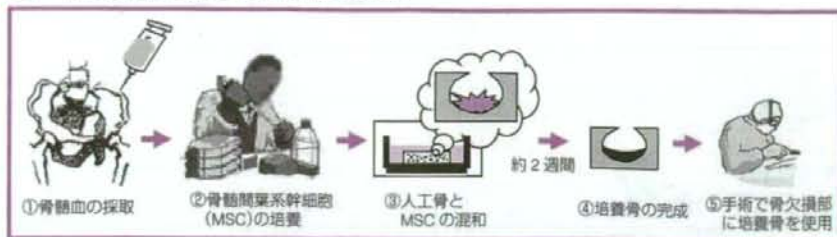


a: 人工骨補填用器具
 b: 骨腫瘍に対する人工骨移植方法のシエーマ
 c: 小切開でのバイオボックス-Rの使用法 (カラーで目次に再掲)

図6 良性骨腫瘍に対する人工骨腫瘍のX線像



図7 骨髄間葉系幹細胞を使った培養骨の試み



にて先に紹介した(図3)バイオベックス-Rを注射器にて注入する方法もある(図5-c)。

[3] 症例提示 (図6)

47歳、女性、左大腿骨骨巨細胞腫に対してハイドロキシアパタイト人工骨(ネオボン)を使用した症例である。腫瘍摘出後の巨大骨欠損部に図5-bのごとく人工骨顆粒の充填を行った。この症例では骨皮質の欠損が全周の1/3～1/4程度であったため内固定、外固定は行っていない。経時的にX線を観察すると術直後に確認できる人工骨顆粒の一粒一粒が徐々に骨形成を示唆する硬化像(X線上白く変化)を示し始め(術後3カ月)、術後12カ月ではその顆粒自体が確認しづらくなり(顆粒の間にも骨形成が起こってきている)術後36カ月では全体が均一に硬化像を示している。

術後療法に関しては、術後早期より膝関節の可動域訓練を開始、術後3週より1/3荷重、術後8週には全荷重、X線にて骨形成の確認できる術後12週をめでに日常生活への復帰を行った。

人工骨の優れた骨伝導能を示してきた、しかし、人工骨単独で使用可能なのは骨再生条件の良好な比較的小さな骨欠損に限られる。感染による骨欠損、偽関節、腫瘍による高度骨欠損などの骨形成条件の悪い部位には人工骨単独での骨移植では不十分で、人工骨自体に骨形成能を有するbio-active人工骨が必要と考えられる。骨髄には、間葉系幹細胞が存在し、この幹細胞は骨を形成する骨芽細胞に分化することが報告されている³⁾。その骨髄間葉系幹細胞と人工骨をハイブリッドさせることにより骨形成能をもつ人工骨を作成できることが近年動物実験で明らかになった^{4,5)}。この骨髄幹細胞培養技術による培養骨を用いた骨関節疾患の治療を大阪大学医学部付属病院、未来医療センターの臨床研究プロジェクトとして現在計画中である(図7)。この培養骨の技術が確立されれば、これまで自家骨移植が標準である整形外科疾患を、侵襲的で合併症の多い自家骨採取を行わずに培養骨のみで治療できると考えられる。

人工骨を用いたティッシュエンジニアリング

これまでにハイドロキシアパタイト、 β -TCP

文献

- 1) Ayers RA et al: Long-term bone ingrowth and residual microhardness of porous block hydroxyapatite implants in humans. *J Oral Maxillofac Surg* 56: 1297-1301, 1998.
- 2) Tamai N et al: Novel hydroxyapatite ceramics with an interconnective porous structure exhibit superior osteoconduction in vivo. *J Biomed Mater Res* 59(1): 110-117, 2002.
- 3) Maniopoulos C et al: Bone formation in vitro by stromal cells obtained from bone marrow of young adult rats. *Cell*

Tissue Res 254: 317-330, 1988.

- 4) Yoshikawa T et al: Analysis of gene expression in osteogenic cultured marrow/hydroxyapatite construct implanted at ectopic sites: A comparison with the osteogenic ability of cancellous bone. *J Biomed Mater Res* 41: 568-573, 1998.
- 5) 玉井宣行・他: 新規人工骨の開発と骨組織の tissue engineering の試み. *関節外科* 21: 1272-1278, 2002.

Treatment and Prognosis of Brain Metastases From Gynecological Cancers

Kazuhiko OGAWA, Yoshihiko YOSHII*, Yoichi AOKI**, Yutaka NAGAI**, Yukihiro TSUCHIDA*, Takafumi TOITA, Yasumasa KAKINOHANA, Wakana TAMAKI, Shiro IRAHA, Genki ADACHI, Makoto HIRAKAWA**, Kazuya KAMIYAMA**, Morihiko INAMINE**, Akio HYODO*, and Sadayuki MURAYAMA

Departments of Radiology, *Neurosurgery, and **Obstetrics and Gynecology, University of the Ryukyus School of Medicine, Okinawa

Abstract

Brain metastases from gynecological cancers were retrospectively investigated in 18 patients who were treated between 1985 and 2006. Six patients received surgical resection followed by radiotherapy, and 12 patients received only radiotherapy. The median survival for all patients was 4.1 months (range 0.7-48.2 months), and the actuarial survival rates were 11% at both 12 months and 24 months. Univariate analysis showed that treatment modality, extracranial disease status, total radiation dose, number of brain metastases, and Karnofsky performance status (KPS) all had statistically significant impacts on survival. Two patients survived for more than 2 years, and both had single brain metastasis, inactive extracranial disease, 90-100% KPS, and were treated with surgical resection followed by radiotherapy. Improvements in neurological symptoms were observed in 10 of the 12 patients treated with palliative radiotherapy, with median duration of 3.1 months (range 1.5-4.5 months). The prognoses for patients with brain metastases from gynecological cancers were generally poor, although selected patients may survive longer with intensive brain tumor treatment. Palliative radiotherapy was effective in improving the quality of the remaining life for patients with unfavorable prognoses.

Key words: radiation therapy, brain metastasis, gynecological neoplasm, uterine cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer

Introduction

Brain metastases develop in approximately 10-30% of cancer patients and the prognoses of these patients have historically been poor. The most common primary tumors responsible for brain metastases are lung, breast, and unknown primary tumors, and melanoma.⁴¹⁾ In contrast, brain metastases originating from gynecological malignancies are extremely rare, with the exception of choriocarcinoma, and the incidence of brain metastases in clinical series for all gynecological cancers is approximately 1%.^{36,41)}

Recently, advances in neuroimaging, such as computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) imaging, have allowed careful monitoring of cancer patients, which together with the increased

survival of patients, has led to more frequent and earlier detection of brain metastases. Therefore, clinical reports of brain metastases from gynecological cancers have increased gradually.^{19,32)}

The present study evaluated our experience with brain metastases from gynecological cancers to identify the treatments and factors that influence the prognosis of these patients.

Materials and Methods

A retrospective review of the medical records of 2729 patients with gynecological cancer treated at the University of the Ryukyus Hospital between 1985 and 2006 identified 18 patients (0.7%) with documented brain metastases from gynecological cancers. The brain metastases were diagnosed by CT with contrast medium or, more recently, CT and/or MR imaging. Six of the 18 patients had histo-

logical confirmation of the diagnosis after undergoing surgical resection of the brain lesion. All patients underwent primary medical evaluation including detailed history, review of symptoms, and physical examination before a treatment plan was formulated, and follow-up information was obtained from the patients' records or from communications with the patients or their physicians.

Six of the 18 patients were treated with surgical resection followed by radiotherapy (S + RT group), and the remaining 12 patients were treated with radiotherapy (RT group). Radiotherapy used a 4-MV, 6-MV, or 10-MV linear accelerator to administer daily fractions of 2-3 Gy 5 days per week. Stereotactic radiosurgery was not applied. Fifteen patients received whole brain radiotherapy (WBRT) of 5-50 Gy (median dose 30 Gy), and three patients received WBRT (40 Gy in 20 fractions) followed by local boost using the appropriate technique (dose range 50-60 Gy). The doses were 30-60 Gy (median 50 Gy) for the S + RT group and 5-50 Gy (median 30 Gy) for the RT group. Corticosteroids in individualized doses were given during radiotherapy. Three patients then received systemic chemotherapy using cisplatin with or without 5-fluorouracil or a combination of adriamycin and cyclophosphamide.

In this study, statistical analysis examined the following potential prognostic factors affecting survival: age (<65 years or ≥65 years), Karnofsky performance status (KPS; ≥70% or <70%), primary histology (squamous cell carcinoma or others), initial International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, extracranial disease status (active or inactive), number of brain metastases (single or multiple), greatest dimension of brain metastases (<4 cm or ≥4 cm), interval between diagnosis of primary tumor and brain metastases (<2 years or ≥2 years), treatment modality for brain metastases (S + RT or RT), total radiation dose (<50 Gy or ≥50 Gy), primary tumor site (ovary or others), and use of

chemotherapy (yes or no). Patients were considered to have no evidence of active extracranial disease if there were no metastases outside the brain and the primary tumor was controlled. The term *controlled primary tumor* referred to a primary tumor in complete remission after surgical resection, radical radiotherapy/radiochemotherapy, or a combination of these treatments.

A recursive partitioning analysis (RPA) of three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) studies used the following classification: Class 1, patients with KPS ≥70, age <65 years with controlled primary disease and no evidence of extracranial metastases; Class 3, patients with KPS <70; and Class 2, all remaining patients who did not fit into Class 1 or 3.¹⁴ To ascertain whether this scoring system is also applicable to patients with brain metastases from gynecological cancers, our patients were grouped into these three classes for analysis.

All data were updated to December 2006. Overall survival rate was calculated according to the Kaplan-Meier method¹⁸ and survival was measured from the date of diagnosis of brain metastases until the date of last follow up or until death. Differences between groups were estimated using the log-rank test.²⁷ A probability level of 0.05 was chosen for statistical significance. Statistical analysis was performed using the SPSS software package (version 11.0; SPSS Inc., Chicago, Ill., U.S.A.).

Results

Table 1 indicates the incidence rates of brain metastases from gynecological cancers according to the primary tumor site. In total, 0.7% of the patients with gynecological malignancies treated in our institutions developed brain metastases. The incidence of brain metastases from ovarian cancer (2.1%) was higher than those from other primaries (0.4-0.7%).

The patients were aged 38-74 years (median 53

Table 1 Incidences and median survival of patients with brain metastases (BM) from gynecological cancers

Primary site	Previous reports			Current study		
	Reference No.	Incidences of BM (%)	Median survivals (mos)	Patients with BM/total patients	Incidence of BM (%)	Median survival (range) (mos)
Ovary	4, 10-19	0.3-2.2	1.3-19.5	7/335	2.1	7.3 (0.9-48.2)
Uterine cervix	20-24	0.4-1.2	3.0-7.8	7/1716	0.4	2.8 (0.7-28.4)
Uterine corpus	25-30	0.3-0.9	1.0-5.3	4/556	0.7	4.3 (3.1-4.9)
All sites included*	31	1.8	7.3	18/2729	0.7	4.1 (0.7-48.2)

*Other sites include vagina, vulva, and fallopian tube.

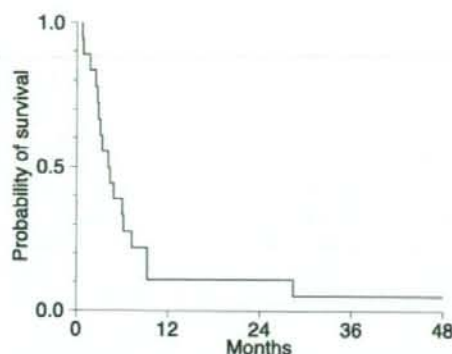


Fig. 1 Actuarial overall survival curves for the 18 patients with brain metastases from gynecological cancers.

years) at the time of initial diagnosis of gynecological cancers. All patients had histologic confirmation of their primary lesion. Seven patients had squamous cell carcinoma, and 11 had adenocarcinoma. At the time of initial primary treatment, 11 patients had clinical FIGO stage I-II tumors, and seven had stage III-IV tumors.

The patients were aged 42-74 years (median 55 years) at the time brain metastases appeared, and KPS was 30-100% (median 60%). The signs and symptoms were headache in eight patients, motor weakness in seven, seizures in two, and cerebellar dysfunction, disorientation, speech disturbance, and diplopia in one each. All patients underwent chest radiography, chest CT, and abdominal CT. Sixteen of the 18 patients underwent radionuclide bone scintigraphy. Extracranial disease status was active in 14 patients; three had recurrent extracranial metastases, and 11 had both uncontrolled primary tumor and extracranial metastases. The interval between the diagnoses of primary tumor and appearance of brain metastases was 0-78 months (median 16 months). Five patients had single brain metastasis, and six had brain metastases with largest dimension ≥ 4 cm.

The median survival was 4.1 months (range 0.7-48.2 months). The actuarial overall survival rates were 11% at both 12 months and 24 months (Fig. 1). The median survival was 9.3 months (range 4.9-48.2 months) for patients in the S + RT group and 2.9 months (range 0.7-6.2 months) for patients in the RT group. Univariate analysis showed that treatment modality, KPS, extracranial disease status, number of brain metastases, and total radiation dose all had statistically significant impacts on sur-

Table 2 Univariate analysis of various potential prognostic factors for survival in patients with brain metastases (BM) from gynecological cancers

Variable	No. of patients	Overall survival at 1 yr	p Value
Treatment modality			
S + RT	6	33	0.0005
RT	12	0	
Extracranial disease			
active	14	0	0.0011
inactive	4	25	
Total radiation dose			
< 50 Gy	14	0	0.013
≥ 50 Gy	4	50	
No. of BM			
single	5	40	0.019
multiple	13	0	
KPS			
< 70%	10	0	0.021
$\geq 70%$	8	25	
Primary tumor site			
ovary	7	14	0.065
others	11	9	
Primary tumor histology			
squamous cell carcinoma	7	14	0.25
adenocarcinoma	11	9	
Age			
< 65 yrs	12	17	0.29
≥ 65 yrs	6	0	
Use of chemotherapy			
yes	3	27	0.40
no	15	7	
Initial FIGO stage			
stages I-II	11	9	0.42
stages III-IV	7	14	
Interval from primary Dx to BM Dx			
< 2 yrs	12	8	0.60
≥ 2 yrs	6	17	
Greatest dimension of BM			
< 4 cm	12	8	0.83
≥ 4 cm	6	17	

Dx: diagnosis, FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics, KPS: Karnofsky performance status, RT: radiotherapy, S: surgery.

vival (Table 2). No significant differences in survival were seen with respect to other factors.

Two patients survived for more than 2 years. Both patients had single brain metastasis, inactive extracranial disease, 90-100% KPS, and were treated with S + RT. No late complications, such as mental deterioration, were observed during follow up in either patient. One patient died of recurrent brain metastasis after 48.2 months, and the other patient died of recurrent extracranial metastasis after 28.4 months.

The median survival was 22.4 months for the three patients in RPA class I, 4.9 months for the six patients in RPA class II, and 2.8 months for the nine patients in RPA class III. There were statistically significant differences in survival between these groups ($p = 0.001$).

Ten of the 12 patients treated with palliative radiotherapy showed improvements in neurological symptoms, including headache, motor weakness, seizures, and cerebellar dysfunction, with duration of 1.5–4.5 months (median 3.1 months). Six of these 12 patients died of brain metastases accompanied by deterioration of neurological symptoms, and the other six patients died of pneumonia without deterioration of neurological symptoms.

Discussion

In the current study, 0.7% of the patients with gynecological cancers treated in our institutions developed brain metastases. The incidence of brain metastases from ovarian cancer (2.1%) was higher than those from other primaries (0.4–0.7%). This is consistent with other studies with the reported rates of 0.3–2.2% for ovarian cancer and 0.6–0.9% for other cancers.^{1,6–13,16,17,19–21,23–26,31,34,35,37,38} Clearly, brain metastases from gynecological malignancies are rare, but recent reports suggest an increasing incidence of brain metastases, especially in patients with ovarian cancer.^{19,32} The use of effective combination chemotherapy, especially regimens containing cisplatin for ovarian cancer, may increase survival, providing time for occult brain metastases to become overt. Another explanation for the possible increase in brain metastases is the availability of better imaging techniques for diagnosis.³² Further studies are required to monitor whether incidence rates among these patients will continue to increase in the future.

The primary mechanism of spread to the brain is dissemination to the lungs, then to the brain via the pulmonary vasculature.⁴¹ Brain metastases from gynecological cancers are usually found in association with widely disseminated disease.^{1,19,29,31} Our study found that 14 of 18 patients had active extracranial diseases at diagnosis of brain metastases. These results indicate that patients with brain metastases usually have disseminated systemic diseases at the time of clinical appearance of brain metastases.

Brain metastases are a major detrimental event in the natural history of most malignancies. In the majority of patients, the treatment of brain metastases is a palliative measure, because the primary disease is often advanced, and the general condition of these patients often is poor. Despite numerous

studies designed to improve treatment outcome, the median survival is only 3–6 months.^{4,33,41} In the present study, the median survival was 4.1 months, and actuarial survival was 11% at both 12 months and 24 months. Therefore, our results also indicated that the prognoses of patients with brain metastases from gynecological cancers were generally poor, like those from non-gynecological sites.

Achieving local tumor control in the brain is now known to improve the survival of selected patients. Two randomized trials that excluded patients with multiple brain metastases showed that surgical resection plus radiotherapy was significantly better than only radiotherapy.^{30,39} Stereotactic radiosurgery also provided local control equivalent to surgery and facilitated the treatment of patients with surgically inaccessible or multiple lesions.^{2,5} In our study, both patients who survived for more than 2 years were treated with S + RT. Both patients had inactive extracranial disease, and also had KPS of 90–100%. The median survival for the three patients in RPA class I (all treated with S + RT) was 22.4 months, which was comparable with the 14.8 months in the previous S + RT study.³ The median survival of 4.9 months for the six patients in RPA class II (2 treated with S + RT) and that of 2.8 months for the nine patients in class III (1 treated with S + RT) were comparable with the 3.8–4.2 months and 2.3 months, respectively, in the previous studies.^{14,15} Brain metastases from ovarian cancer are responsive to chemotherapy.^{28,40} Therefore, multimodal treatments may provide better results in selected patients who may profit from effective local tumor control in the brain, than in all patients with brain metastases from gynecological cancers.

The present study also indicated that for patients with unfavorable prognoses, palliative radiotherapy was effective in improving the quality of remaining life, as in patients with other primaries. WBRT is effective for the palliation of symptoms resulting from intracranial metastases.²² The result of the first two RTOG metastatic brain studies, which mainly incorporated patients with metastatic lung and breast cancer, suggested that the administration of WBRT could improve neurologic function in 50% of patients, and 70% to 80% of patients spent their remaining lives in an improved or stable neurologic state.⁴ Symptomatic response was obtained in 23 of 32 patients with brain metastases from ovarian cancer.¹¹ All of 15 ovarian cancer patients with brain metastases who received radiotherapy showed improvement in neurological symptoms.³⁴ The present study, which included ovarian cancer, uterine cervical cancer, and uterine corpus cancer, observed improvements of neurological function in 10 of 18

patients after treatment.

The present study indicates that the prognoses for patients with brain metastases from gynecological cancers are generally poor, although selected patients may survive longer with intensive brain tumor treatment. Palliative radiotherapy is recommended for patients with unfavorable prognoses. However, this retrospective study included a relatively small number of patients, so further studies are necessary to confirm our results.

References

- 1) Aalders JC, Abeler V, Kolstad P: Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 17: 85-103, 1984
- 2) Adler JR, Cox RS, Kaplan I, Martin DP: Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 76: 444-449, 1992
- 3) Agboola O, Benoit B, Cross P, Da Silva V, Esche B, Lesiuk H, Gonsalves C: Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 155-159, 1998
- 4) Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR: The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 1-9, 1980
- 5) Breneman JC, Warnick RE, Albright RE Jr, Kukiatiinant N, Shaw J, Armin D, Tew J Jr: Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. Results of a single institution series. *Cancer* 79: 551-557, 1997
- 6) Bruzzone M, Campora E, Chiara S, Giudici S, Merlini L, Simoni C, Mammoliti S, Rubagotti A, Rosso R: Cerebral metastases secondary to ovarian cancer: still an unusual event. *Gynecol Oncol* 49: 37-40, 1993
- 7) Chen PG, Lee SY, Barnett GH, Vogelbaum MA, Saxton JP, Flemming PA, Suh JH: Use of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification system and predictors of survival in 19 women with brain metastases from ovarian carcinoma. *Cancer* 104: 2174-2180, 2005
- 8) Cohen ZR, Suki D, Weinberg JS, Marmor E, Lang FF, Gershenson DM, Sawaya R: Brain metastases in patients with ovarian carcinoma: prognostic factors and outcome. *J Neurooncol* 66: 313-325, 2004
- 9) Cormio G, Lissoni A, Losa G, Zanetta G, Pellegrino A, Mangioni C: Brain metastases from endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 61: 40-43, 1996
- 10) Cormio G, Pellegrino A, Landoni F, Regallo M, Zenetta G, Colombo A, Mangioni C: Brain metastases from cervical carcinoma. *Tumori* 82: 394-396, 1996
- 11) Corn BW, Greven KM, Randall ME, Wolfson AH, Kim RY, Lanciano RM: The efficacy of cranial irradiation in ovarian cancer metastatic to the brain: analysis of 32 cases. *Obstet Gynecol* 86: 955-959, 1995
- 12) Dauplat J, Nieberg RK, Hacker NF: Central nervous system metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 60: 2559-2562, 1987
- 13) De Porre PM, Subandono Tjokrowardojo AJ: Brain metastases of endometrial carcinoma. Case report and review of literature. *Strahlenther Onkol* 168: 100-101, 1992
- 14) Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WC, Byhardt R: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 745-751, 1997
- 15) Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W: Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 1001-1006, 2000
- 16) Gien LT, Kwon JS, D'Souza DP, Radwan JS, Hammond JA, Sugimoto AK, Carey MS: Brain metastases from endometrial carcinoma: a retrospective study. *Gynecol Oncol* 93: 524-528, 2004
- 17) Ikeda S, Yamada T, Katsumata N, Hida K, Tanemura K, Tsunematu R, Ohmi K, Sonoda T, Ikeda H, Nomura K: Cerebral metastasis in patients with uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 28: 27-29, 1998
- 18) Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481, 1958
- 19) Kolomainen DF, Larkin JM, Badran M, A'Hern RP, King DM, Fisher C, Bridges JE, Blake PR, Barton DP, Shepherd JH, Kaye SB, Gore ME: Epithelial ovarian cancer metastasizing to the brain: a late manifestation of the disease with an increasing incidence. *J Clin Oncol* 20: 982-986, 2002
- 20) Kottke-Marchant K, Estes ML, Nuzez C: Early brain metastases in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 41: 67-73, 1991
- 21) Kumar L, Tanwar RK, Singh SP: Intracranial metastases from carcinoma cervix and review of literature. *Gynecol Oncol* 46: 391-392, 1992
- 22) Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS: The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 891-895, 1981
- 23) Larson DM, Copeland LJ, Moser RP, Malone JM Jr, Gershenson DM, Wharton JT: Central nervous system metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 68: 746-750, 1986
- 24) Mahmoud-Ahmed AS, Kupelian PA, Reddy CA, Suh JH: Brain metastases from gynecological cancers: factors that affect overall survival. *Technol Cancer Res Treat* 1: 305-310, 2002
- 25) Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Barnett GH, Webster KD, Belinson JL, Kennedy AW: The effect of radiation therapy on brain metastases from endometrial

- carcinoma: a retrospective study. *Gynecol Oncol* 83: 305-309, 2001
- 26) Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Barnett GH, Webster KD, Kennedy AW: Tumor distribution and survival in six patients with brain metastases from cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 81: 196-200, 2001
 - 27) Mantel N: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 50: 163-170, 1966
 - 28) Melichar B, Urmanska H, Kohlova T, Nova M, Cesak T: Brain metastases of epithelial ovarian carcinoma responding to cisplatin and gemcitabine combination chemotherapy: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 94: 267-276, 2004
 - 29) Ogawa K, Toita T, Kakinohana Y, Kamata M, Moromizato H, Nagai Y, Higashi M, Kanazawa K, Yoshii Y: Palliative radiation therapy for brain metastases from endometrial carcinoma: report of two cases. *Jpn J Clin Oncol* 29: 498-503, 1999
 - 30) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Murayama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B: A randomized trial of surgery in the treatment of single brain metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500, 1990
 - 31) Pectasides D, Aravantinos G, Fountzilias G, Kalofonos C, Efstathiou E, Karina M, Pavlidis N, Farmarkis D, Economopoulos T, Dimopoulos MA: Brain metastases from epithelial ovarian cancer. The Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) experience and review of the literature. *Anticancer Res* 25: 3553-3558, 2005
 - 32) Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T: Brain metastases from epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Oncologist* 11: 252-260, 2006
 - 33) Phillips TL, Scott CB, Leibel SA, Rotman M, Weigensberg J: Results of a randomized comparison of radiotherapy and bromodeoxyuridine with radiotherapy alone for brain metastases: report of RTOG trial 89-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 339-348, 1995
 - 34) Rodriguez GC, Soper JT, Berchuck A, Oleson J, Dodge R, Montana G, Clarke-Pearson DL: Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy, and surgery. *J Clin Oncol* 10: 1553-1560, 1992
 - 35) Saphner T, Gallion HH, Van Nagell JR, Kryscio R, Patchell RA: Neurologic complications of cervical cancer. A review of 2261 cases. *Cancer* 64: 1147-1151, 1989
 - 36) Smith SC, Koh WJ: Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 15: 265-278, 2001
 - 37) Sood A, Kumar L, Sood R, Sandhu MS: Epithelial ovarian carcinoma metastatic to the central nervous system: a report on two cases with review of literature. *Gynecol Oncol* 62: 113-118, 1996
 - 38) Tay SK, Rajesh H: Brain metastases from epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 15: 824-829, 2005
 - 39) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR, Brand R, Hermans J: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33: 583-590, 1993
 - 40) Watanabe A, Shimada M, Kigawa J, Iba T, Oishi T, Kanamori Y, Terakawa N: The benefit of chemotherapy in a patient with multiple brain metastases and meningitis carcinomatosa from ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 10: 69-71, 2005
 - 41) Wen PY, Black PM, Loeffler JS: Treatment of metastatic cancer: metastatic brain tumor, in Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, ed 6. Philadelphia, Lippincott-Raven, 2001, pp 2655-2670

Address reprint requests to: Kazuhiko Ogawa, M.D., Department of Radiology, University of the Ryukyus School of Medicine, 207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa 903-0215, Japan.
e-mail: kogawa@med.u-ryuky.ac.jp

Commentary

In a scientifically sound, retrospective study of 2729 patients with gynecological cancer, the authors report on 18 patients who developed brain metastases. This subgroup had a remarkably poor prognosis (median survival about 4 months) despite treatment modalities (i.e., surgical resection and radiation or radiation alone). In the 2 patients who survived for more than 2 years, both had a single brain metastasis, inactive extracranial disease, and high Karnofsky performance scores. The authors noted that palliative radiotherapy was effective in improving quality of remaining life in patients with an unfavorable prognosis.

We recommend that the authors and readers consider the use of intraoperative radiation implants in select patients with single brain metastasis for local tumor control.⁴¹ In our experience, we believe that this radiation protocol is preferred versus whole brain radiation therapy for reducing the potential for long-term radiation induced toxicity. As the authors report on their experience for a small group of patients with brain metastases from gynecological cancer, they recommend further study.

Reference

- 1) Dagnew E, Kanski J, McDermott MW, Sneed PK, McPherson C, Breneman JC, Warnick RE: Management of newly diagnosed single brain metastasis using resec-

tion and permanent iodine-125 seeds without initial whole-brain radiotherapy: a two institution experience. *Neurosurg Focus* 22 (3): E3, 2007

John M. TEW, Jr., M.D.
Medical Director

The Neuroscience Institute:
University of Cincinnati College of Medicine
and the Mayfield Clinic
Cincinnati, Ohio, U.S.A.

This paper is a retrospective review from records of 18 cases with brain metastases from gynecological cancers. The authors demonstrated that treatment modality, extracranial disease status, total radiation

dose, number of brain metastases, and KPS had significant impacts on survival. These factors have been shown both in other and their own material to be significant prognostic factors for brain metastasis. These new data could be helpful for our clinical practice in the future. However, because brain metastases from gynecological cancers are very rare, more randomized trials are needed in the future.

Ruxiang XU, M.D.

Department of Neurosurgery
Neuromedicine Research Institute
Zhujiang Hospital of Southern Medical University
Guangzhou, P.R.C.