

curative operations for endometrial cancer and were surgically categorised into different stages according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging.

Anti-heparanase antibody generation

The anti-heparanase polyclonal antibody was raised by immunising a rabbit with a peptide containing the amino acid residues from 238 to 250 the 50-kDa heparanase subunit and is able to detect both the 50-kDa and 65-kDa forms of expressed heparanase (Maxhimer et al. 2005). Specificity of this antibody was well characterised by Western blot (data not shown).

Immunohistochemistry

Tissue sections were dewaxed with xylene and rehydrated in alcohol. Slides were then heat inactivated in 10 mmol/l sodium citrate (pH 6.0) in a microwave for 3 min. Cooled slides were rinsed with PBS and then incubated with 1% H₂O₂ in methanol for 30 min at room temperature. Sections were then blocked with 5% normal goat serum in PBS for 30 min at room temperature followed by a 1-h incubation with an anti-heparanase rabbit serum (1:500 dilution) in PBS. Slides were washed and then incubated with goat antirabbit IgG-biotin conjugate (PharMingen) diluted at 1:300 in 5% human serum in PBS. Streptavidin-heparanase conjugate (Zymed Laboratories) diluted at 1:200 in PBS with 5% normal human serum was added and incubated for 45 min at room temperature. Colour was developed by DAB substrate (Sigma) followed by 3,3'-diaminobenzidine enhancer (Vector Laboratories). Slides were counterstained with Mayer's haematoxylin for 2 min, dehydrated, and mounted. Heparanase expression was determined by a board-certified pathologist and corroborated independently by three investigators in this study, all blinded to other clinicopathologic information. Heparanase expression was judged as positive by the presence of brown staining, specifically within 20% of the tumour areas. In the majority of specimens, heparanase staining was present in all tumour cells. A graded scoring system was not used because of the variation in intensity of heparanase signal between the experiments conducted at different times.

Results

IHC analysis was performed to analyse heparanase expression

As shown in Figures 1–3, heparanase was abundantly and equally expressed in both the cytoplasm and the cell membrane of the cells in endometrial cancer (Figure 1), and no heparanase expression was detected (Figure 2), and strong heparanase-positive staining was also seen at the apex of cancer invasion into myometrium (Figure 3). Of specimens staining positively for heparanase, the majority expressed heparanase uniformly throughout the tumour.

Correlation between heparanase expression and clinicopathological factors

The IHC positive for heparanase in each clinicopathological factors are presented in Table I. Tumours with deep

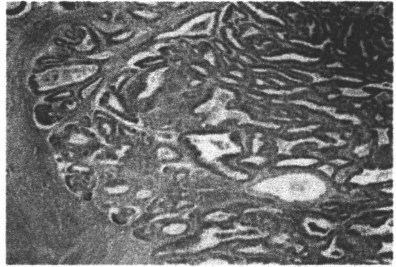


Figure 1. Heparanase abundantly and equally expressed in both the cytoplasm and the cell membrane of the cells in endometrial cancer ($\times 40$). Of specimens staining positive for heparanase, the majority expressed heparanase uniformly throughout the tumour.

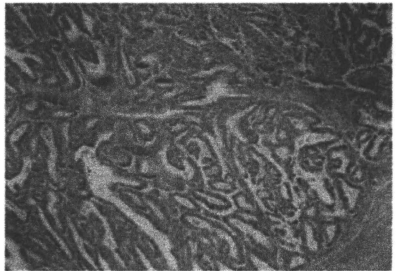


Figure 2. No heparanase expression detected ($\times 40$).

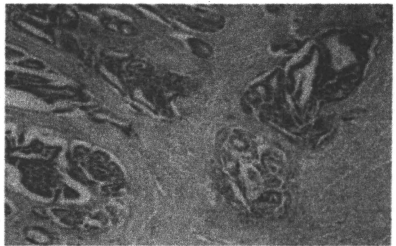


Figure 3. Strong heparanase-positive staining seen at the apex of cancer invasion into myometrium ($\times 40$).

myometrial invasion (outer half) expressed significantly higher heparanase positive rate compared with those in tumours without or with inner half myometrial invasion ($p=0.0026$). Grade 2 and 3 tumours showed a higher heparanase expression than those of grade 1 tumours, significantly ($p=0.0135$). In respect to lymph vascular space involvement (LVSI), tumours with positive LVSI had

Table I. The correlation between heparanase expression by IHC and clinicopathological factors.

Variables	No. of patients	Hep positive	p-value ^c
Median age: 56 years (range, 35–80 years)			
FIGO clinical stage			
IA	6	1	
IB	27	9	
IC	7	5	
II	4	2	
III	7	5	
IV	1	1	
Tumour grade			0.0135
1	40	14	
2+3	12	9	
Myometrial invasion			0.0026
a+b	36	11	
c	16	12	
LVS involvement ^a			0.0028
No	34	10	
Yes	18	13	
Lymph node metastasis			0.2394
No	46	19	
Yes	6	4	
Peritoneal cytology			0.0666
Yes	2	2	
No	50	21	
Ovarian metastasis			0.1933
Yes	4	3	
No	48	20	
Cervical invasion			0.0849
Yes	5	4	
No	47	19	

a significantly higher expression rate of heparanase than those with negative LVSI ($p=0.0028$). In six tumours with positive lymph nodes, the heparanase expression was observed as being higher compared to tumours with negative lymph nodes, which was not significant ($p=0.2349$). In terms of peritoneal cytology, ovarian metastasis, and cervical invasion, we observed no significant difference in the heparanase expression assessed by IHC.

Discussion

In the present study, we tested whether there was a direct correlation between heparanase expression assessed by IHC and tumour invasion or spread in endometrial cancer. Heparanase was abundantly and equally expressed in both the cytoplasm and the cell membrane of the cells in endometrial cancer. Strong heparanase-positive staining was also seen at the invasive front of the tumour into the myometrium, supporting a role for heparanase in cell invasion. IHC showed that the heparanase was expressed in 23 of 52 (44.2%) endometrial cancers, and that its expression was closely associated with depth of myometrial invasion, LVSI, and tumour grade. Tumours with deep myometrial invasion (outer half) expressed significantly higher heparanase positive rate, and tumours with positive LVSI had a significantly higher expression rate of heparanase. The enzyme may play an important role in tumour invasion, metastatic spread of the cancerous cells, and neovascularisation as previously reported in several

types of cancer, such as melanoma (Marchetti et al. 2000), gastric cancer (Endo et al. 2001), bladder cancer (Gohji et al. 2001), pancreas cancer (Rohloff et al. 2002; Koliopoulos et al. 2001), leukaemias (Bitan et al. 2002), oral carcinoma (Ikuta et al. 2001), hepatocellular carcinoma (El-Assal et al. 2001), and colon cancer (Friedmann et al. 2000). Heparin-binding angiogenic proteins are stored as a complex with heparan sulfate in the microenvironment of tumours. These proteins are released and can induce new capillary growth when heparan sulfate is degraded by heparanase. Heparanase may influence the bioavailability of different growth factors including FGFs, VEGF, HGF, and PDGF, which are stored in heparan sulfate and possess heparan sulfate-binding sequences (Folkman et al. 1988; Raines and Ross 1992; Vlodavsky et al. 1990; Mizuno et al. 1994). Altogether, heparanase not only enhances cell dissemination, but also promotes the establishment of a vascular network that accelerates primary tumour growth and invasion, and provides a gateway for invading metastatic cells into lymph-vascular space.

Grade 2 and 3 tumours showed a significantly higher heparanase expression. The degree of histological differentiation of endometrial cancer has long been accepted as one of the most sensitive indicators of prognosis. Also, the grade of tumour correlates with other prognostic factors. As the tumour loses its differentiation, the chances of survival decrease (Creasman et al. 1987). Interestingly in our study, as the tumour becomes less differentiated, both the heparanase expression increase. This may be one of the reasons that the histological tumour grade in endometrial cancer is a strong prognostic variable.

In conclusion, our study demonstrated the biological importance of heparanase expression in endometrial cancer. The expression of heparanase was found to influence different malignant behaviour in endometrial cancer, including lymph-vascular space involvement, myometrial invasion, and tumour grade. These results suggest that the expression of heparanase may promote tumour invasion into myometrium and lymph vascular space in endometrial cancer.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

- Aoki Y, Kase H, Watanabe M, Sato T, Kurata H, Tanaka K. 2001. Stage III endometrial cancer: analysis of prognostic factors and failure patterns after adjuvant chemotherapy. *Gynecologic Oncology* 83:1–5.
- Aoki Y, Watanabe M, Amikura T, Obata H, Sekine M, Yahata T et al. 2004. Adjuvant chemotherapy as treatment of high-risk Stage I and II endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 94:333–339.
- Bitan M, Polliack A, Zecchina G, Nagler A, Friedmann Y, Nadav L et al. 2002. Heparanase expression in human leukemias is restricted to acute myeloid leukemias. *Experimental Hematology* 30:34–41.
- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. 1987. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 60: 2035–2041.
- El-Assal ON, Yamanoi A, Ono T, Kohno H, Nagasue N. 2001. The clinicopathological significance of heparanase and basic fibroblast growth factor expressions in hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research* 7:1299–1305.

- Endo K, Maejara U, Baba H, Tokunaga E, Koga T, Ikeda Y et al. 2001. Heparanase gene expression and metastatic potential in human gastric cancer. *Anticancer Research* 21:3365–3369.
- Folkman J, Klagsbrun M, Sasse J, Wadzinski M, Ingber D, Vlodavsky I. 1988. A heparin-binding angiogenic protein-basic fibroblast growth factor is stored within basement membrane. *American Journal of Pathology* 130:393–400.
- Friedmann Y, Vlodavsky I, Aingorn H, Aviv A, Peretz T, Pecker I et al. 2000. Expression of heparanase in normal, dysplastic, and neoplastic human colonic mucosa and stroma: evidence for its role in colonic tumourigenesis. *American Journal of Pathology* 157:1167–1175.
- Gohji K, Hirano H, Okamoto M, Kitazawa S, Toyoshima M, Dong J et al. 2001. Expression of three extracellular matrix degradative enzymes in bladder cancer. *International Journal of Cancer* 95:295–301.
- Greven KM, Lanciano RE, Corn B, Case D, Randall ME. 1993. Pathologic stage III endometrial carcinoma. *Cancer* 71:3697–3702.
- Hulett MD, Freeman C, Hamdorf BJ, Baker RT, Harris MJ, Parish CR. 1999. Cloning of mammalian heparanase, an important enzyme in tumour invasion and metastasis. *Nature Medicine* 5:803–809.
- Ikuta M, Podyma KA, Maruyama K, Enomoto S, Yanagishita M. 2001. Expression of heparanase in oral cancer cell lines and oral cancer tissues. *Oral Oncology* 37:177–184.
- Ilan N, Elkin M, Vlodavsky I. 2006. Regulation, function and clinical significance of heparanase in cancer metastasis and angiogenesis. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 38:2018–2039.
- Koliopoulos A, Friess H, Kleeff J, Shi X, Liao Q, Pecker I et al. 2001. Heparanase expression in primary and metastatic pancreatic cancer. *Cancer Research* 61:4655–4659.
- Marchetti D, Li J, Shen R. 2000. Astrocytes contribute to the brain-metastatic specificity of melanoma cells by producing heparanase. *Cancer Research* 60:4767–4770.
- Maxhimer JB, Pesce CE, Stewart RA, Gattuso P, Prinz RA, Xu X. 2005. Ductal carcinoma in situ of the breast and heparanase-1 expression: a molecular explanation for more aggressive subtypes. *Journal of the American College of Surgeons* 200:328–335.
- Mizuno K, Inoue H, Hagiya M, Shimizu S, Nose T, Shimohigashi Y et al. 1994. Hairpin loop and second kringle domain are essential sites for heparin binding and biological activity of hepatocyte growth factor. *Journal of Biological Chemistry* 269:1131–1136.
- Nakajima M, Irimura T, Di Ferrante N, Nicolson GL. 1984. Metastatic melanoma cell heparanase. Characterisation of heparan sulfate degradation fragments produced by B16 melanoma endoglucuronidase. *Journal of Biological Chemistry* 259:2283–2290.
- Raines EW, Ross R. 1992. Compartmentalisation of PDGF on extracellular binding sites dependent on exon-6-encoded sequences. *Journal of Cell Biology* 116:533–543.
- Rohloff J, Zinke J, Schoppmeyer K, Tannapfel A, Witzigmann H, Mossner J et al. 2002. Heparanase expression is a prognostic indicator for postoperative survival in pancreatic adenocarcinoma. *British Journal of Cancer* 86:1270–1275.
- Toyoshima M, Nakajima M. 1999. Human heparanase. Purification, characterisation, cloning, and expression. *Journal of Biological Chemistry* 274:24153–24160.
- Vlodavsky I, Friedmann Y, Elkin M, Aingorn H, Atzmon R, Ishai-Michaeli R et al. 1999. Mammalian heparanase: gene cloning, expression and function in tumour progression and metastasis. *Nature Medicine* 5:793–802.
- Vlodavsky I, Korner G, Ishai-Michaeli R, Bashkin P, Bar-Shavit R, Fuks Z. 1990. Extracellular matrix-resident growth factors and enzymes: possible involvement in tumour metastasis and angiogenesis. *Cancer Metastasis Reviews* 9:203–226.
- Wolfson AH, Sightler SE, Markoe AM, Schwade JG, Averette HE, Ganjei P et al. 1992. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecologic Oncology* 45:142–146.

感染症

平川 誠* 長井 裕* 久高 亘* 稲嶺 盛彦* 青木 陽一*

術後感染症は手術療法に関連する最も一般的な合併症であり、入院日数の延長や薬剤の追加投与による医療費の増大、また社会復帰の遅れによる社会コストの増大をもたらすため、術後感染防止は重要である。ガイドラインにより術後感染予防の標準化がなされ、加えて滅菌・消毒法の発達や抗菌薬の新たな開発と改良、そしてディスポーザブル製品の開発利用などによってさらに改善がなされてきている。現在の術後感染症予防管理について検証する。

はじめに

術後感染症は手術療法に関連する最も一般的な合併症であり、婦人科手術での入院の約8～10%に認められる¹⁾。術後感染症は入院日数の延長や薬剤の追加投与による医療費の増大、また社会復帰の遅れによる社会コストの増大をもたらすため、術後感染防止は重要である。術後感染症は手術操作を直接加えた部位に起こる手術部位感染 (surgical site infection ; SSI) と呼吸器感染や尿路感染など手術操作とは離れた部位の感染とに大別される。術中・術後を通じて SSI の予防に十分注意を払う必要があり、1999年にアメリカ疾病対策センター (CDC) からの手術部位感染予防に関する勧告 (guideline for prevention of surgical site infection ; SSI) がなされており²⁾、アメリカ産科婦人科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists ; ACOG) からは2006年に婦人科手術における予防的抗菌薬投与に関する Practice Bulletin が発表され³⁾わが国でも1997年に「術後感染症防止抗菌薬の臨床評価に関す

るガイドライン」が日本化学療法学会より発表されている⁴⁾。それにより、術後感染予防の標準化がなされ、その後の滅菌・消毒法の発達や抗菌薬の新たな開発と改良、そしてディスポーザブル製品の開発利用などによってさらに改善がなされてきている。医療の進歩はとどまることがないが、現在の SSI 予防管理について evidence を検証する。

I. SSI の定義

CDC のガイドラインでは SSI を定義しており、切開部の創感染 (wound infection) に加えて手術時に触れた臓器や腔の感染も含めて SSI と表現されている。切開部の感染は皮膚と皮下組織に限局するもの (切開部表層創感染) と、深部の軟部組織に波及するもの (切開部深層創感染) がある²⁾ (表1)。

II. SSI のリスクファクター

種々の報告では創感染の危険性を増大させるおそれのある因子として、遠隔部位の感染または菌の定着、糖尿病、喫煙、全身的なステロイド投与、理想体重より20%以上の肥満、高齢、低栄養状態、特定の血液製剤の使用および長時間手術などが挙げられている。健常者の清潔創

*Makoto HIRAKAWA, Yutaka NAGAI, Wataru KUDAKA, Morihiko INAMINE, Yoichi AOKI
琉球大学病態医学講座 女性・生殖器官分野
〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207

表 1 手術部位感染 (SSI) の定義 (CDC1999)

<p>1) 切開部表層創感染 (superficial incisional SSI)</p> <p>術後 30 日以内に発症し、切開部の皮膚または皮下組織に限定しており、下記のうち少なくとも 1 項目に該当するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 切開部表層から排膿がある ② 創浸出液から微生物が分離される ③ 発赤、腫脹、発熱のうち、少なくとも一つの感染徴候を認め、切開排膿の必要性があり、培養によって菌が検出される ④ 医師が表層創感染であると診断した場合 <p>なお、縫合糸膿瘍や感染した熱傷、会陰切開創、新生児の環状切開術創および切開部深層感染は除外される</p> <p>2) 切開部深層創感染 (deep incisional SSI)</p> <p>術後 30 日以内の感染であり、異物 (インプラント) がある場合には術後 1 年以内に発生する感染をいう。感染は筋膜、筋層などに達し、下記のうち少なくとも 1 項目に該当するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 切開部の筋膜や筋などの深層からの排膿 ② 創部の自然離開または発熱や圧痛を認め外科医が開放創としたもので、培養陽性のもの ③ 組織学的もしくは放射線診断で膿瘍や感染が明らかなもの ④ 医師が切開部深層創感染であると診断したもの <p>注) 切開部の表層と深層の双方に及ぶ感染は切開部深層創感染とする</p> <p>3) 臓器/体腔創感染 (organ/space SSI)</p> <p>埋入物 (インプラント) のない場合は手術 30 日以内に、埋入物を置いた場合には 1 年以内に発生した感染で、その感染が手術手技に関連していると考えられ、さらに、下記のうち少なくとも 1 項目に該当するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 臓器/体腔に創部以外から挿入したドレーンからの排膿がある ② 臓器/体腔から無菌的に採取した体液や組織から微生物が検出される ③ 臓器/体腔の感染の証拠が検査や手術および放射線検査で証明される ④ 医師が臓器/体腔創の感染であると診断した場合 <p>臓器/体腔の感染が切開創を通して排膿された場合は、一般に再手術を必要としない切開創の合併症と考えられるため、切開部深層創感染に分類する</p>
--

の感染頻度が 1.8% であるのに対し、低栄養状態者では 16.6%、肥満者では 13.5% も増加するという報告もある⁵⁾。糖尿病は確定的な感染のリスクとはいえないが、糖尿病患者の SSI も 10.7% と報告されており、その原因は糖尿病による長期的代謝障害と微小循環障害や周術期の高血糖と考えられている⁶⁾。術後の血糖値が 200 mg/dl 以上であると、SSI の危険性が增大するとの報告もある^{7,8)}。よって周術期の徹底した血糖コントロールは非常に重要である。喫煙に関してはニコチンを摂取していると創の一次治癒が遅れて、SSI の危険性が增大するとの報告や⁹⁾、術前 4 週間の禁煙で SSI が有意に減少するとの報告がある¹⁰⁾。しかし、喫煙量や喫煙歴の定義が曖昧であり、さらなる検討が必要である。手術前にステロイド投与その他の免疫抑制

剤を投与された患者は、SSI のリスクがあるとされているが、術前のステロイド減量が SSI の予防になるという証拠はない。手術時間は、清潔創の SSI では時間ごとに倍増し、2 時間以上の手術では有意に増加するといわれている²⁾。これらのリスクファクターを減らすことで SSI の予防がさらに可能となる。

III. 術前処置

手術前のシャワー浴または入浴は、皮膚についた微生物のコロニー数を減少させることから CDC のガイドラインでは推奨されているが、明らかに SSI の率を低下させるかどうかは明確になっていない^{11)~17)}。

手術前夜に行う手術部位の剃毛は、脱毛剤を

表 2 手術前の手洗い方法について (CDC2002)

The Surgical site infection guideline was published by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in 1999. Three years later, in 2002, the CDC published an update of its guideline on hand hygiene. The following recommendations on surgical hand antisepsis update the recommendations in the SSI guideline :

- ・ Surgical hand antisepsis using either an antimicrobial soap or an alcohol-based hand rub with persistent activity is recommended before donning sterile gloves when performing surgical procedures.
- ・ When performing surgical hand antisepsis using antimicrobial soap, scrub hands and forearms the length of time recommended by the manufacturer, usually 2 to 6 minutes. Long scrub times (eg, 10 minutes) are not necessary.
- ・ When using an alcohol-based surgical hand-scrub product with persistent activity, follow the manufacturer's instructions. Before applying the alcohol solution, prewash hands and forearms completely. After application of the alcohol-based product as recommended, allow hands and forearms to dry thoroughly before donning sterile gloves.

使用した場合やもしくは除毛しなかった場合よりも SSI の危険性は大きい。従って、手術前の除毛はいかなる方法でも SSI の増加に結びつくため、除毛しないように提案されている¹⁸⁾。カミソリによる剃毛での SSI の危険性の増大は、皮膚に生じた微細な切創が、細菌の増殖と密接に関連していることにより説明されている。SSI の発生率はカミソリで剃毛した場合は 5.6% であるのに対し、剃毛しなかった、あるいは脱毛剤を使用した場合が 0.6% と報告されている¹⁸⁾。もし、体毛が手術の支障となる場合は手術直前に電気バリカンを使用して皮膚損傷を起こさないように慎重に行うことが推奨されている。手術直前の剃毛は手術前 24 時間以内や、24 時間以上前と比べると SSI の発生率はそれぞれ 3.1%, 7.1%, 20% 以上とされ¹⁸⁾、また手術直前のバリカンでの除毛は手術前夜の剃毛や除毛よりも SSI の危険性が低いと報告されている¹⁸⁾。

IV. 手術者、手術野の消毒

無菌の手術野や滅菌された器械、材料に直接接触する術者は手と前腕をよく洗浄消毒しなければならない。手指の一過性菌のみならず常在菌をも可及的に少なくする必要があり、使用する最適の消毒薬は理想的に抗菌スペクトルが広く、速効性と持続性を持ち合わせているもの

がよいと思われる。消毒薬としてアルコール類、クロルヘキシジン、ヨード/ヨードホルム製剤などがある。2002 年に CDC は手術前の手洗いに関するガイドラインを発表している (表 2)。手洗いの時間は最低 2 分間でも、手の細菌コロニー数減少は 10 分間法と同程度に有効であるといわれている。ブラッシングと手揉み洗いに関してはブラッシングが有意に手の細菌コロニーを減らすことはなく、ブラッシングによる手の微細な切創を作るデメリットも指摘されており、現在は手揉み洗いが推奨されている。以上より手洗い方法は「グルコン酸クロルヘキシジンによる手揉み洗いを 2~6 分行う」ことであり、3 時間以上の長時間の手術の場合は手術途中での再度の手洗いをする必要がある。手術野の皮膚消毒に関しては、クロルヘキシジンかまたはポピドンヨードにて手術野全体をよく清拭する。通常消毒薬を手術野の加刀部位周囲から塗布し、次第に周辺に広げていくように塗布する。腔洗浄はポピドンヨード 20 倍希釈液や、塩化ベンザルコニウム 0.02~0.05% 水溶液、塩化ベンゼトニウム 0.025% 水溶液、クレゾール石鹼液 0.1% 水溶液、滅菌生理食塩水などを用いる¹⁸⁾。

術中の腹腔内洗浄や閉腹時の創部の滅菌生理食塩水などでの洗浄が術後の SSI の予防になるという evidence は認められないが、手術部位の異物・壊死組織の残存を減らすという観点

表 3 手術創の清潔度分類 (NNIS1999)

NNIS system	手術例	ターゲットとなる細菌
clean operation (class I)	開腹による卵巣嚢腫核出術, 卵管留水腫, 乳腺の手術など, 手術野の消毒を含め手術中にも無菌的な操作が可能な手術	黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌
clean contaminated operation (class II)	子宮全摘出術など手術前は無菌手術と同じ処置が可能であるが, 常在菌の存在する臓器にメスを加える手術のうち, 術中の汚染が少ないもの	大腸菌, 肺炎桿菌, エンテロバクター属, プロテウス属などのグラム陰性菌, バクテロイデスフラジリスグループなどの嫌気性菌
contaminated operation (class III)	同上であるが, 術中に大きな汚染が生じる手術。多くの場合, 拭除, 洗浄などの対策がすぐに立てられる	
dirty-infeted operation (class IV)	骨盤内腫瘍, 卵巣腫瘍, ダグラス窩膿瘍の手術などすでに感染が成立しているか, 汚染が手術前にすでに起きているもの	さらに腸球菌, 緑膿菌などに拡大

から有効である可能性がある¹⁹⁾。ただし, 腹腔内洗浄に関しては大量洗浄による体温低下や末梢循環不全により麻酔覚醒後の振戦などの副作用を起こさないように洗浄液を体温程度に温めるなどの注意が必要である。

V. 予防的抗菌薬投与について

外科手術の周術期予防的抗菌薬投与は, 適切に行えば SSI の予防方法として大変有効な手段である。予防的抗菌薬はもちろん原則的に無菌手術ではあえて投与する必要はない。女性生殖器は気道, 消化管などと同様に常在細菌を有する。これらの細菌が SSI の原因となりうるために, national nosocomial infection surveillance system (NNIS) の手術創の清潔度を示す創分類では clean-contaminated wound と分類されている²⁰⁾ (表 3)。感染は術中に曝露する汚染菌の量と生体防御能に関係するため, 無菌操作にて菌量を少なく維持し, その上で起炎菌に抗菌活性を有する薬剤を適切なタイミングで投与し, 的確な投与間隔で維持することが重要である。婦人科手術においても予防的抗菌薬投与

が SSI を有意に低下させると報告されている²¹⁾²²⁾。

1. 抗菌薬投与のタイミング

周術期予防投与に用いられる抗菌薬は, 執刀開始前 60 分以内に投与を開始し, 執刀時に投与を完了しておくべきである³⁾。この論理的根拠は, SSI を起こす要因で最も重要なのが皮膚切開時の菌の創部への混入とその後の感染の成立である。菌の定着後 3 時間以内に感染が成立するので, まず麻酔導入直前または直後 (手術開始前のおよそ 30 分前) に投与を開始し, 執刀時に血中の抗菌薬の濃度を最高にしておくことにより, 軟部組織への移行が速やかである Cefazolin などは組織濃度も最高に保たれるため, その結果抗菌活性が最大限に発揮される。そして抗菌薬の血中濃度を手術中と切開部位の閉創後数時間維持すればよいことになる⁶⁾。投与方法は経静脈的経路で点滴静注もしくはワンショット静注で行う²⁾。

2. 抗菌薬の術中追加投与

手術時間が長くなり, 皮膚切開から時間が経過した場合には組織中の抗菌薬濃度が低下し有効域を下回る。そのため薬剤の半減期を考慮

表 4 Antimicrobial Prophylactic Regimens by procedure (ACOG 2006)

Procedure	Antibiotic	Dose
Vaginal/abdominal hysterectomy	Cefazolin	1- or 2-g single dose IV
	Cefoxitin	2-g single dose IV
	Metronidazole	1-g single dose IV
	Tinidazole	2-g single oral dose (4~12 hours before surgery)
Laparoscopy	None	
Laparotomy	None	
Hysteroscopy	None	
Hysterosalpingogram	Doxycycline	100 mg orally, twice daily for 5 days
IUD insertion	None	
Endometrial biopsy	None	
Induced abortion/D & C	Doxycycline	100 mg orally 1 hour before procedure and 200 mg orally after procedure
	Metronidazole	500 mg orally twice daily for 5 days
Urodynamics	None	

し、手術時間が3時間以上経過した場合、または半減期の2倍以上経過した場合は抗菌薬の追加投与が推奨されている²³⁾。具体的には Cefazolin であれば手術開始後3時間で追加投与を行うべきであるとされている。

3. 抗菌薬の術後投与期間

従来抗菌薬の投与期間はまちまちであり伝統的に3~5日間の長期間投与が行われてきた。これに関しては再検討が行われ、抗菌薬の予防投与に関しては24時間以内に投与を終了してもそれ以上継続した場合と比べて効果に差がないことが証明されている²⁴⁾²⁵⁾。また、長期間の投与は抗菌薬耐性菌の検出およびそれらの耐性菌による術後感染のリスクが上がるということが報告されている²⁶⁾²⁷⁾。むろん、医療経済的にも投与期間が短いほうがよいことは自明である。こうした背景から、諸外国では投与期間は24時間以内であり、ほとんどが皮膚切開時と術中の追加投与のみの投与が行われている。

ただし、もともと手術部位に感染がある場合の手術（腹腔内膿瘍、子宮内感染症）や汚染手術（腸管穿孔など）が認められる場合は感染に対する治療が必要であり、その治療に必要な期間の投与を必要とする。

4. 抗菌薬の選択

Cefazolin は半減期が2.46時間と長く、SSIの起炎菌として頻度の高いブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hemolyticus* など) に強い抗菌活性があることと、静注後の臓器への移行が速やかで、高い血中濃度を比較的長時間維持する特徴を持っているため好んで用いられている²⁸⁾。一方、婦人科手術の特徴としては悪性腫瘍の場合や腔内細菌叢による汚染の可能性がある場合は嫌気性菌（特に *Bacteroides fragilis*）が起炎菌となるSSIが多い。また腹式子宮全摘術におけるSSIの75%が子宮頸部細菌叢からの感染であるとの報告もある³⁾ことから Cefazolin の抗菌スペクトラムに加えて嫌気性菌に強い抗菌活性のある第二世代セフェム系のセファマイシン系の Cefmetazole やオキサセフェム系の Flomoxef を選択する場合もある。この両者は腹腔内浸出液への移行も優れていることが特徴である²⁹⁾。ただし、血中半減期が両者とも短いため、追加投与には十分注意して行う必要がある²⁹⁾。2006年のACOG Practice Bulletinにおける婦人科手術の感染予防として推奨される抗菌薬を表4に示した³⁾。加えて、周術期予防投与に用いるべきでない抗

菌薬は第三世代セフェム系抗菌薬や第四世代セフェム系抗菌薬などである。理由としては、①これらの抗菌薬は Cefazolin と比較して *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力が明らかに落ちることと、②抗菌スペクトラムが広すぎるため SSI の原因となりえない菌までカバーすることで菌交代現象を起こし、難治性感染症を引き起こす可能性があるからである。

VI. 術後処置

1. 創部の被覆

術後は手術創を一時閉鎖した場合は滅菌した被覆材（ドレッシング）にて覆っておき、24～48 時間はそのままにしておく。それ以降は被覆材をはがし、シャワーや入浴を行った後、浸出液が出てくる間は被覆材にて覆って観察していく。創傷治癒には創面から出てくる浸出液が重要である。この浸出液には創傷治癒を促進させる細胞成長因子（サイトカインの一種）が豊富に含まれているため、創面が浸出液で覆われているような環境、つまり湿潤状態を作り出すことにより早期に治癒が得られることになる。しかし、創を閉鎖することにより感染の危険性を指摘する声もあるが、実際には感染は細菌の存在のみでは起こらず、創内に血腫や縫合糸などの異物や壊死組織が混在して初めて起こるものであり、術後の創閉鎖の際に創部の血液や壊死組織などを十分取り除けば、その後には細菌は存在しても（colonization）感染（infection）が成立する可能性は低いと考えられる。加えてガーゼで創面を被覆することは創面から浸出液を奪い取り、乾燥状態を作ることにより細菌の増殖を低下させるが創傷治癒も遅延してしまうため、結果的に感染の機会を増やしてしまうことになる³⁰⁾。

2. 創部の消毒

創部縫合前後の消毒液による消毒は現在ではすべきではないと考えられている。イソジンヨード液を例にとると、血液や浸出液などの有機物の存在下では殺菌力のもとである遊離ヨ-

ドは急速に減少し失活することが知られている。また殺菌効果は 1% に希釈されるとほとんど期待できなくなる。しかし、創傷治癒に重要な線維芽細胞や上皮細胞、好中球などは 0.1% に希釈されたイソジンでも全滅されるなど、消毒液は人体細胞にとって極めて強力な障害性を持っているのである³⁰⁾。

VII. 創部離開と創感染

現在まで創部離開と創感染が同じ意味で使われてきた感があるが実際は異なる。創部離開の原因は大きく分けて三つある。

- (1) 感染が原因の創部離開
- (2) 創縁の過緊張や肥満による血流不全が原因の創部離開
- (3) 創部縫合直前後の消毒による創部離開

実際に多いのは 2 番目の血流不全によるものである。そのような場合には創縁の壊死組織を除去し被覆材による湿潤療法を行えばよいと考える。もし感染が原因の創部離開が疑われた場合は創傷治癒よりも感染を抑えることが先決であり、感染を抑えるために創部離開した直後はガーゼドレーンやデブリードマンなどで排膿を図りつつ、抗生剤の投与を行う。

それ以降は創部を生理食塩水で洗浄しつつ被覆材にて湿潤療法を行っていく。再縫合は逆に感染を増悪させてしまうことが多く、症例を慎重に選択する必要がある。近年、持続陰圧吸引療法が行われるようになり、閉鎖された湿潤環境のなかで創傷治癒が促進される方法である³¹⁾。

創部離開を認めない創部深部創感染の場合も基本的には同じで、切開排膿後デブリードマンを行いつつ抗生剤を使用していく。

おわりに

近年の滅菌・消毒法の発達や抗菌薬の新たな開発と改良、そしてディスプレイ製品の開発は目覚ましいものがあるが、依然 SSI を完全

にコントロールできたとはいい難い状況である。特に悪性疾患においては SSI が術後の追加治療の開始を遅らせることにより予後にまで影響する可能性がある。上記を踏まえた上で今後も十分な観察と予防を行うことが大切である。

文 献

- 1) Cruse PJ, Foord R : The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am*, **60** : 27-40, 1980.
- 2) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al : Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*, **27**(2): 97-132, quiz 133-134, discussion 96, 1999.
- 3) ACOG practice bulletin : Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol*, **108** : 225-234, 2006.
- 4) 術後感染症発症阻止抗菌薬の薬効評価に関するガイドライン. *日本化学療法学会誌*, **45** : 7, 1997.
- 5) 関 洲二 : 感染と抗菌薬, 術後患者の管理, pp249-273, 金原出版, 東京, 2000.
- 6) 高田眞一, 山本樹生 : 産婦人科手術における抗菌薬投与方法. *産と婦*, **55**(2): 191-197, 2008.
- 7) Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, et al : Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg*, **63**(2): 356-361, 1997.
- 8) Terranova A : The effects of diabetes mellitus on wound healing. *Plast Surg Nurs*, **11** (1): 20-25, 1991.
- 9) Nagachinta T, Stephens M, Reitz B, et al : Risk factors for surgical-wound infection following cardiac surgery. *J Infect Dis*, **156** : 967-973, 1987.
- 10) 清水潤三 : 手術部位感染 (SSI), *感染防御*, **3** : 255-260, 2007.
- 11) Rotter ML, Larsen SO, Cooke EM, et al : A comparison of the effects of preoperative whole-body bathing with detergent alone and with detergent containing chlorhexidine gluconate on the frequency of wound infections after clean surgery. The European Working Party on Control of Hospital Infections. *J Hosp Infect*, **11** : 310-320, 1988.
- 12) Leigh DA, Stronge JL, Marriner J, et al : Total body bathing with 'Hibiscrub' (chlorhexidine) in surgical patients : a controlled trial. *J Hosp Infect*, **4** : 229-235, 1983.
- 13) Ayliffe GA, Noy MF, Babb JR, et al : A comparison of pre-operative bathing with chlorhexidine-detergent and non-medicated soap in the prevention of wound infection. *J Hosp Infect*, **4** : 237-244, 1983.
- 14) Lynch W, Davey PG, Malek M, et al : Cost-effectiveness analysis of the use of chlorhexidine detergent in preoperative whole-body disinfection in wound infection prophylaxis. *J Hosp Infect*, **21** : 179-191, 1992.
- 15) Brady LM, Thomson M, Palmer MA, et al : Successful control of endemic MRSA in a cardiothoracic surgical unit. *Med J Aust*, **152** : 240-245, 1990.
- 16) Tuffnell DJ, Croton RS, Hemingway DM, et al : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ; the role of antisepsis in the control of an outbreak. *J Hosp Infect*, **10** : 255-259, 1987.
- 17) Bartzokas CA, Paton JH, Gibson MF, et al : Control and eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on a surgical unit. *N Engl J Med*, **311** : 1422-1425, 1984.
- 18) 林 博章, 藤井哲哉, 山下 剛, 他 : 術後感染予防—開腹術—. *産婦の実際*, **51**(12): 2043-2051, 2002.
- 19) AL-Ramahi M, Bata M, Sumreen I, et al : Saline irrigation and wound infection in abdominal gynecologic surgery. *Int J Gynecol Obstet*, **94** : 33-36, 2006.
- 20) Hospital Infection Program : National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report. *Am J Infect Control*, **27** : 520-532, 1999.
- 21) Mittendorf R, Aronson MP, Berry RE, et al : Avoiding serous infections associated with abdominal hysterectomy : a meta-analysis of antibiotic prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol*, **169** (5): 1119-1124, 1993.
- 22) Tanos V, Rojansky N : Prophylactic antibiotics in abdominal hysterectomy. *J Am Coll Surg*, **179** (5): 593-600, 1994.
- 23) 一山 智 (編) : 抗菌薬の検査診断, *感染症診療マスターブック*. pp2-36, 考文堂, 東京, 2007.
- 24) Meijer WS, Schmits PI, Jeekel J : Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary track surgery. *Br J Surg*, **77** : 283-290, 1990.
- 25) Kreter B, Woods M : Antibiotic prophylaxis for cardiothoracic operations. Meta-analysis of thirty years of clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **104** : 590-599, 1992.
- 26) Harbath S, Samore MH, Lichtenberg D, et al : Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiova-

- sclar surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*, **101** : 2916-2921, 2000.
- 27) Hecker MT, Aron DC, Patel NP : Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients : current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med*, **163** : 972-978, 2003.
- 28) Cunha BA, Gossling HR, Pasternak HS, et al : The penetration chearcteristics of cefazolin, cephalothin, and cephradine into bone in patients undergoing total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am*, **59** : 856-859, 1977.
- 29) 品川長夫 : 術後感染防止のための抗菌薬選択. *Jpn J Antibiotics*, **57** : 11-32, 2004.
- 30) 夏井 睦 : 創傷治癒の新しい考え方. *産と婦*, **75** (2): 198-204, 2008.
- 31) 加納麻由子, 平林慎一 : 創部癒痕予防と離開時の対応. *産と婦*, **75** (2): 207-212, 2008.

* * *

* *

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-

Received July 30, 2007; Accepted December 3, 2007

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.

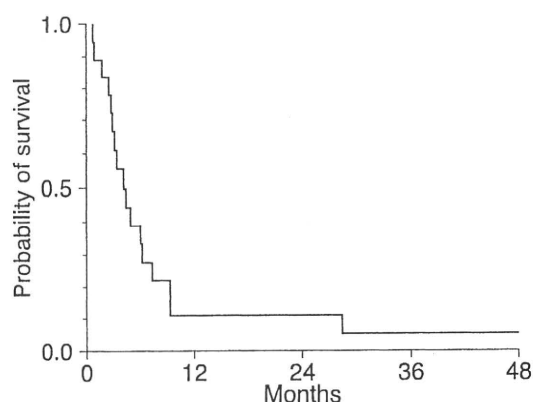


Fig. 1 Actuarial overall survival curves for the 18 patients with brain metastases from gynecological cancers.

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 JG, 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, Kukiatinant 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 WG, 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, Fountzilas 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 IJ: 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-ryukyu.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.¹⁾ 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.

各委員会報告事項

GCIG委員会

GCIG委員会委員長

寒 河 江 悟

まず最初に、2年前に私がASCOで発表させていただきましたJGOG2033の論文が、ようやく『Gynecologic Oncology』に採用されました。JGOGとしては初めてのRCTの論文ですので皆さんで喜んでいただければと思います。年明けぐらいまでには『Gynecologic Oncology』に掲載されると思いますので、ぜひご覧いただければと思います。

現在のGCIG委員会の委員は6名で構成されており、本日の「Annual Report」にありますように、年2回GCIG総会があります。春は6月の4日・5日にASCO、シカゴで開催されました。先ほどお話ありましたJGOG3017のトライアルをアメリカ、カナダ、イギリスの各GCIGのメンバーに説明会を別に設けて、登録をできるだけ早くしていただけるように依頼を行いました。

続きまして、9月には、state-of-the-art scienceということで、子宮頸がんのコンセンサス・ミーティングがワシントンで開かれました。そこにGCIG委員会を代表して藤原先生、子宮頸がん委員会から佐々木寛先生の両先生に出いただきました。治療というよりも診断の方の話が主だったかと思いますが、いずれ皆さまに情報が提供されるかと思っています。

今回は、10月28日にありました秋のGCIG総会の内容を抜粋して皆さんにお伝えします。

まず、2年に1回GCIGはチェアマンが代わりまして、今回は、イギリスMRCの代表でありますHenry Kitchenerが、来年度からチェアマンになるということが決定されました。次に、新GCIG会

員として、皆さんよくご存じのSWOG（アメリカの臨床試験グループ）と韓国のKGOGがプロビジュアル・メンバーとして、今回の会議で承認されました。Phase III臨床試験などが1つでも正確に走るようなことになると、正確な意味でのフルメンバーとして昇格されるかと思っています。

皆さんご存じのように、ウェブ上でGCIG活動はどんどん世界に発信しておりますが、今までアメリカNCIのCTEPのホームページの中に付録として入っていましたが、今度IGCSのホームページの中に、このGCIGのホームページが移ることが今回決まりました。まだ正確には動いておりませんが、近々IGCSのホームページを経由してGCIGの活動がご覧になれるというような状況であります。

さてGCIG秋季総会ですが、最初、エグゼクティブ・ボードに私が出まして、いろいろ議論がありました。FIGO進行期分類が改定になるというお話を去年からお話させていただいているんですけども一向に進んでおりません。実は、米子の婦人科腫瘍学会に、そのチェアマンでありますPecorelli先生がイタリアから来られますので、皆さんぜひお話を聞かせていただければと思っております。実はGCIG会議でも全然話が進展していないことに皆さんいらいらしておられました。

来年2008年のスケジュールは6月シカゴにてASCOの時と、リバプールでイギリスとオランダが合同の婦人科がん会議を開きますので、その時11月に会議を開くということになっています。

これがエグゼクティブ・ボードの内容で、さら

に午後からはワーキンググループに、頸がん、卵巣がん、体がんという形で、それぞれ分担して会議に参加させていただきました。内容に関しては、もうすこし時間を頂いて、いつも「GCIGだより」というのを皆さんに発信しておりますので、「Annual Report」とは別に「GCIGだより」も正確に皆さんにJGOGホームページにアップさせていただきますので、ぜひご覧いただければと思います。エグゼクティブ・ボードは1日半のGCIG総会中に実に3回会議を開きます。このワーキンググループの前に一度、さらに終わりましたらそのサマリーをエグゼクティブ・ボードで、また20人ぐらい集まって討論されます。

その後いつもGCIG会議参加者は皆さん一堂に会して食事をします。私はたまたまIGCS会議にも出席予定があり、BlackwellがIGCSのofficial journalである『Int J Gynecol Cancer』の出版社ですが、種々の問題から、LWWという会社に変更になるという一大事が起こりました。この会議が夜中の11時まで経過し大変な議論でありました。

次の日にはGCIGの全体会議に大体今回は70人ほどの全員が集まりまして、それぞれのメンバーグループが、今どんな臨床試験に取り組んでいるのかということ報告し、さらに内容を討論し、具体的にそれぞれのグループが、どの臨床試験に参加できるのかどうか、その参加に際しての問題点は何なのかということ議論しました。

卵巣がんに関しましては藤原先生からいずれ報告がありますが、子宮体がんに関しましては、分子標的薬のCCI779を使用する試験とPORTEC IIIという術後にRT単独とシスプラチン併用のCCRT+adjuvant chemotherapy Taxol/CBDCAという比較試験が現在動いており、皆さんが注目しておりました。

頸がんに関しましては、state-of-the-art science報告がされましたし、運営委員会20施設に保存的手術のアンケート調査がありまして、それをGCIGに報告させていただきましたが、そのサマリーも近々出てくることとあります。

今回から、この総会の後半に、debateのセッションが1時間ほど設けられ、最近話題の子宮体がんの手術に骨盤リンパ節郭清や傍大動脈リンパ節郭清が実際に必要なかどうか、どのような症例に必要で、どのような症例に必要でないのかということdebate形式で発表がありました。最近イギリスやスカンジナビアから出たデータではあまり必要がないのではという趣旨の発表がありました。

最後に、さらなるエグゼクティブ・ボード会議がありまして、実はチェアマンのほかに、今回新しい提案ですが、co-chairを決め1年ずつずれて2年の任期で活動していただくということが決まりました。また2004年の卵巣がんコンセンサス会議が開かれ、2005年に『Annal Oncol』に20ページ程の報告がなされましたが、そこで積み残した課題を来年か再来年にもう1度卵巣がんコンセンサス会議を開こうと提案がなされ、スペインが早速開催地に名乗りを上げていました。それから、FIGO進行期改定に関しては、Michael Quinnも委員ですので、Pecorelli先生にアプローチをすること、米子にPecorelli先生が来られるということもありまして、皆さんでぜひお聞きしたいと考えております。

以上が、今回のベルリンでのGCIG秋季総会の報告とさせていただきますが、また『GCIGだより第3号』というのを作りますので、ぜひそれもお覧いただければと思います。