特集11

# 進行胃癌の転移の予知とその対策 —type oriented chemotherapy の導入—

金沢大学がん研究所外科

# 磨伊 正義 高橋 豊 藤本 敏博

Stage III, IV の進行胃癌においてはたとえ治癒切除がなされたとしてもその半数は腹膜や肝臓に再発がみられる。そこで胃癌の病理学的特性や腫瘍マーカーより胃癌の転移様式を予知し、何らかの対策を講じる必要がある。そこで著者らの経験した治癒切除後の再発症例を対象に個々の再発様式を検討したところ、①限局性かつ膨張性発育を示し、かつ組織学的に髄様増殖を示すタイプ、②浸潤性発育かつ scirrhous な増殖態度を示すタイプに分類され、前者は血行性、特に肝転移、後者は腹膜再発を来たすことが判明した。そこで著者らは腹膜再発危険群と肝再発危険群を設定し、術中予防的化学療法を試みた。まず腹膜播種危険群 (n:12) に対し MMC+OK432大量腹腔内投与を施行したところ無処置の対照群に比べ有意に生存期間の延長をみた。さらに肝転移危険群 (n:41) 例に対しては術中MMC+5-FU 肝動脈内 one shot 注入を行った。その結果肝動注群において肝再発の低下および再発までの期間の延長が確認された。以上、進行胃癌の治癒切除症例に対する type oriented な予防的化学療法の有用性を強調した。

**Key words:** advanced gastric carcinoma, high risk for peritoneal and hepatic recurrence, intraoperative chemotherapy

#### はじめに

癌転移を予知する方法として胃癌原発巣の病理組織学的所見をはじめ、腫瘍マーカー、分子生物学的因子マーカーをふくめいくつかの方法があげられている。なかでも最近、癌転移の研究に分子生物学が導入されてから、転移機構の解明に新しい局面を迎え、高転移性を有する癌細胞の存在が指摘されている。この高転移性細胞の生み出す多量的な形質り、転移分子腫瘍マーカーに関し多くの研究が進められているが、まだ未解決の問題も多く、また転移を予測する assay system も確立されていないのが実情である。そこで本稿では胃癌の再発・転移の予知する方法として胃原発巣の病理学的所見と腫瘍マーカーを取り上げ、転移の予知とその対策について著者らの見解につき述べる。

#### I. 対象と方法

金沢大学がん研究所外科で1975年から1993年12月までの17年間に切除された胃癌1,128例のうち,治癒切除

<1993年12月8日受理>別刷請求先:磨伊 正義 〒921 金沢市米泉4-86 金沢大学がん研究所外科 例は811例(71.8%), 非治癒切除例は317例(28.2%)であった。治癒切除症例のうち122例に再発がみられ, その再発様式は, 腹膜再発は56例, 肝再発は25例, その他(肺, 骨, 卵巣, 脳など)は41例であった。これらの再発症例を対象に胃癌の原発巣の病理組織学的所見, 腫瘍マーカーを取り上げ, 胃癌の代表的再発様式である腹膜播種および肝転移をきたす諸因子を検討した。さらに治癒切除症例を対象として prospective に腹膜播種, 肝転移再発危険群群を設定し, 術中化学療法, いわゆる先回り化学療法を施行した。

# II. 成 績

1. 腹膜播種および肝再発に関与する病理学的諸因 子

胃癌の治癒切除後に再発をみた胃癌症例122例の原発巣の病理学的諸因子をCox 比例ハザードモデルによる多変量解析により検討した( $Table\ 1$ ). その結果,腹膜播種ではn-因子,次いでscirrous で代表される腫瘍内・間質反応が再発に大きく関与していることが判明した(p<0.01). 一方肝転移でも間質反応,すなわち髄様増殖( $medullary\ growth$ )を示す胃癌のみが肝転移と高い相関を示していた(p<0.01). このように

<sup>\*</sup>第42回日消外会総会シンポ2・消化器癌の転移の予知とその対策

Table 1 Histopathological factors influencing recurrence after curative resection in gastric carcinoma

Peritoneal recurrence (n: 56)		Liver metastasis (n: 25)	
Histopathological factor	p-value	Histopathological factor	p-value
n-factor	0.0066	Stromal reaction (Medullary stroma)	0.0066
Stromal reaction (scirrhous stroma)	0.0121	v-factor	0.0916
Historogic type	0.2414	Macroscopic type	0.2091
v-factor	0.6097	ly-factor	0.2640
Macroscopic type	0.8393	n-factor	0.3380
ly-factor	0.9505	Histologhc type	0.9700

**Table 2** Positive rate of CA125 and CEA in 42 patients with gastric cancer with a special reference of peritoneal recurrence

Tumor marker	Positive rates(%)
CA125	18/42(42.0%)★
CEA	4/42( 9.6%)
CA19-9	2/42( 4.8%)
AFP	0/42(0%)

★ Prediction of peritoneal recurrence measured by CA125 in serum Positive rate of CA125 in serum during the period followed up after surgery showed 73.1% (19/26)

胃癌原発巣における間質量の多寡が転移様式に重要な 役割をはたしており、後に述べる再発様式予測に極め て有用な因子であることが推測された。

## 2. 各種腫瘍マーカー陽性率と転移様式

腫瘍マーカーから転移様式が予知できるかを検討するため、1986年から1991年までの6年間に開腹術がなされた胃癌387例を対象として血清中のcarcinoembryonic antigen (以下、CEA と略記)、 $\alpha$ -fetoprotein (以下、AFP と略記)、CA19-9、CA125を測定した。これらの腫瘍マーカー陽性率と胃癌の肉眼型、組織型、リンパ節転移などの臨床病理学諸因子との相関をみた。まず胃癌の腹膜播種症例42例における各腫瘍マーカーの陽性率は、CA125が18例(42.9%)と最も多く、CEA は4例(9.6%)に過ぎなかった(Table 2)。さらに胃癌切除後に臨床所見ならびに画像診断上腹膜播種を来たした症例では血清 CA125の上昇が26例中19例(73.1%)と高率にみられ、CA125の測定は腹膜播種の再発予知に有用な指標となることが確認された。

Table 3 Positive rate of CEA, CA19-9 and AFP in 52 patients with liver metastasis from gastric cancer

Tumor marker	Positive rates(%)
CEA	24/52(46.2%)
CA19-9	18/52(34.6%)
AFP	15/52(28.8%)★

★ Liver metastasis was seen in 22 (81.5%) of 27cases showing high level of AFP in serum before CT or echo diagnostic image.

**Table 4** Histopathological characteristics of high risk group of peritoneal recurrence

① Gross appearance: Infiltratively penetrating car-

cinoma

② Histological type: Poorly differentiated adenocar-

cinoma Signet ring cell carcinoma Mucinous adenocar-

cinoma

3 Cancer stroma : scirrhous stroma

Oytologically positive for cancer cells by intraperitoneal lavage by saline at surgery

(5) Elvation of CA125 in serum

次に肝転移症例52例における各種腫瘍マーカーの陽性率をみるとCEA 24例(46.2%), CA19-9 18例(34.6%), AFP 15例(28.8%)であった(**Table 3**)。このうち教室で経験した AFP 陽性胃癌27例のみに限ってみると22例(81.5%)に同時性あるいは異時性に肝転移がみられ、AFP 陽性胃癌はたとえ治癒切除がなされても肝転移の高危険群といえる。

#### 3. 再発の予知とその対策

これらの胃癌の転移を術前に予測することは、術後の再発を防ぐためにも極めて重要な課題である。そこで著者らは腹膜播種、肝転移の危険群を設定し、その対策としてそれぞれの危険群に対し術中の先回り化学療法を施行してきたのでその成績を報告する。

# 1) 腹膜播種危険群の設定とその対策

胃癌の再発様式として最も多い腹膜播種については Table 4 に示すような腹膜播種危険群を設定した。すなわち、浸潤性発育を示す漿膜露呈胃癌(主として Borrmann 3、4型)、組織型は低分化型腺癌、印鑑細胞癌に加え、粘液細胞癌が高率に腹膜播種を来すことが 判明している。さらに間質反応は scirrhous pattern を しめす胃癌でこの判定には超音波内視鏡が有用であ

Fig. 1 Method of intraperitoneal lavage of high dose MMC and OK432

GASTRECTOMY



INTRAPERITONEAL LAVAGE

MMC 40mg/person

in saline of 200ml

1

Exposure for IO minutes

SALINE LAVAGE OF 5000ml



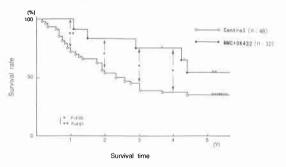
OK432 50KE/person

solved in saline of 20ml



ABDOMINAL CLOSURE

Fig. 2 Postoperative survival in patients with high risk group for peritoneal recurrence from advanced gastric cancer



Excellent survival rate was observed in high risk group treated with high dose intraperitoneal administration of MMC+0K432 compared with non-treated group.

る. 術中所見としては肉眼的に腹膜播種が無くとも術中腹腔内洗浄細胞診陽性例をあげた。著者らの検討ではこれらの腹膜播種危険群の設定により術後腹膜再発を来した症例の82.0%の拾い上げが可能であった。これらの腹膜播種危険群に対し、MMC+OK432大量洗浄法を行った。方法としてまず佐々木ら²³の方法に準じ、MMC40mg/bodyを生理食塩水200mlに溶解し、10分間腹腔内に浸漬させた後10mlの生理食塩水で洗浄した³。さらにOK432 50KE/bodyを閉腹直前に腹腔内に投与し、術後2時間ドレーンをクランプした。本法をMMC+OK432群12例、非投与群48例に施行し、Kaplan-Meier 法により術後生存率を比較した。術後生存率をみるとMMC+OK432投与群では非投与群に比べすべての時期において良好であるが、中でも術後2~4年にかけて明らかな有意差をもって高い生存率

Table 5 Histopathological characteristics of high risk group for hepatic metastasis

① Gross appearance: Expanding growing type

② Histological type: Highly differentiated adenocar-

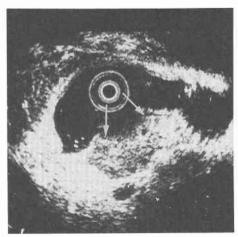
cinoma poorly differentiated adenocarcinoma (solid type)

3 Cancer stroma

: Medullary growth in tumor stroma, esp. poorly adenocarcinoma with medullary stroma

(4) Elevation of AFP level in serum

Fig. 3 Endoscopic ultrasosnography (EUS) showing a well-defined and expanding growth with low echoic pattern which proved to be histologically poorly differentiated adenocarcinoma with medullary stroma. This tumor was interpreted as a high risk for liver metastasis.

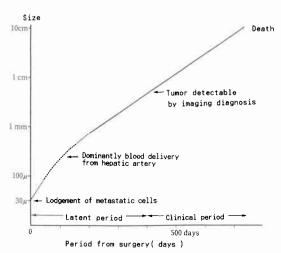


を示した(Fig. 2, p<0.01)。 術中腹腔内洗浄細胞診陽性であった Borrmann 3型胃癌に対し,MMC+OK432投与により術後7年経過した現在でも健在な症例も経験している。 副作用としては MMC+OK432投与群12例において術後38℃以上の高熱が持続したものが2例,白血球減少1例,術後5日以上の排ガス遅延2例にみられたが、いずれも軽度であった。

# 2) 肝転移危険群の設定とその対策

肝転移の高危険群としては(Table 5),限局性かつ膨張性発育を示す胃癌,高分化型腺癌,低分化腺癌の中でも髄様増殖(por, medullary pattern)を示す胃癌,そして腫瘍マーカーとしては AFP 産生胃癌をあげた.腫瘍間質の性状を表現するうえで,最近普及している超音波内視鏡(endoscopic ultarasonography,EUS)が威力を発揮し,著者らは胃癌患者全例にルー

Fig. 4 Natural history of liver metastasis from gastric cancer -Doubling time of 25 days (average of doubling time judged from our analysis)



**Table 6** Recurrent rates of liver metastases in high risk group from gastric cancer treated with one shot infusion of MMC and 5-Fu via hepatic artery during surgery

	Arterial infusion group (n:41)	Non-arterial infusion (n: 45)
Recurrent rate	6(14.6%)*	12(26.6%)*
Period of recurrence	7.2±3.1months	5.3±2.0months

\*p<0.05

チンに使用している。Fig. 3 はその1例で,腫瘍内部は低エコー像を呈し,膨張性 expanding growth pattern を示している。組織学的には低分化型腺癌でかつmedullaryのpm 胃癌で,2年後に肝転移再発にて死亡している。

これらの肝転移危険群に対し、術中 MMC 20mg, 5-Fu 500mg/body を肝動脈内へ one shot 注入を行った。その結果、肝転移再発率は非動注群では26.6%であったのに対し、MMC+5-Fu 動注群では14.8%で有意差をもって肝再発を抑えており(p<0.05)、また再発までの期間も延長している傾向にあった(**Table 6**)。術後の 2 年生存率をみると MMC+5-Fu 動注群では69.4%、非動注群では41.3%と生存期間の延長をみた(p<0.05)。以上の成績よりそれぞれの high risk 群に対し、術中先回り化学療法の有用性が示唆された。

一方、MMC 5-Fu 投与による副作用としては MMC

大量投与による白血球減少が3例(9.7%), 軽度の肝機能障害が2例(6.6%), 術後胆嚢炎1例(3.3%) に認められたが, いずれも一過性のものであり, 対症療法により軽快した。最も危惧された肝動脈薬剤注入により肝不全や重篤な胆嚢炎はまったくみられなかった.

# 川、考 察

一般に胃癌の生物学的態度は組織型や増殖様式に よって左右され、その転移様式も一定、方向性を示す。 そこで胃癌原発巣の形態学的性状より転移様式が予測 できれば、その標的臓器に集中的に、術中、術後の治 療が可能となる。現行の胃癌取扱い規約で定められた 諸因子のうち、間質反応、すなわち medullary, intermediate, scirrhousの3つに加えてmuconodularの 間質反応が癌の増殖,進展に大きく関与している3)4)。 教室における再発胃癌203例の検討では肝転移症例で は、原発巣の組織型では乳頭状腺癌(pap)および低分 化型腺癌が42.5%を占め、癌浸潤部は充実胞巣状かつ 間質が髄様増殖(medullary growth)を示し、かつ膨 張性発育を示していた。一方, 腹膜播種症例では基本 型は中分化(tub<sub>2</sub>), 低分化型腺癌(por), 間質が scirrhous, intermediate を示し、かつ癌先進部は浸潤性発 育(INF γ)を示し、癌組織における間質の多寡が肉 眼型のみならず、進展様式を反映する大きな因子にな りうることを主張してきた.

次に、各種腫瘍マーカー陽性率と転移様式をみると 臨床上広く測定されている CEA, CA19-9, AFP など の腫瘍マーカーは、すべてが癌特異物質でなく、正常 細胞でも微量に産生されているため、質的差異ではな く量的に他の病変と区別しているにすぎない。しかし 癌が進行し、遠隔転移をみるようになると血中の腫瘍 マーカーが増加し、陽性率も高くなる5)~7)。さらに複数 マーカーによる combination assay により70%まで に上昇し, 特に血流量の多い肝臓, 肺, 骨髄への転移 では腫瘍は小さくても血清レベルで高値を示す。この 他 CA125, CA72-4, NCC-ST439, Dupan II など種々 の腫瘍マーカーが報告されているが、胃癌では CEA. CA19-9を上回るマーカーは現在のところ見当たらな い。次に転移様式別にみた腫瘍マーカーの陽性率を検 討した。まず胃癌肝転移例における陽性率を3種類の 腫瘍マーカーでみたところ, CEA, CA19-9の上昇率は 46.2%, 34.6%であるのに対し, AFP産生腫瘍は 28.8%に肝転移がみられた。 教室では AFP の産生胃 癌は27例経験しているが、22例(81.5%)に特異的に 肝転移がみられ、そのうち半数までが術後の経過観察中に上昇をみたものである®、つまり AFP の高い胃癌では画像診断あるいは術中肉眼的に肝転移が指摘されなくても潜在性に微小転移の存在を念頭において治療にあたるべきであろう。このように AFP 高値例においては画像診断による肝転移の指摘に先立って AFPの上昇がみられ、肝転移の予測やモニタリングとしての意義は大きい。

一方、胃癌の再発様式において腹膜播種は最も高率 であり、肝転移とともに予後を規定することが多く, しかも画像診断が飛躍的に進歩した現在でも腹膜播種 の診断は極めて困難とされ、腫瘍マーカーも無力とさ れてきた。しかし癌細胞散布による腹膜の炎症に伴い 上昇するとされる CA125の出現により、著者らは腹膜 播種症例において高率に CA125の上昇をみることを 見いだした9. ちなみに胃癌の腹膜播種症例における CA125の陽性率をみると42例中18例(42.9%)に陽性 であった、さらに経過中腹膜播種再発症例をとりあげ ると36例中26例(73.1%)もの症例に CA125の上昇が みられ,画像診断に先立ってCA125の陽性化がみられ た<sup>9)</sup>. その結果, CA125の腫瘍マーカーとしての意義は 高く, 腹膜再発のフォローアップとして CA125の臨床 的有用性が極めて高いものと考えられる。 元来 CA125 はヒト卵巣腫瘍を抗原として作製されたモノクローナ ル抗体の1つで、婦人科領域癌、特に上皮性卵巣癌で の陽性率は高いとされている10)。 しかし消化器癌にお ける CA125の産生機序は腫瘍自身から産生している というより、癌や炎症に続発する腹膜の2次的炎症に より産生されるものと推測されている。したがって良 性でも腹水を伴う炎症性疾患でも若干上昇する. つま り、CA125はそのほとんどを腫瘍から産生していない ことから、狭義の腫瘍マーカーといえないといった議 論もあるが、腹膜播種を予知する腫瘍マーカーは他に 見当たらない今日、臨床的には有用なマーカーといえ る.

そこで胃癌の転移形式を術前に予測することは、術後の再発を防ぐためにもきわめて重要な問題であるい。まず腹膜播種危険群としては、浸潤性潰瘍形成癌、すなわち Borrmann 3、4型胃癌、scirrhous な間質を伴う進行癌、術中腹腔内洗浄細胞診 class IV、V、漿膜露呈を伴う胃低腺領域癌などがあげられる。これら腹膜播種危険群に対しては、MMC 40mg を生食200ml に溶解し、10分間腹腔内に浸漬させ、以後101の生食にて洗浄する。さらに閉腹直前 OK432、50KE/body

を腹腔内投与も合わせ行ってきた12)、漿膜露呈胃癌でかつ腹膜播種危険群12例に対する MMC・OK432大量洗浄群では有意差をもって長期生存が得られた。本治療法は、腹腔内の residual cancer cell に対する MMC の直接殺細胞効果を期待するとともに OK432投与により腹腔内の effector cell を活性化して、IL-2や TNFを介しての抗腫瘍効果を上げようとするものである12)

さらに術後のOK432の皮内投与は大量のマクロファージおよびTNF様物質の腹腔内誘導を教室の一連の研究で臨床上確認しており、本剤の長期生存は、胃癌の腹膜播種予防に有用と考えている<sup>13</sup>.

次に胃癌における肝転移高危険群は、肉眼型、組織型に関しては、Borrmann 1、2型でかつ pap、 $tub_{1-2}$ があげられ、さらに髄様増殖を示す低分化型腺癌 por 1、med を加えた。この por 1、med は肝転移が高いばかりか、早期に肝転移をきたす。この間質反応の術前予測には、最近普及している超音波内視鏡 EUS も威力を発揮し、medullary は、低エコーかつ膨張性発育、scirrhous は浸潤性かつ高エコー像として描出され、その有用性を確認している。さらに AFP 産生胃癌は高率に肝転移を起こすことが著者らの検討で判明しており、腫瘍マーカーとして AFP を加えている。

ところで胃癌の肝転移がいつ発生するのか、という 命題に対し、著者らは以前より癌時間学の立場から, 腫瘍マーカーのダブリングタイムを用いた転移性肝癌 の自然史の研究に取り組んできた. 癌の発生速度が悪 性度の最も信頼しうる1指標になることは、癌の生物 学的な本質からみても疑うべくもない。著者らはこの 発育速度=悪性度を基本理念として癌の時間的推移を 研究する分野をKusama<sup>15)</sup>は『癌の時間学 cancer chronology』と命名し、著者らも一連の研究を推進し てきた16)~18). しかしこの中で最も問題となるのは,癌 の発育速度は計測可能な特定の症例に限られることで あった。ところが消化器癌においては癌の進行ととも に70~80%の患者に腫瘍マーカーの上昇がみられるこ とに着目し、かつこの腫瘍マーカーの推移が腫瘍の増 大とよく相関して指数関数的に上昇することを見いだ した。共著者の高橋ら61161171は1985年以来腫瘍マーカー ダブリングタイムなる概念を打ち出した。さらに数多 くの臨床例の検討を行い,個々の腫瘍マーカーダブリ ングタイムと個々の生存時間との間に有意の相関が認 められることを指摘した.したがってこの腫瘍マー カーダブリングタイムが癌の悪性度や予後を規定する

うえで最も大きな因子であることは疑う余地はない. 一方,胃癌肝転移症例32例の腫瘍マーカーダブリング タイムを求めたところでは10~55日, 平均28.4±11.5 日であった。そこで胃癌の肝転移のダブリングタイム を仮に25日として計算すると臨床的発見最小病変が1 cm としても、400日前には潜伏する肝転移巣がすでに 存在していることが判明した<sup>17)</sup> (Fig. 4)。また、 Robins ら<sup>18)</sup>の研究によると癌の腫瘍径が150<sub>4</sub> を越え た時期から栄養血管は門脈から動脈支配にかわること を報告しており、潜伏する肝転移を治療するうえで抗 癌剤の肝動脈注入が有用といえる。そこで肝転移再発 予防を目的に肝転移 high risk 症例に対し, 先回り的 動注化学療法の効果を検討した。対象は2年以上追跡 できた術中動注群41例, 非動注群45例であり, 使用薬 剤は MMC 20mg, 5-FU 500mg を術中肝動脈内 one shot 動注を行ったところ、動注群では有意に肝再発率 の低下が得られた. しかし, 今後使用薬剤の選択, 投 与方法などいまだ検討の余地が残されているが、術中 の肝への微小転移巣に対する先周り動注療法の効果は 立証された19)。

### 文 献

- 1) Filder IJ: Selection of successive tumor lines for metastases. Nature 242: 148-149, 1973
- 2) 佐々木迪郎, 矢吹英彦, 上泉 洋:癌性腹水の予防 と治療. 消外 **9**:1773-1779, 1986
- 3) 磨伊正義,高橋 豊,藤本敏博:胃癌原発巣の形態 学的特徴よりみた転移予測. 腫瘍と感染 2: 547-551, 1989
- 4) 高橋 豊, 磨伊正義, 荻野知己ほか:胃癌原発巣の 発育様式からみた転移様式の検討, とくに腹膜播 腫 および 肝 転 移 との 関 係。癌 の 臨 31: 1792-1796, 1985
- 5) 磨伊正義, 高橋 豊:消化器癌の悪性度と転移・再 発の予防一腫瘍マーカーダブリングタイムとその 半減期. Human Cell 6:82—87, 1993
- 6) 高橋 豊, 草間 悟, 磨伊正義: 癌悪性度のバラメーターとしての発育速度とその転移・再発の予知への応用一腫瘍マーカーダブリングタイムと半

- 減期, 日外会誌 92:1074-1077, 1991
- 7) 高橋 豊, 草間 悟, 磨伊正義: 大腸癌肝転移の CEA ダブリングタイムからみた発育速度に関す る研究. 日外会誌 87:1422-1425, 1986
- 8) 高橋 豊,磨伊正義,荻野知己ほか:AFP 産生胃 癌の臨床病理学的検討。日外会誌 88:696-700, 1987
- 9) 高橋 豊,磨伊正義,菅 敏彦:胃癌における血清 CA125 測定の臨床的意義-特に腹膜播腫との相 関一. 癌と化療 19:975-979, 1992
- 10) Bast RC, Feeney M, Lazarus N et al: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest 68: 1331—1337, 1981
- 11) 磨伊正義, 高橋 豊:進行胃癌に対する Typeoriented chemotherapy. 外科 54:1185-1188, 1992
- 12) 藤本敏博ほか: 胃癌の腹膜播腫に対する MMC, OK432 の術中大量腹腔内投与の効果について。 Biother 4:95-100, 1990
- 13) Toge T, Yamada H, Hattori T et al: Effects of intraperitoneal administration of OK-432 for patients with advanced cancer. Jpn J Surg 15: 260-265, 1985
- 14) 高橋 豊, 磨伊正義, 草間 悟:再発胃癌の時間 学, 日外会誌 86:604-700, 1986
- 15) Kusama S, Spratt JF, Donegan WL et al: The growth rates of human mammary carcinoma. Cancer 30: 594-599, 1972
- 16) 高橋 豊, 草間 悟:再発癌の時間学。消外 8: 1189-1194, 1985
- 17) 高橋 豊, 磨伊正義, 草間 悟ほか: 転移性肝癌の 自然経過, 臨消内科 6:315-322, 1991
- 18) Robins SL: Edited by Mitchell J. Basic Pathology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1981, p91
- 19) 高橋 豊, 磨伊正義, 藤梅敏博ほか: 胃癌における 肝再発の予防を目的とした術中先回り動注化療法 の検討. 癌と化療 16:2756-2759, 1989
- 20) 磨伊正義, 高橋 豊, 上野雅資ほか:胃癌の生物学的多様性に基づいた集学的治療の理念。Omcologia 20:66-76, 1987

# Prediction of Metastasis after Curative Surgery in Patients with Gastric Cancer and its Prophylactic Management by Introduction of Type Oriented Chemotherapy

Masayoshi Mai, Yutaka Takahashi and Toshihiro Fujimoto Department of Surgery, Cancer Research Institute Hospital, Kanazawa University

Although there has been recent progress in gastric surgery, our clinical series supports that in half of advanced gastric cancer cases of stage III and IV the tumor recurs and leads to complication of the peritoneal cavity, liver or distant organs even if curative resection might be possible. From the viewpoint of the new classification of cellular behavior gastric cancer tumors can be divided into two types: ① the localized and expanding type with medullary stroma which shows hematogenous organ metastasis, most often affecting liver through venous and circulating disperson, and ② the infiltratively penetrating type which widely infiltrates through gastric wall rather than forming a mass, often associated with peritoneal seeding. The present study was designed to assess two high-risk groups of metastatic patterns, peritoneal dissemination and liver metastasis, based on multivariate analysis of histopathology and tumor markers. First, intraperitoneal lavage of high-dose MMC and OK432 was indicated for the group of high risk for peritoneal recurrence (12 patients with excellent postoperative survival). Secondly, a one-shot infusion of MMC and 5-Fu via the hepatic artery was performed for 41 high-risk patients during surgery. Favorable results on disease-free survival were obtained in the arterial infusion group. Our result indicates that prophylactic and locoregional chemotherapy during surgery might be effective as antitumor treatment against microresidual cancer cells in gastric cancer patients of high risk for peritoneal and hepatic recurrence.

Reprint requests: Masayoshi Mai Department of Surgery, Cancer Research Institute Hospital, Kanazawa University

4-86 Yoneizumi, Kanazawa, 921 JAPAN