

リピオドール—抗癌剤動注療法併用肝癌切除例の 予後因子に関する臨床病理学的検討

筑波大学臨床医学系外科, 同 放射線科*
千葉大学真核微生物研究センター**

石川 詔雄	深尾 立	大塚 雅昭	高瀬 靖広
轟 健	折居 和雄	渋谷 進	野末 睦
湯沢 賢治	足立 信也	近森 文夫	辻 勝久
長田 明	上田 廣	山本 祐二	倉本 憲明*
斎田 幸久*	坂井 悠二*	中野 雅行**	岩崎 洋治

肝細胞癌手術の術前と術後に、リピオドール—抗癌剤懸濁液動注療法 (L-TAI) をおこなった、絶対的非治癒切除例を除く肝切除耐術例34例の予後規定因子を検討した。そのうち11例 (32%) に再発を認めた。その無再発生存率は、1年, 91%, 3年, 68%, 5年, 45%であった。L-TAIによる80%以上の腫瘍内壊死、腫瘍径5cm以下、組織学的被膜浸潤なし (fc-inf (-)) そして組織学的門脈侵襲なし (vp (-)) などの各因子は、有意に予後に良い影響を与えた。

被膜浸潤の有無にかかわらず、3cm以下の腫瘍の5年無再発生存率は100%であった。さらに fc-inf (-) 例や fc-inf (+) 例のそれぞれにおいて、壊死率の高いほど、また腫瘍径が小さいほど、再発までの期間は延長した。

Key words: hepatocellular carcinoma, lipiodol transcatheter arterial infusion therapy, disease-free survival rate after hepatectomy, prognostic factors of hepatocellular carcinoma

はじめに

肝細胞癌 (肝癌) は併存する慢性肝炎や肝硬変などの慢性肝疾患による肝予備能低下のため、肝切除範囲も限られることが多い。一方、肝癌は初期のリンパ節転移¹⁾や他臓器への転移は比較的少ないが、再度の発がんも含め、肝切除後の残肝再発の頻度は高い。

われわれは肝ミクロゾームだけで代謝される抗けいれん剤の trimethadione (TMO) を用いた負荷試験²⁾³⁾を、1985年より肝切除例の耐術評価に用いており、完全施行後の術後肝不全死例はない。

また同年より、肝癌の診断と治療のために、リピオドール—抗癌剤懸濁液動注療法 (L-TAI) を開始した。L-TAIは肝実質 (肝機能) に影響を与えることなく、癌腫を壊死に陥らせる⁴⁾⁵⁾。そこで、L-TAIを肝癌切除術の前処置として、また反復施行も可能なことから術後の定期的な診断と治療のために行っている。

今回、L-TAIを併用した肝切除耐術例における、再発に関する予後を規定する因子について、臨床病理学的に検討した。

対象と方法

1. 対象

1985年5月より1991年12月までの6年8か月間に、L-TAIを肝切除術の術前と術後に施行した、絶対的非治癒切除例を除く肝切除耐術例、34例を対象として予後規定因子を検討した。その内訳は男性33例、女性1例であり、手術時の平均年齢は、58±8歳 (46歳~82歳) である。無再発生存率 (無再発率) は1991年12月31日の時点におけるKaplan-Meier法による累積生存率に準じて求め、推計学的検討にはgeneralized Wilcoxon法を用いた。

2. L-TAIの方法

31例では足立ら⁴⁾の方法でリピオドールマイトマイシンC懸濁液を作り、肝血管造影下に注入した。エピルビジン (50mg/m²体表面積) も同様に懸濁液を作成して3例に用いた。なおL-TAI後、発熱をみた症例も

<1992年7月6日受理>別刷請求先: 石川 詔雄
〒305 つくば市天王台1-1-1 筑波大学臨床医学系外科

多かったが、数日後には解熱した。

L-TAIの2週間後に、TMO 負荷試験で肝予備能を再評価して、1か月以内に手術を施行した。術後は、3か月から1年ごとに1から2回、腹部超音波検査やX線CT検査およびL-TAIを行った。L-TAI施行時に再発が疑われれば、リピオドール-抗癌剤懸濁液を、腫瘍が濃染するまで注入した。全症例に対する再発時までの、リピオドールの注入回数は 2.8 ± 1.3 回(1回から5回)であった。

3. 病理組織学的検討

切除肝をホルマリン固定後、約5mmの連続切片として、娘結節の有無と主腫瘍の形態を観察した。さらに各切片における、被膜浸潤の有無と腫瘍細胞の壊死の程度を組織学的に検討した。なお肝癌切除標本の記載は原発性肝癌取扱い規約⁹⁾に準じた。L-TAIの効果は各連続面における腫瘍内の凝固壊死の占める割合を壊死率(%)であらわして判定した。

成 績

1. 肝切除の内訳と併存肝病変

1区域切除術と2区域切除術を11例に、また亜区域切除術以下を23例に施行した。併存肝病変としては、肝硬変が19例、その初期像である septal fibrosis が10例であり、それらは全体の85%と多数を占めた(**Table 1**)。

2. 腫瘍の壊死率と腫瘍径

多結節型で切除時の最大径が1cmから、多結節癒合型で20cmまでの41結節を検索した。被膜形成のある39結節のうち、8症例の8結節に被膜部まで、12症例の14結節に被膜外への癌浸潤を認め、それぞれ浸潤した癌細胞は変性しているものが多いが、viableであった。単結節型の6結節、単結節周囲増殖型の3結節そして多結節型の2例、4結節の計13結節は完全(100%)壊死であった。そのうち4結節に被膜浸潤を認めた。また腫瘍内の100%から80%の壊死は18結節にあり、10結節に被膜浸潤を認めた。しかし残りの10結節では腫

Table 1 Types of hepatic resections and changes in hepatic parenchyma in 34 patients with hepatocellular carcinoma

	Liver cirrhosis	Septal fibrosis	Liver fibrosis	Chronic hepatitis	Normal	Total
Bisegmentectomy (Hr 2)	0	1	2	0	0	3
Unisegmentectomy (Hr 1)	3	2	1	1	1	8
Subsegmentectomy (HrS)	15	7	0	0	0	22
Partial hepatic resection(HrO)	1	0	0	0	0	1
Total	19	10	3	1	1	34

Table 2 Prognostic factors and gross type of hepatocellular carcinoma

Gross type	Patient	Nodule	Size(cm)	fc-inf(+)	vp(+)	IM(+)	Tumor necrosis		
							100%	100%~80%	80%>
Single nodular	19	19	2.7 ± 0.8 (1.2~4.0)	10	0	1	6	9	4
Single nodular with perinodular tumor growth	5	5	3.8 ± 0.8 (3.2~5.3)	3	0	2	3	1	1
Confluent multinodular	3	3	9.6 ± 6.4 (4.0~20.0)	3	2	2	0	1	2
Multinodular	5	12	3.2 ± 1.1 (1.0~3.3)	6	1	1	4	7	1
Massive	2	2	12 ± 5 (7.0~17.0)	$\left(\frac{fc(-)}{2}\right)$	2	1	0	0	2
Total	34	41	(1.0~20.0)	22	5	7	13	18	10

瘍内の壊死が80%以下であり、そのうち被膜形成のない塊状型の2結節を除く、8結節のすべてに被膜浸潤を認めた (Table 2)。なお非腫瘍肝実質の併存肝病変とL-TAIによる壊死の程度には関連を認めなかった。

3. 再発をきたす因子についての検討

各症例における組織学的検査による被膜浸潤 (fc-inf)、腫瘍内壊死、門脈腫瘍栓 (vp)、肝切離面の癌浸潤 (tw) および画像検査などによる肝内転移 (IM) の有無 (+, -) について検討した。また多結節においては、各結節のうち予後に一番悪い影響を与える因子でその予後を検討した。

1) 腫瘍内壊死と無再発率について

腫瘍内壊死率が100%、100%から80%および80%以下の1年無再発率はそれぞれ100%、93%、76%、また3年無再発率は78%、51%、38%、そして5年無再発率は78%、51%、20%であり、完全壊死を含む80%以上の壊死と80%以下の壊死との間で有意差を認めた

(Fig. 1)。

2) 腫瘍径と無再発率について

切除時の腫瘍径を3cm以下 ($T \leq 3\text{cm}$)、3cmから5cm ($3\text{cm} < T \leq 5\text{cm}$) および5cmより大きい ($5\text{cm} < T$) ものも分けて検討した。その1年無再発率は100%、87%および80%であった。さらに $T \leq 3\text{cm}$ と $3\text{cm} < T \leq 5\text{cm}$ の、3年および5年無再発率は75%、45%そして $5\text{cm} < T$ の3年無再発率は30%であり、それぞれ有意差を認めた (Fig. 2)。

3) 被膜浸潤の有無と無再発率について

fc-inf (-) の12例と fc-inf (+) の20例における1年無再発率は100%と90%、そして3年および5年無再発率はそれぞれ75%と32%であり、有意差を認めた (Fig. 3)。なお被膜形成のない fc (-) の2例では、術後7か月と術後3年4か月でそれぞれ再発した。

fc-inf (-) の完全壊死例は再発を認めなかった。また fc-inf (-) で壊死率が100%から80%までは、2年までは再発なく、3年以降の無再発率は67%であった (Fig. 4)。

Fig. 1 Cumulative disease free survival curves according to the extent of tumor necrosis by preoperative Lipiodol transcatheter arterial infusion therapy

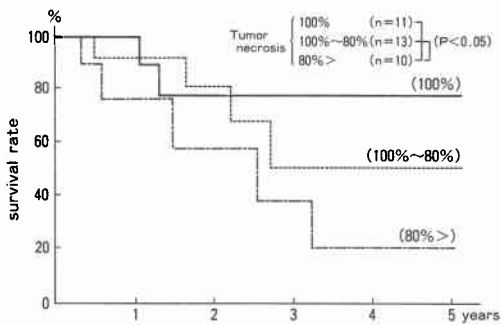


Fig. 2 Cumulative disease free survival curves according to the tumor size

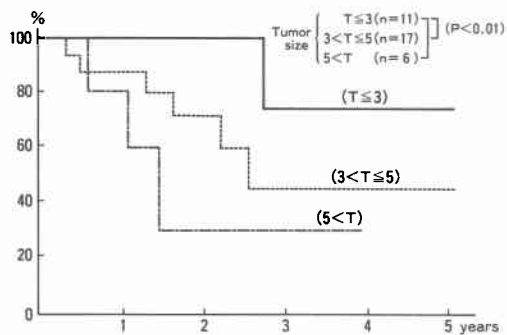


Fig. 3 Cumulative disease free survival curves according to the capsule invasion (fc-inf)

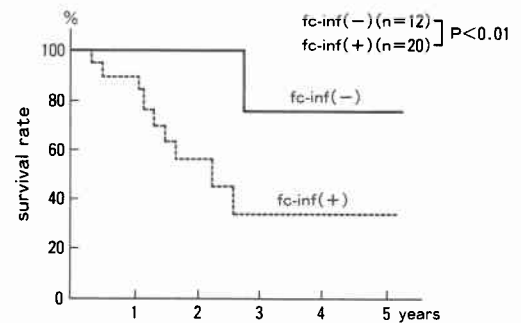


Fig. 4 Cumulative disease free survival curves according to the capsule invasion and the tumor necrosis

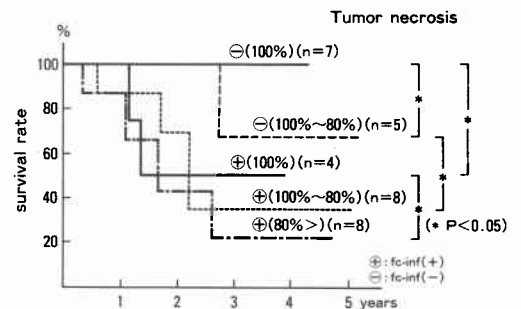


Fig. 5 Cumulative disease free survival curves according to the capsule invasion and the tumor size

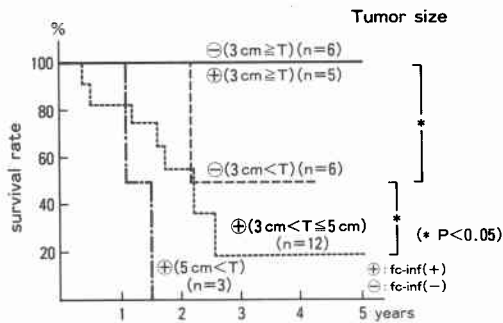
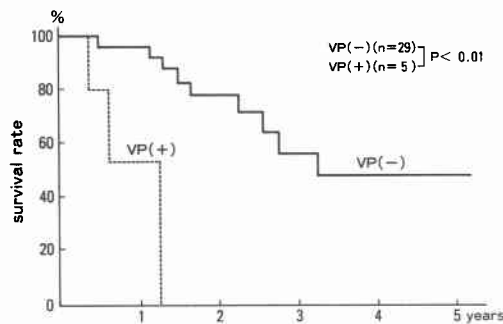


Fig. 6 Cumulative disease free survival curves according to the extent of portal vein involvement (vp)



また fc-inf (+) のうち、完全壊死と100%から80%壊死および80%以下壊死の1年無再発率はそれぞれ100%, 87%, 87%, 3年以降はそれぞれ50%, 35%, 21%であった。

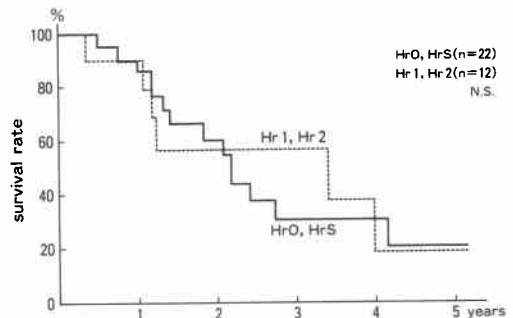
fc-inf (+) または fc-inf (-) のそれぞれにおいて完全壊死と100%から80%壊死の間で有意差を認めた。

被膜浸潤の有無に関係なく腫瘍径が3cm以下では再発なく、3cm以下の腫瘍と3cm以上の腫瘍との無再発率には、有意差を認めた (Fig. 5)。fc-inf (-) で、5cm < T の1例と3cm < T ≤ 5cmの5例では、2年内の再発はなく、3年以降の無再発率は、50%であった。また fc-inf (+) で3cm < T ≤ 5cmの1年、2年無再発率は82%と56%、3年以降は18%であった。さらに fc-inf (+) で5cm < T の腫瘍は、2年内に再発した。

4) 門脈腫瘍栓と無再発率について

vp (-) と vp (+) における1年無再発率は97%と53%であった。また vp (+) は2年以内に再発した (Fig. 6)。

Fig. 7 Cumulative disease free survival curves according to the procedure of hepatic resection (HrS: Subsegmentectomy or partial hepatectomy ≥ vs Hr1: Segmentectomy or Lobectomy ≤)



5) 肝内転移と無再発率について

IM (-) の27例の1年、3年そして5年無再発率はそれぞれ96%, 57%, 47%, IM (+) の7例では、1年、3年無再発率は69%, 34%であり、両群間には有意差を認めなかった。

6) 肝切離面における癌浸潤の有無と無再発率について

tw (-) の1, 3, 5年無再発率はそれぞれ93%, 54%, 46%, また tw (+) の1年、2年無再発率は67%であり、両群間には有意差を認めなかった。

7) 肝切除術式と無再発率

亜区域切除術 (HrS) 以下と1区域切除術 (Hr1) 以上との間には差を認めなかった (Fig. 7)。

8) 無再発率

34例中11例 (32%) の再発を認め、無再発率は1年、91%, 2年、89%, 3年、68%, 5年、45%であった。

考 察

肝癌は自然壊死を起こしやすい腫瘍の1つである。山本ら⁷⁾によると、自然壊死は結節型の肝癌に多く、壊死率が50%以上の自然壊死例は、検討した症例の7%にすぎないと報告している。また自然壊死は、中心部壊死が主体で個々の壊死細胞が遊離して類壊死細胞と混合する像を呈しているが、TAE例では壊死巣内にヘマトイジン・カルシウムの沈着と広範で均一な凝固壊死巣を認める、と田原⁸⁾は述べている。今回の検討では、L-TAI例に田原の報告と同様に広範で均一な凝固壊死巣と、壊死巣内にヘマトイジン・カルシウムの沈着を認めたものが多く、L-TAIの影響と考えられた。また壊死率の検討では41結節中31結節内の80%以上に

壊死を認めた。残りの10結節でも結節内の50%以上は壊死に陥っていた。

単結節型や単結節周囲増殖型および多結節型では、多結節癒合型や塊状型に比較して、腫瘍内の壊死率は高い傾向にあった。また磯村ら⁹⁾による TAE 例の検討でも、同様の傾向であった。近年、癌染色体の構造異常や異数体と肝癌の生物学的悪性度との関連が、明らかにされつつあり、肝癌例の核 DNA ploidy pattern による悪性度と門脈侵襲、肝内転移および被膜浸潤の再発危険因子との関連が指摘されている¹⁰⁾¹¹⁾。今回の検討でもそれらの因子が、無再発率に影響を与えているものと考えられるが、境界不明瞭な腫瘍径の小さい高分化型肝癌を除き、肝癌では、膨張性発育を示すものが多く、結節内の血管は乏しいため、L-TAI や TAE により結節内は容易に壊死に陥る¹²⁾。すなわち肝癌の血管構築上の特徴が L-TAI や TAE による治療効果を生み出しているが、結節を囲み被膜部では、多数の動脈枝や門脈枝が集簇しており血流も豊富で¹³⁾、被膜部や被膜外の抗癌剤やリビオドールの停滞は少なく、そのため肝切除術の術前に TAE を施行しても予後は改善しないといわれている^{14)~16)}。

今回の検討でも、fc-inf(-)の無再発率は fc-inf(+)に比較して有意に高く、fc-inf(-)の完全壊死例では再発を認めなかった。また fc-inf(-)と fc-inf(+)のそれぞれにおいて、腫瘍内壊死率が高いほど再発率が有意に低下したことは、L-TAI 併用の効果と考えられる。腫瘍径でみると、fc-infの有無にかかわらず、3cm 以下の腫瘍には再発を認めなかった。3cm 以上の腫瘍では fc-inf(-)に比較して、fc-inf(+)の再発率が有意に高かった。

IM(+)を予後因子としている報告は多い^{16)~18)}。今回の検討によると切除された肝内転移結節は、L-TAI により壊死に陥っていた。すなわち IM(+)の無再発率が IM(-)と同程度に抑えられたことは、L-TAI 併用による効果と考えられる。

vp(+)は多結節癒合型や塊状型に多く認められ¹⁹⁾、早期に再発する¹⁵⁾²⁰⁾といわれている。今回の検討でも vp(+)は2年までに全例再発した。

われわれは癌腫から少なくとも1cm 離れた肝実質を、microwave tissue coagulator で焼灼してから肝を切除している。焼灼針を刺入した周囲1cm 以内の組織は、この操作で焼灼されており、1cm 以内の癌浸潤は問題とならない。瀬川ら¹⁶⁾も同様の報告をしている。tw(+)の3例はすべて1cm 以内の癌浸潤例であった。

そのうちの1例は塊状型(腫瘍径17cm, vp(+), IM(+))で、7か月後に断端部以外に再発した。他院で L-TAI を受けた他の1例は壊死率も65%と低いため、術後に切離断端部に X 線照射(50Gy)を行った。1年3か月の現在、再発はない。

もう1例は、L-TAI で100%壊死を認めたが、fc-inf(+)であった。術後に L-TAI を、3回施行して1年10か月の現在、再発はない。切離断端の距離については組織学的に5mm を基準としている。なお議論もある¹⁸⁾が、塚本ら²¹⁾は3mm 確保すれば問題なしとしている。また腫瘍の表在性や占拠区域および切除範囲など tw を制約する因子を検討した山中ら²²⁾は、これらの因子をもとに再発との関連を検討することを勧めている。

一般に肝切除量と再発率には関連がみられないとする報告¹⁸⁾²⁰⁾が多い。このことは、肝硬変などによる肝障害のため縮小手術に終わっても、外科治療の効果が期待できることを示唆している。今回の検討でも HrS 以下と Hr 1 以上の間の無再発率に有意差はなかったが、腫瘍径の大きいものほど、再発率が高かったことは縮小手術の限界とも考えられる²³⁾²⁴⁾。

われわれは、TMO 負荷試験で肝予備能を評価しており³⁾、本試験からみると、L-TAI は、肝予備能に障害を与えない。そのため肝機能のゆるす範囲での L-TAI の反復は、肝癌切除後の予後に、よい影響をもたらすものと考えられる。また非手術例での検討ではあるが、池田ら²⁵⁾も、肝癌例に平均4回以上 TAE を施行して3年生存率、37%を得ており、TAE を頻回に行うことが、生存率の上昇につながると述べている。

術後の再発率をみると、松本ら²⁰⁾は40例中25例(62%)、山崎ら²⁶⁾は254例中145例(57%)、山本ら¹⁷⁾は95例中51例(54%)、井沢ら¹⁴⁾は69例中31例(45%)、術前 TAE 施行例の多い黒田ら¹⁵⁾は55例中23例(41%)、前場ら²⁷⁾は46例中18例(39%)、拡大手術例の多い高安ら²³⁾は138例中43例(31%)である。さらに1年、3年そして5年無再発率は、松本ら²⁰⁾によると57%、41%、26%であり、山本ら¹⁷⁾によると67.9%、28.8%、21%であった。

今回の検討で34例中、11例(32%)に再発を認めた。また無再発例は1年、91%、2年、89%、3年、68%、5年、45%であった。

また被膜浸潤の有無や腫瘍径が予後に影響を与えてはいるが、fc-inf(-)例や fc-inf(+)例のそれぞれにおいて、L-TAI による壊死率が高いほど、また腫瘍

径が小さいほど、再発までの期間は延長した。

文 献

- 1) 吉岡正和, 山本正之, 藤井秀樹ほか: 肝細胞癌のリンパ節転移とその特徴—胆管細胞癌を対照とした日本病理剖検輯報の集計一. 肝臓 26: 1034—1039, 1985
- 2) Ishikawa A, Fukao K, Tanaka E et al: Trimethadione tolerance test for the quantitative assessment of liver function in rats. J Gastroenterol Hepatol 6: 363—367, 1991
- 3) Tanaka E, Ishikawa A, Fukao K et al: Trimethadione tolerance test for one-point estimation of the severity of liver damage in cirrhotic patients. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 29: 333—336, 1991
- 4) 足立信也, 轟 健, 石川詔雄ほか: 肝硬変合併肝癌に対するL-TAI療法. 日癌治療会誌 23: 1710—1719, 1988
- 5) 足立信也, 深尾 立, 石川詔雄ほか: 門脈侵襲またはChild C肝硬変を有する肝細胞癌に対するリビオドール—マイトマイシン懸濁液反復動注療法の肝機能への影響と治療効果. 日消外会誌 22: 2032—2038, 1989
- 6) 日本肝癌研究会編: 臨床・病理. 原発性肝癌取扱い規約. 第2版, 金原出版, 東京, 1987, p4—41
- 7) 山本雅一, 高崎 健, 済陽高穂ほか: 肝細胞癌自然壊死例の臨床病理学的検討. 癌の臨 37: 491—496, 1991
- 8) 田原章成: 肝細胞癌の壊死に関する病理組織学的検討. —自然壊死と肝動脈塞栓術による壊死の比較—. 肝臓 30: 320—330, 1989
- 9) 磯村伸治, 江原正明, 大藤正雄ほか: 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法の有効性. —背景因子別にみた長期予後の検討—. 肝臓 32: 604—612, 1991
- 10) 蔡 榮若: 核DNA量ploidy patternならびにBromodeoxyuridineモノクローナル抗体による肝細胞癌の悪性度に関する研究. 日外会誌 90: 168—180, 1989
- 11) 野口 孝, 山際健太郎, 横井 一ほか: 核DNA(核DNAのploidy解析)肝臓癌. 肝胆膵 23: 699—707, 1991
- 12) 枝光 理: 肝細胞癌腫瘍血管に関する病理学的研究. —主に血管数について—. 肝臓 33: 15—20,

1992

- 13) 鳥村拓司: 肝細胞癌の線維性被膜形成に関する免疫組織化学的検討. 肝臓 30: 1596—1604, 1989
- 14) 井沢邦英, 瀬川 徹, 東 尚ほか: 肝細胞癌の再発形式と対策. 日消外会誌 21: 2703—2737, 1988
- 15) 黒田雄志, 岡崎正敏, 小野広幸ほか: 肝細胞癌の術後残肝再発に関する臨床病理学的検討. 日消外会誌 22: 2256—2264, 1989
- 16) 瀬川 徹, 井沢邦英, 松元定次ほか: 原発性肝細胞癌切除例における予後規定因子. 日消外会誌 23: 1071—1077, 1990
- 17) 山本 宏, 山本義一, 竜 崇正ほか: 肝細胞癌切除例の残肝再発に関する検討. 日消外会誌 22: 72—78, 1989
- 18) 泉 良平, 清水康一, 渡辺俊雄ほか: 肝細胞癌切除例の予後と術後肝局所療法の有効性. 日消外会誌 23: 18—22, 1990
- 19) 中島 収: 早期肝癌の病理形態学的研究. —被膜・隔壁形成について—. 肝臓 30: 28—34, 1989
- 20) 松本宗明, 中島祥介, 福岡敏幸ほか: 肝細胞癌切除症例の術後再発に関する検討. 日消外会誌 24: 2937—2943, 1991
- 21) 塚本賢治, 弘中 武, 鴻巣 寛ほか: 肝細胞癌切除後の断端再発に関する臨床的検討. 日消外会誌 22: 1093—1097, 1989
- 22) 山中若樹, 岡本英三, 藤元治朗ほか: 肝細胞癌切除におけるsurgical marginの限界と意義. 日癌治療会誌 26: 2491—2501, 1991
- 23) 高安 隆, 小澤和恵, 牧 淳彦ほか: 肝細胞癌切除症例の検討. —進行肝細胞癌に対する拡大手術の意義—. 日癌治療会誌 25: 1162—1171, 1990
- 24) 野浪敏明, 岸本若彦, 原田明生ほか: 肝細胞癌における広範囲肝切除術の意義. 日外会誌 92: 1602—1607, 1991
- 25) 池田健次, 熊田博光, 荒瀬康司ほか: 肝動脈塞栓術施行後の肝癌の「寛解」状態の意義と5年生存との関連について. 日消病会誌 86: 2215—2222, 1989
- 26) 山崎 晋, 幕内雅敏, 長谷川博ほか: 再発肝癌に対する外科治療. 外科治療 60: 497—500, 1989
- 27) 前場隆志, 田中 聰, 脇 正志ほか: 肝細胞癌術後の早期残肝再発防止策としての肝動注化学療法の効果について. 日消外会誌 24: 2705—2711, 1991

Clinical and Pathological Study on Prognostic Factors after Hepatic Resection with Lipiodol-anticancer Drug Transcatheter Arterial Infusion Therapy for Hepatocellular Carcinoma

Akio Ishikawa, Katashi Fukao, Masaaki Ohtsuka, Yasuhiro Takase, Takeshi Todoroki, Kazuo Orii, Susumu Shibuya, Mutsumi Nozue, Kenji Yuzawa, Shinya Adachi, Fumio Chikamori, Katsuhisa Tsuji, Akira Osada, Hiroshi Ueda, Yuuji Yamamoto, Noriaki Kuramoto*, Yukihisa Saida*, Yuuji Itai*, Masayuki Nakano** and Yoji Iwasaki

Department of Surgery, Department of Radiology*, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba
**The Research Center for Pathologic Fungi and Microbial Toxicoses, Chiba University

The records of 34 patients with hepatocellular carcinoma who underwent hepatic resection with pre- and postoperative Lipiodol transcatheter arterial infusion therapy (L-TAI), excluding noncurative resections, were reviewed. Various clinical and pathological features of these cases were evaluated by analysis of the cumulative disease-free survival rate to clarify the prognostic factors after hepatic resection. One-, three- and five-year disease-free survival rates in this series were 91%, 68% and 45%, respectively. Necrosis of over 80% detected by preoperative L-TAI in the tumor nodule, tumor diameter less five cm, histological absence of portal vein involvement and histological absence of tumor invasion to the tumor capsule were the most significant prognostic factors in patients who underwent hepatic resection. The five-year disease-free survival rates were 100% in patients with and without tumor invasion to the tumor capsule.

Reprint requests: Akio Ishikawa Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba
1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, 305 JAPAN
