

肝外発育型肝細胞癌の発育形態と 増殖・進展に関する検討

岐阜大学第2外科

長田 真二 佐治 重豊 高橋 禎雅
鷹尾 博司 杉山 保幸 國枝 克行

目的: 過去12年間に経験した原発性肝細胞癌切除症例128例のうち、病理組織学的検索が可能であった肝外発育型肝細胞癌6例の特徴を、肝表面に露出をみなかった肝細胞癌54例と比較検討し、増殖・進展に及ぼす影響を検索した。**結果:** 肝外発育型肝細胞癌は臨床・病理組織学的には、①AFP値が有意に高く ($5203.8 \pm 2842.5 \text{ ng/ml}$ vs $581.7 + 212.2 \text{ ng/ml}$, $p < 0.0001$), ②腫瘍径が有意に大きく ($56.7 + 15.5 \text{ mm}$ vs $35.5 \pm 2.4 \text{ mm}$, $p < 0.019$), ③組織学的異型度が高く, ④肝内転移例が多かった。また、免疫組織学的検索では、⑤p53陽性率に差はみられなかったが、PCNA (proliferating cell nuclear antigen) Labeling Index が高値となる傾向を示した (123.3 ± 26.2 vs 88.1 ± 7.7 , $p < 0.082$)。 **結論:** 肝外発育型肝細胞癌は、細胞増殖に有利な環境下で進展・増殖する可能性が示唆され、予後には腫瘍径の増大と肝内転移が重要な因子となることが推察された。

はじめに

肝外発育を示す肝細胞癌は、頻度は低いがその発育形式が特徴的であることから、これまでも比較的多くの臨床病理学的検討がなされており^{1)~6)}、肝外発育型肝細胞癌としての考え方が広く用いられている。しかし、発育機序において、臨床的あるいは基本的観点から特殊な腫瘍であるのか、発生母地としての解剖学的な特性によるものかは判然としない点も残されている。そこで、著者らは肝外発育型肝細胞癌(以下、肝外型肝癌)の特徴的な発育形態に注目し、肝表面に露出をみなかった肝細胞癌(以下、内在型肝癌)との間で、主に臨床・病理組織学的相違点を比較検討し、免疫組織学的に肝細胞癌の増殖・進展に及ぼす影響を検索した。

対象と方法

対象は、1989年から12年間に教室で経験した原発性肝細胞癌151例の内、外科的切除が可能であった128例中、腫瘍壊死部が比較的軽度で、免疫組織学的検索が可能であった肝外型肝癌6例(4.7%)と内在型肝癌54例(42.1%)である。なお、肝外型肝癌の定義は閑らの報告¹⁾に準じ、肝外に存在する腫瘍の最大径が腫瘍茎の

径以上であるものを用いた (Fig. 1)。

免疫組織学的染色は、手術時採取したホルマリン固定パラフィン包埋標本から4 μm の薄層切片を作製し、脱パラフィン後内因性ペルオキシダーゼを賦活化し、マイクロウェーブ処理してp53およびproliferating cell nuclear antigen(以下、PCNA)染色を行った。なお、PCNAはmonoclonal antibody enhanced polymer one-step staining PCNA(PC-10, DAKO社)、およびp53は1%正常馬血清添加抗p53 monoclonal antibody(DO-7, DAKO社)を用いた⁷⁾。また、PCNA labeling index(以下、LI)は光学顕微鏡下で細胞核が茶色に染色されたものを陽性と判定し、細胞1,000個中の陽性細胞数を百分率で算定して表示した。

症例はすべて肝癌取扱い規約⁸⁾に基づいて記載し、測定値はmean \pm standard deviation (SD)で表示した。また、統計学的検討は χ^2 検定あるいはStudent t-testで、生存率はKaplan-Meier法にて算出し、危険率5%未満を有意差ありと判定した。

結 果

1) 対象症例の背景因子

性別で男女比は肝外型肝癌が1:5で内在型肝癌の7:2に比べ女性の頻度が高かったが、年齢は肝外型肝癌が平均65.7歳で内在型肝癌の63.7歳との間で差はみられなかった。C型肝炎ウイルス抗体陽性例は内在型

肝癌で高値を示したが両群間で有意差はみられなかった。インドシアニングリーン(ICG)15分値で評価した術前肝機能は、肝外型肝癌(0.166±0.047)と内在型肝癌(0.178±0.012)で差を認めなかった。術前腫瘍マーカーのうち alpha-fetoprotein(以下, AFP)値は肝外型肝癌が5203.8±2842.5ng/mlと、内在型肝癌の581.7±212.2ng/mlに比べ有意の高値(p<0.0001)を示した(Table 1)。

2) 腫瘍側因子について

①腫瘍の局在部位: Couinaudの肝区域分類で、肝外型肝癌はS3区域に3例, S1, S2, S4区域に各1例であったが、肝内型肝癌はS8区域が21例と最も多く、S6が11例, S3とS7が各6例, S4とS5が各3例, S2が1例, S2/3とS5/8が各1例であった。

②肉眼形態と腫瘍最大径: 肉眼型は肝外型肝癌が全例膨張性発育(以下, Eg)であったのに対し、内在型肝癌ではEgが50例(92.6%)で、浸潤性発育(以下, Ig)が4例(7.4%)みられた。また、被膜形成(以下, Fc)は肝外型肝癌が全例, 内在型肝癌が79.6%に観察され、隔壁形成(以下, Sf)は肝外型肝癌が50%, 内在型肝癌が46.3%と両群間で差はみられなかった。摘出腫瘍の最大径は肝外型肝癌が56.7±15.5mmと内在型肝癌の35.5±2.4mmに比べ有意に高値であった(p<0.0188)。

③組織型: 肝外型肝癌は全例中分化型以上の異型度を示したが、内在型肝癌は高分化型, 中分化型及び低分化型がそれぞれ12例(22.2%), 36例(66.7%)および6例(11.1%)で、肝外型肝癌では異型度が高くなる傾向(p=0.1889)がみられた。

④肝内転移: 転移陽性例は肝外型肝癌が3例(50%), 内在型肝癌が12例(22.2%)であった。その中で、肝内転移を生じ難い高分化型症例を除いて再検討すると、内在型肝癌は26.2%(11例)と若干増加したが、肝癌型肝癌に比べ依然として低率であった。また、腫瘍最大径が4cm以上例での転移率は、肝外型肝癌が60%(3例), 内在型肝癌が19.2%(5例)で、肝外型肝癌症例に肝内転移が多くみられた(p=0.0564)(Table 2)。

3) 手術侵襲と切離面の評価

①手術侵襲度: 手術時間は肝外型肝癌例が190.0±13.9分で、内在型肝癌例の357.4±17.8分に比べ有意(p=0.0026)に短縮した。術中出血量は肝外型肝癌例が605.0±174.3mlと、内在型肝癌例の2087.3±265.4mlに

Fig. 1 The criterion of extracellular growing hepatocellular carcinoma
“a” means tumor neck and “b” means tumor diameter.

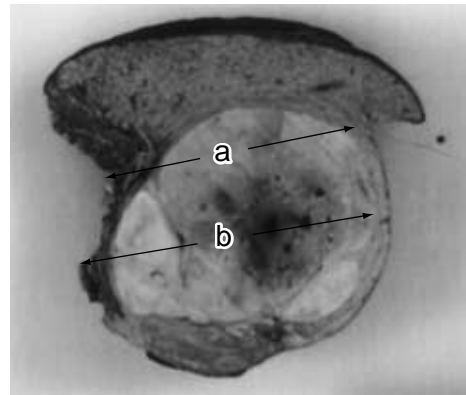


Table 1 The Significant character between extra-hepatic and intra-hepatic type of HCC according to patients profiles

	extra-hepatic type	intra-hepatic type	p value
age	65.7 ± 3.2	63.7 ± 6.8	0.762
sex	male : 1 female : 5	male : 42 female : 12	
type of hepatitis	B : 0 C : 3 (50%) B and C : 1 (16.7%) nonB, nonC : 1 (16.7%)	B : 4 (7.4%) C : 43 (79.6%) B and C : 6 (11.1%) nonB, nonC : 1 (1.9%)	
ICGR15	0.166 ± 0.047	0.178 ± 0.012	0.7627
AFP (ng/ml)	5,203.8 ± 2,842.5	581.7 ± 212.2	< 0.0001

(mean ± SD)

Table 2 The comparison with tumor factors between extra- and intra-hepatic HCC

	extra-hepatic type	intra-hepatic type	p value
location	S1 : 1 S2 : 1 S3 : 3 S4 : 1	S2 : 2 S3 : 6 S4 : 3 S5 : 3 S6 : 11 S7 : 6 S8 : 21 S2/3 : 1 S5/8 : 1	
tumor size(mm)	56.7 ± 15.5	35.5 ± 2.4	0.0188
tumor type	Eg : 6(100%) Ig : 0	Eg : 5(92.6%) Ig : 4(7.4%)	0.4702
Fc	positive : 6(100%) negative : 0	positive : 4(79.6%) negative : 1(20.4%)	0.2212
Sf	positive : 3(50%) negative : 3(50%)	positive : 2(46.3%) negative : 2(53.7%)	0.863
pathological type	well : 0 moderate : 4(66.7%) poor : 2(33.3%)	well : 1(22.2%) moderate : 3(66.7%) poor : 1(11.1%)	0.1889
IM	positive : 3(50%) negative : 3(50%)	positive : 1(22.2%) negative : 4(77.8%)	0.136
IM(except well)	positive : 3(50%) negative : 3(50%)	positive : 1(26.2%) negative : 3(73.8%)	0.2491
IM(over 40mm)	positive : 3(60%) negative : 2(40%)	positive : 5(19.2%) negative : 2(80.8%)	0.0564

Table 3 The comparison with operative factors between extra- and intra-hepatic HCC

	extra-hepatic type	intra-hepatic type	p value
ope. time(min)	190.0 ± 13.9	357.4 ± 17.8	0.0026
total blood loss(ml)	605.0 ± 174.3	2,087.3 ± 265.4	0.0585
TW	positive : 0 negative : 6(100%)	positive : 2(37.0%) negative : 3(63.0%)	0.0679

(mean ± SD)

比べ少量となる傾向 ($p=0.0585$) が観察された。

②肝切離断端所見：肝切離面から10mm以内の癌浸潤 (TW) は、内在型肝癌群で20例 (37.0%) が陽性であったが、肝外型肝癌群は全例陰性であった ($p=0.0679$) (Table 3)。

4) 予後との関連

1年, 3年および5年の生存率は, 肝外型肝癌群がそれぞれ100%, 50%および50%で, 内在型肝癌の88%,

65%および38%に比べ若干良好であったが, 有意差はみられなかった ($p=0.6234$) (Fig. 2)。

5) 免疫組織学的染色所見

①p53：肝外型肝癌で2例 (50%) , 内在型肝癌で13例 (54.2%) が陽性であったが, 両群間で頻度に差はみられなかった。

②PCNA LI：LI値は肝外型肝癌群が 123.3 ± 26.2 で, 内在型肝癌群の 88.1 ± 7.7 に比べ高値となると傾向 (p

=0.0821)が観察された。また、高分化型を除いた内在型肝癌例では93.6±6.2と若干増加した。

③非癌部での検討：非癌部における健常肝のPCNA LI 値は、肝外型肝癌群が43.5±14.3, 内在型肝癌群が44.5±7.5と差はまったくみられなかった (p=0.962 [Table 4])。

考 察

肝外型肝癌の肉眼形態における特徴は、市川ら²⁾が提唱する分類で妥当性が高いと考えられる。すなわち、異所性肝組織より発生したものと、肝実質から発生したものとに分けた上で、後者をさらに、腫瘍と肝との間に肉眼的に明瞭な茎が存在し、組織学的に茎の部分には腫瘍は認められず肝実質組織のみで構成されているもの(有茎型)と、肝内に腫瘍の一部が存在し、連続性に進展し腫瘍の大部分が肝外に突出するもの(肝外突出型)である。また、肝外突出型の診断基準として閑ら¹⁾は、肝外に存在する腫瘍の最大径が腫瘍茎の径を上回ることを定義している。著者らは今回、閑らの条件を満たすものを肝外型肝癌として検討に用いた。

本腫瘍の発生機序は、①副肝葉の癌化、②異所性肝組織の癌化、③Riedel 葉からの発生、④肝硬変突出部からの発生、⑤辺縁部肝癌の肝外進展が従来から考えられている。このうち、自験例の発生機序に関しては摘出時の状況から判断して⑤が最も有力で、①から③で示される解剖学的あるいは発生学的特異性⁶⁾を考慮すべく症例はみられなかった。したがって、主肝から発生した癌が部位的特殊性の相違により発育過程における特徴を検討する目的で、肝外発育型と肝内発育型の肝細胞癌を臨床・病理学的所見および p53 遺伝子変異や PCNA とした細胞増殖系の比較を行ったわけである。

肝外型肝癌の一般的特徴

HBs 抗原の陽性率が高いこと¹⁾, S3, S4および S6区

域の下面からの発生が多いこと¹⁾⁻³⁾, 腫瘍最大径が大きいこと¹⁾が指摘されている。自験例では C 型肝炎に由来する例が多かったため、肝外型肝癌で HBs 抗原陽性率が高くなる点は支持しえなかったが、発生部位と腫瘍径に関しては従来の報告と同様であった。内在型肝癌に比べて肝外型肝癌が腫瘍径を容易に増大させる点については、解剖学的辺縁部から発生し、その増殖発育方向が緊張のかからない肝外であることが理由の一つとして考えられる。

組織型は成熟型が多いと考えられているが³⁾¹⁰⁾¹¹⁾, 突出型では分化度が低いとする報告も多い¹⁾²⁾³⁾。自験例は全例突出型で、中・低分化型を示し、内在型肝癌に比べ分化度は低い傾向が認められた。すなわち、肝細胞癌の多段階発育¹⁴⁾による進展形式から判断するに、肝外型肝癌は腫瘍径が大きくなりやすいために異型度が高くなるとも推察される。

ところで、被膜形成肝癌は周囲への浸潤傾向が低く¹⁵⁾, また肝外型肝癌は肝外へ発育する性質上、肝内

Fig. 2 Comparison of survival curves of the cases with extra-hepatic growing (dot line) and intra-hepatic growing (continuous line) HCC.

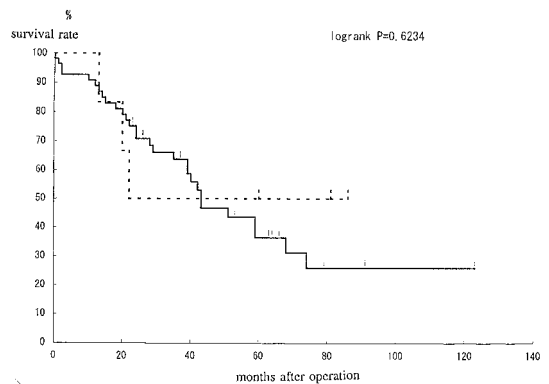


Table 4 The comparison evaluated by immunohistochemical study between extra- and intra-hepatic HCC

	extra-hepatic type	intra-hepatic type	p value
p53	positive : 2 (50%) negative : 2 (50%)	positive : 13 (54.2%) negative : 11 (45.8%)	0.8771
PCNA LI	123.3 ± 26.2	88.1 ± 7.7	0.0821
PCNA LI except well	123.3 ± 26.2	93.6 ± 6.2	0.1124
PCNA LI extra tumor	43.5 ± 14.3	44.5 ± 7.5	0.962

(mean ± SD)

への浸潤・転移は少ないと考えられている¹⁶⁾。一方、内在型肝癌は肝外型肝癌に比べ、門脈のより本幹近くに存在するため肝内転移を形成しやすいと推察される。しかし、今回の検討では、肝外型肝癌の全例が膨張性発育を示し被膜形成がみられたにもかかわらず、浸潤性発育で被膜形成をみない例を含む内在型肝癌に比べ、肝内転移陽性例が多かった。さらに、肝内転移高危険因子である組織型や腫瘍最大径¹⁷⁾に関する条件を統一しても依然として肝外型肝癌に転移陽性率が多くみられたことは、肝癌の被膜形成と肝内進展との間には今後も解決すべき問題が残っているのかもしれない。

手術侵襲度と予後との関連について

内在型肝癌は肝外型肝癌に比べ、重要脈管に近接して存在し、外科的切除は困難で、術中出血量や手術時間も過多となる場合が多い。また、必然的に切除犠牲肝の範囲が広がるが、術前肝機能評価との兼ね合いから断端を十分確保できない症例もみられる。一方、肝外型肝癌は手技的に摘出が容易で、十分な切除範囲が得られ、自験例でも全例断端陰性であった。しかし、予後との関連で内在型肝癌との間に差はみられなかった。この理由として、肝外型肝癌に肝内転移陽性例が多かったことが関与していると推察される。そこで、肝外型肝癌の発育形式における特徴と肝内進展との関連を分子生物学的観点から若干の検索を試みた。

p53とPCNA について

p53：癌抑制遺伝子の1つで、その変異型は点突然

変異、欠失、挿入などの損傷を受けたゲノムDNAがそのまま増幅されるため細胞を癌化に導くと考えられている¹⁸⁾。また、変異型p53蛋白は通常型よりも長い半減期を持って核内に過剰蓄積することから、変異の存在を蛋白レベルで推測可能である。一般に肝癌では、p53蛋白の発現と肝癌の生物学的悪性度との間に有意に関連が存在すると報告されているが¹⁹⁾、今回の肝外型と内在型での検討では、発現程度に差はみられなかった。この点は今後症例を重ねた上でさらに検討を要するが、肝外型肝癌の肝内進展については、生物学的悪性度によるものではなく、癌腫の局在的な特徴に依存するものと考えられた。

PCNA：cyclinとも呼ばれ、分子量36kDの非ヒストン核蛋白質で、細胞増殖サイクルのG0期を除くcyclin cell 全てに発現し、細胞核内に蓄積し、DNA polymerase δ の補助因子として機能している²⁰⁾。また、免疫染色で表現される陽性細胞は、G1後期からS期の細胞に対応すると考えられている。肝癌では多段階発癌の過程でPCNA LIと組織学的分化度が相関すること²¹⁾から、その検索意義が期待され、多くの報告がみられる。著者らも肝癌症例での検索で、癌部は非癌部に比べPCNA LIが高いことを先に報告したが⁷⁾、今回の検討で肝外型肝癌のLI値は内在型肝癌に比べ高値となる傾向がみられ、細胞増殖サイクルが速いと推察された。この理由は先述のごとく、肝外型肝癌は発育途上において周辺組織からの圧力を受けがたく、細胞増殖に対しても抑制が軽度であったことが一因と考えて

Table 5 The significant character of intermediate type

	extrahepatic type	intermediate type	intrahepatic type
AFR(ng/ml)	5,203.8 ± 2,842.5*	4,028.1 ± 2,669.9	581.7 ± 212.2
tumor size(mm)	56.7 ± 15.5*	41.7 ± 3.4	35.5 ± 2.4
Fc : positive	100%	82.3%	79.6%
Sf : positive	50%	33.8%	46.3%
pathological type	well : 0% moderate : 66.7% poor : 33.3%	well : 17.6% moderate : 51.5% poor : 30.9%	well : 22.2% moderate : 66.7% poor : 11.1%
IM : positive	50%	36.1%	22.2%
IM(except well)	50%	40.0%	26.2%
IM(over 40mm)	60%	47.1%	19.2%
p53 : positive	50%	47.8%	54.2%
PCNA LI	123.3 ± 26.2**	95.8 ± 8.3	88.1 ± 7.7

*: p < 0.05, **: p < 0.1 (mean ± SD)

いる。

以上の結果をふまえ、肝外型肝癌の特徴をより明瞭にする目的で、特に今回の検討において症例数の過少により有意な差を認め得なかった項目につき、いずれの群にも属さない中間型肝癌68例の性質を加えた(Table 5)。その結果、肝外型、中間型および内在型でそれぞれFc陽性率が100%、82.3%および79.6%、組織学的高分化型肝癌の頻度は0%、17.6%および22.2%、肝内転移陽性率は50%、36.1%および22.2%であり、癌腫の発育形態により相違が見られた。また腫瘍径およびPCNA LIは、肝外型肝癌は中間型や内在型に比べ有意に高かった。すなわち、肝外型肝癌は生物学的には内在性肝癌と比べ特徴的な差は認められなかったが、癌腫の局在性から増殖しやすい環境にあり、組織学的異型度を増しつつ腫瘍径を増大させ、肝内進展を示したものと推察される。それゆえ、中間型は臨床病理学的にも肝外型と内在型肝癌の中間的な値を示したのも了解可能と考えている。一般に肝癌の予後規定因子として、治癒切除、腫瘍径、門脈・肝内進展度、AFPが用いられている²⁾が、今回の検討を通して、肝癌の腫瘍径は癌細胞の増殖能のみならず、肝内進展度とも密接に関連する可能性が示唆された。特に腫瘍径を増大させる環境下で発育する肝外型肝癌に対しては、治療にあたり充分注意する必要があると考えられた。今後更なる検討を追加する所存である。

文 献

- 1) 関啓太郎, 鴻巣 寛, 池 正敏ほか: 肝外発育型肝細胞癌13例の検討. 日消外会誌 24: 2032-2036, 1991
- 2) 市川 長, 今岡真義, 佐々木洋ほか: 肝外発育型肝細胞癌6例の検討 肝外発育型肝細胞癌の分類と外科治療. 肝臓 25: 806-812, 1984
- 3) 荒川正博, 鹿毛政義, 磯村 正ほか: 原発性肝癌の病理形態学的研究 肝外に巨大な腫瘍を形成したいわゆる有茎型肝細胞癌7例の検討. 肝臓 23: 942-948, 1982
- 4) Anthony PP, James K: Pedunculated hepatocellular carcinoma: Is it an entity? Histopathology 11: 403-414, 1987
- 5) Sudo T, Shobu R, Kanazawa H et al: Hepatocellular carcinoma with extrahepatic growth: a case report and review of the Japanese literature. Gastroenterol Jpn 23: 312-317, 1988
- 6) 柿田 章, 高橋 毅: 異所肝(accessory liver)よ

- り発生した肝細胞癌. 別冊日本臨床 領域別症候群7. 日本臨床社, 東京, 1995, p279-281
- 7) 高橋禎雅, 若原正幸, 梅本敬夫ほか: PCNAと異変型p53の免疫組織学的所見からみた原発性肝癌における癌部と非癌部の特徴について. 日外科系連会誌 23: 795-802, 1998
 - 8) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取扱い規約. 第3版. 金原出版, 東京, 1992
 - 9) 佐藤之俊, 久保琢自, 出川寿一ほか: 肝外発育型肝細胞癌の4切除例. 日臨外医会誌 54: 500-505, 1993
 - 10) 下山孝俊, 福田 豊, 川口昭男ほか: 有茎性肝細胞癌の臨床 自験4例と本邦例の病理形態学的検討. 肝臓 27: 227-233, 1986
 - 11) 平田康二, 後藤義朗, 古川勝久ほか: 高齢者にみられ、肝外発育を示した(肝芽腫)の1症例. 肝・胆・膵 16: 119-128, 1988
 - 12) 佐々木洋, 今岡真義, 松井征雄ほか: 肝外発育型肝細胞癌の1例. 日消外会誌 14: 1236-1240, 1980
 - 13) 長田真二, 野々村修, 小瀬木理ほか: 肝外発育型肝細胞癌の1切除例. 癌の臨 42: 683-687, 1996
 - 14) 中野雅行, 斉藤明子, 高崎 健ほか: 初期肝癌の発育進展の病理. 肝臓 31: 754-761, 1990
 - 15) Okuda K: Clinical aspects of hepato-cellular carcinoma Analysis of 134 cases. Edited by Okuda K, Peters RL. Wiley Medical Press, New York, 1976, p387-436
 - 16) 小森裕文, 若原達男, 福富 尉ほか: 有茎性発育を示した肝細胞癌の1例及びその文献的考察. 内科 56: 1187-1192, 1985
 - 17) 鴻巣 寛, 塚本賢治, 弘中 武ほか: 肝細胞癌術後3年以内再発例からみた治癒切除判定の検討. 日消外会誌 23: 716-720, 1990
 - 18) 丸山敬二, 馬場正三: 腫瘍の悪性度指標としてのp53. Surg Fronti 2: 13-17, 1995
 - 19) 齋木 功, 宇根良衛, 西部 学ほか: p53, HSP72およびPCNAと肝細胞癌の悪性度. 肝臓 35: 667-676, 1994
 - 20) Mathew MB, Berstein RM, Franza BR et al: Identify of the Proliferating cell nuclear antigen and cyclin. Nature 303: 374-376, 1984
 - 21) Matsuno Y, Hirohashi S, Furuya S et al: Heterogeneity of Proliferative activity in nodule-in-nodule lesions of small hepatocellular carcinoma. Jpn J Cancer Res 81: 1137-1140, 1990
 - 22) 調 憲, 島田光生, 濱津隆之ほか: Stage IV-A進行肝癌の病態と外科治療. 消外 22: 1721-1726, 1999

Extrahepatically growing Hepatocellular Carcinoma Growth and Cellular Proliferation and Infiltration

Shinji Osada, Shigetoyo Saji, Yoshinori Takahashi,
Hiroshi Takao, Yasuyuki Sugiyama and Katsuyuki Kunieda
Second Department of Surgery, Gifu University School of Medicine

We treated 6 cases of extrahepatically growing hepatocellular carcinoma (EG-HCC) in the last 12 years out of 128 operative cases, and assessed their features and growth pattern to better evaluate HCC proliferation and/or infiltration compared to 54 cases of intrahepatically growing HCC (IH-HCC) *Results* : Clinicopathologically, EG-HCC showed ① significantly higher AFP ($p < 0.0001$) ② a significant larger tumor size ($p < 0.019$) ③ a higher tendency of poorly differentiated histology and ④ a higher frequency of intrahepatic metastasis. Immunohistochemically, ⑤ the positive rate of p53 showed no significant difference, while EG-HCC was tendency to show a higher labeling index (LI) of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) *Conclusion* Our results suggest that extrahepatic growth may favor cell proliferation increasing tumor size and reflecting intrahepatic infiltration.

Key words : hepatocellular carcinoma, extrahepatic growth, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) p53, intrahepatic invasion

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 1380 1386, 2001]

Reprint requests : Shigetoyo Saji Second Department of Surgery, Gifu University School of Medicine
40 Tsukasa-machi, Gifu 500 8705, JAPAN
