

胆管内乳頭状腫瘍の病理学的特徴と胆道系腫瘍における位置づけ

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/39997

粘液産生胆管腫瘍の新展開と問題点

胆管内乳頭状腫瘍の病理学的特徴と
胆道系腫瘍における位置づけ*全 陽¹⁾・板津 慶太²⁾・中西 喜嗣²⁾・中沼 安二²⁾

要約：近年、膵管内乳頭粘液性腫瘍（膵 IPMN）と類似の腫瘍が胆管にも発生することが明らかとなり、intraductal papillary neoplasm of the bile duct（胆管 IPN）として注目されている。病理学的には胆管内腔の乳頭状増生、粘液の過剰産生、胃および腸上皮化生、MUC2 や CK20 発現を特徴とする。胆管 IPN は肝内結石症の症例で発生することから報告されたが、その病理学的特徴により、管内発育型胆管癌や胆管乳頭腫症とされてきた症例の中にも胆管 IPN と類縁の腫瘍が含まれることが明らかとなりつつある。また、胆管嚢胞状腫瘍のうち胆管との交通を有する腫瘍は、卵巣様間質を有する嚢胞状腫瘍とはその病理学的特徴が異なっており、胆管の嚢胞状拡張を伴う胆管 IPN と理解できると思われる。本稿ではわれわれがこれまで経験した症例にもとづき、胆管 IPN の疾患概念の位置付けについて解説する。

Key words：IPMT, 胆管癌, 粘液産生性胆管腫瘍

はじめに

胆管内乳頭状増殖を示す腫瘍は intraductal papillary neoplasm of the bile duct（胆管 IPN）として報告され、膵臓の膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas：膵 IPMN）の胆管カウンターパートとして認識されつつある¹⁾。その疾患概念が定着するにつれ、これまで知られていた胆道系腫瘍との異同が問題となっている。胆管乳頭腫症、管内発育型胆管癌、乳頭型胆道癌などが IPN-B との類似性が指摘されている代表的な腫瘍であるが、今回の特集で取り上げられた粘液産生性胆管腫瘍もそれに含まれる²⁾。つまり、胆管 IPN はその病理学的特徴からこれまで別に扱われてきた腫瘍を横断的に包括する腫瘍となりつつある。しかしながら、胆管 IPN の疾患概念をどのように理解するか、どのよう

な病理学的特徴をもって胆管 IPN とするかなど、まだまだ議論の余地があると思われる。本稿では胆管 IPN の病理学的特徴を解説し、既知の胆道系腫瘍の腫瘍分類におけるその位置づけを模索したい。

I. 胆管 IPN と膵 IPMN

胆管 IPN は膵 IPMN の胆管カウンターパートとして認識されており、その疾患概念を理解するには、膵腫瘍との関連性を考える必要がある。胆管 IPN では乳頭状増生という特徴からその疾患概念が広まりつつあるが、膵では粘液産生性嚢胞状腫瘍から膵 IPMN の疾患概念が整理されてきた³⁾。以前は粘液産生が重要視されていたが、現在では粘液非産生の症例も含まれている。組織学的には、腫瘍細胞の形態により、pancreaticobiliary type, intestinal type, gastric type, oncocytic type の4つに分類され、それぞれのタイプにより、発生部位（分枝型か腫管型）や悪性化の頻度が異なっている⁴⁾。また、膵 IPMN は膵粘液性嚢胞腫瘍（mucinous cystic neoplasm：膵 MCN）との異同に関して混乱した時期があったが、現在では膵 MCN は卵巣様間質を有する腫瘍に限定して用いられ、膵 IPMN とは明確に区別されている^{5,6)}。

* Pathological Features and a Disease Spectrum of Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct

1) 金沢大学医学部附属病院病理部（〒920-8641 金沢市宝町13-1）

2) 金沢大学大学院形態機能病理学

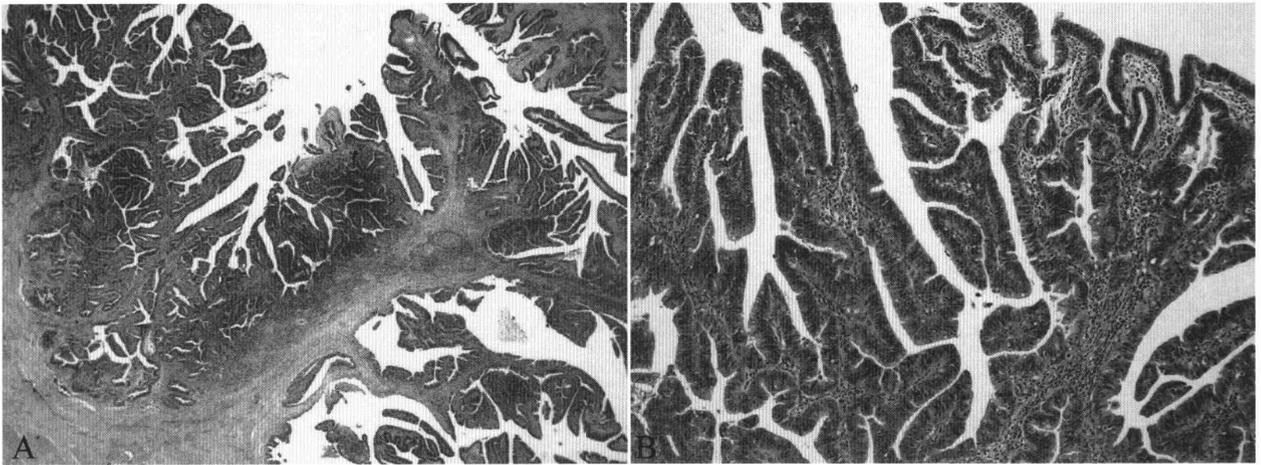


図 1 肝内結石症に合併した IPN-B の組織像
 A : 胆管内腔に乳頭状増殖を示す腫瘍がみられる (20 倍)。
 B : 腫瘍は線維性芯を有する著明な乳頭状増殖を示す (100 倍)。

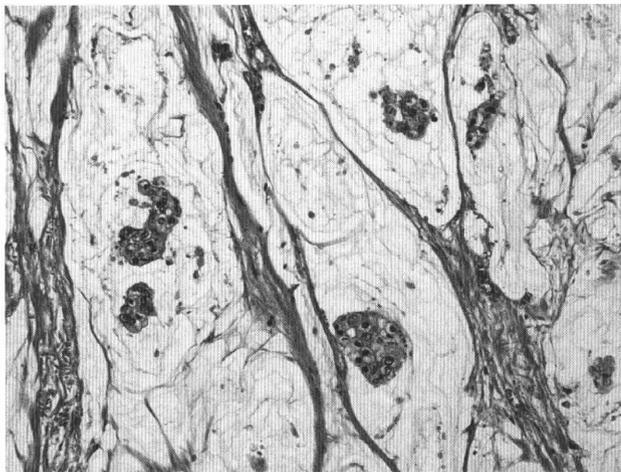


図 2 肝内結石症に発生した IPN-B 由来の粘液癌
 粘液内に腫瘍細胞が浮遊する特徴的な組織像を呈する
 (200 倍)。

II. 肝内結石症に合併する胆管 IPN

1. 胆管 IPN の病理学的特徴

肝内結石症の約 5% の症例に肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma : ICC) を合併することが知られている⁷⁾。その多くは胆管上皮の biliary intraepithelial neoplasia (BilIN : 従来の胆管ディスプラジアに相当) を経て多段階発癌を示すと考えられている⁸⁾。一方, 2001 年にわれわれは多数例の肝内結石症の検討により, 肝内大型胆管に BilIN とは異なる特徴的な乳頭状腫瘍 (胆管 IPN) が発生することを報告した⁹⁾。BilIN は平坦もしくは微小乳頭状の異型病変で, 肉眼的には認識できない顕微鏡レベルの病変であるが, 胆管 IPN は胆管内乳頭状増殖を特徴とした肉眼的に同定可能な病変である。胆管 IPN は, 病理学的に線維性芯を有する胆管内乳頭状増殖を特徴とし, 腺腫,

上皮内癌, 浸潤癌へと多段階発癌を示す (図 1)。しばしば粘液の過剰産生を伴い, 浸潤癌を合併した症例では通常型腺癌以外に粘液癌を合併する症例がある (図 2)¹⁾。また, 腫瘍細胞には腸上皮化生や胃腺窩上皮化生が高率に認められ, 免疫染色でも腸粘膜や胃粘膜の粘液形質である MUC2 や MUC5AC の発現がみられる (図 3)⁹⁾。このような病理学的特徴が膵 IPMN と類似していることが, 胆管 IPN を膵 IPMN の胆管カウンターパートとして報告した根拠である。われわれはこれまでに胆管 IPN を合併した先天性胆道拡張症の症例も経験し, また原発性硬化性胆管炎でも胆管 IPN が発生することが報告されている。つまり, 胆管 IPN は, その頻度は異なるにしても, 肝内結石症だけでなく他の胆道疾患の発癌過程でも発生しうると思われる¹⁰⁾。

2. 胆管 IPN の腫瘍進展における粘液形質の変化

肝内結石症でみられる BilIN を背景に発生する ICC の多くは, 組織学的に通常型腺癌 (管状腺癌) だ

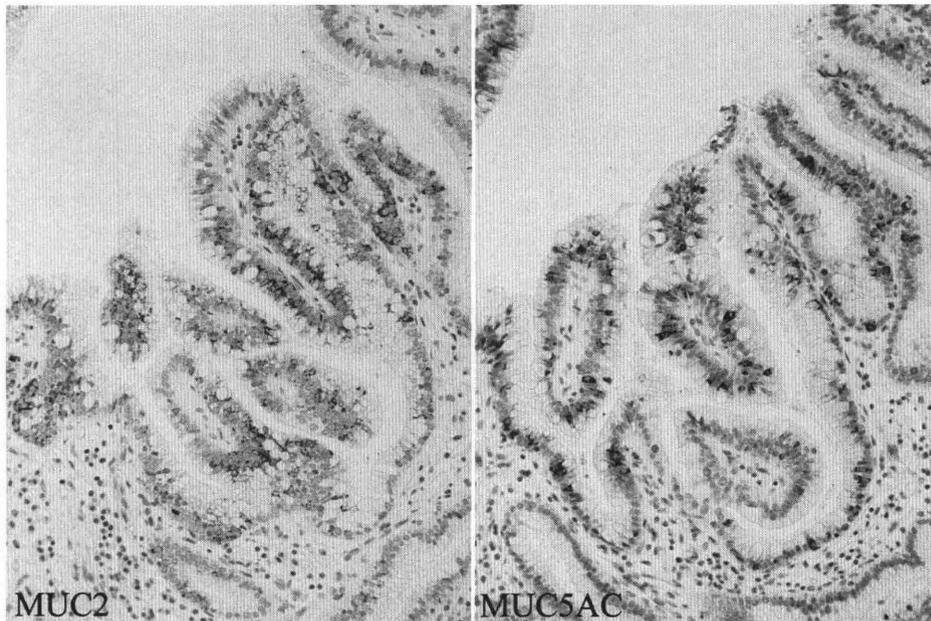


図3 IPN-BでのMUC2とMUC5ACの免疫染色
腫瘍細胞に腸型粘液であるMUC2と胃型粘液であるMUC5ACの発現がみられる(200倍)。

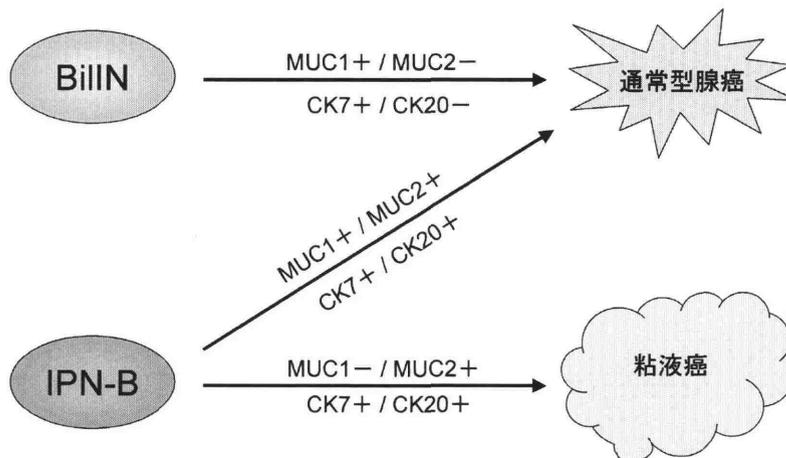


図4 Biliary intraepithelial neoplasia (BiIIN) と intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPN-B) からの発癌過程における粘液形質の細胞形質の変化

が、胆管 IPN からは通常型腺癌と粘液癌が発生する。110 例の肝内結石症の病理組織標本を用いて、BiIIN と胆管 IPN の発癌過程における粘液形質の変化を検討したところ、前癌病変の違いにより異なる粘液形質の変化が生じていることが明らかとなった¹¹⁾。BiIIN から ICC への発癌過程では、異型度が増すにつれ MUC1 陽性症例が増加し、ICC の全例で MUC1 の発現がみられた。MUC2 は BiIIN の 21% と BiIIN 由来の ICC の 17% にもみられ発現していた。一方、胆管 IPN では MUC1 の発現は 4% の症例のみみられたが、MUC2 は 88% の症例で発現していた。つまり、BiIIN からの発癌過程は MUC1+/MUC2- の粘液形質で特

徴づけられ、胆管 IPN は MUC1-/MUC2+ を特徴とすることが明らかとなった¹¹⁾。

さらに興味深いことに、胆管 IPN 由来の ICC の 89% の症例は MUC1+/MUC2+ と MUC1-/MUC2+ の 2 つの形質に分類できた。その組織像を比較すると、MUC1+/MUC2+ には通常型腺癌が含まれ、MUC1-/MUC2+ には粘液癌が含まれていた。つまり、胆管 IPN は MUC1-/MUC2+ の粘液形質を有し、浸潤癌への進展過程で MUC1 を発現して通常型腺癌に進行する症例と、MUC1 の発現がなく粘液癌に進展する 2 つの発癌過程が存在すると考えられた。これらの結果から、腫瘍細胞の異なる粘液形質の変化が、①BiIIN

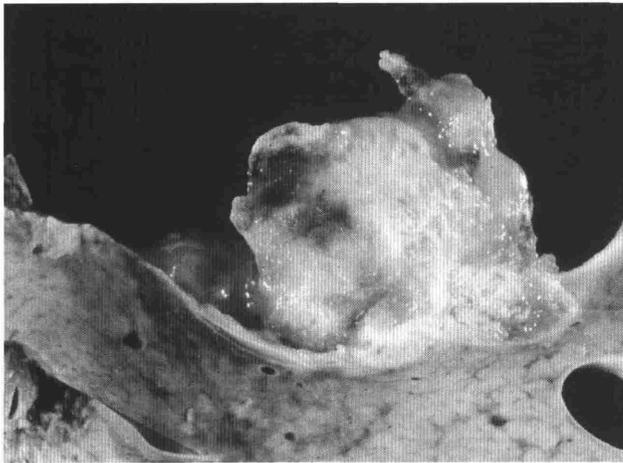


図 5 IPN-B に合併した粘液癌の肉眼像
胆管内腔に突出する粘液を含む結節状腫瘍がみられる。

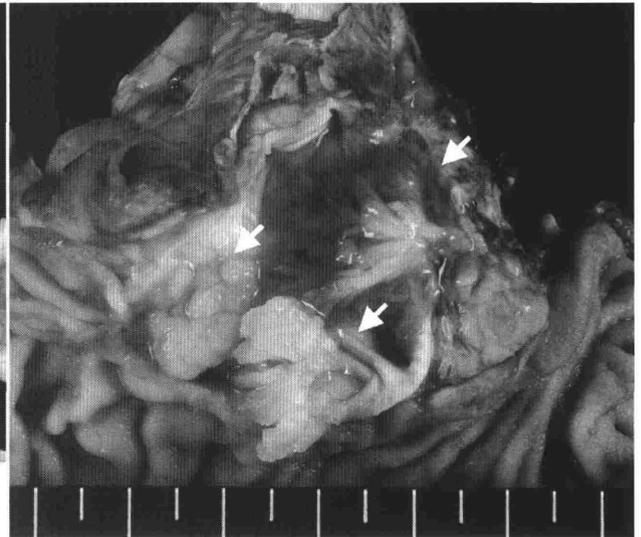


図 6 胆管乳頭腫症の肉眼像
中部から下部胆管にかけて非連続性の乳頭状腫瘍が3つみられる (矢印)。

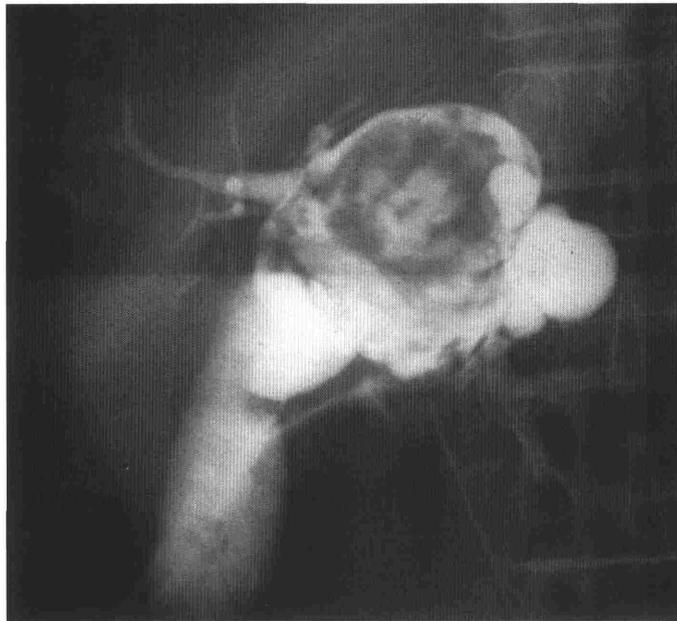


図 7 肝内に発生した嚢胞状腫瘍の術中胆道造影
嚢胞からの造影により、腫瘍内腔と肝内胆管との交通がみられる。

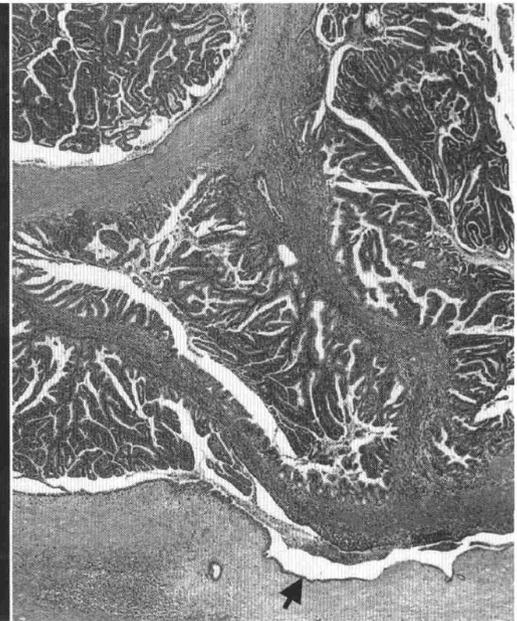


図 8 胆管嚢胞状腫瘍の組織像
腫瘍と非腫瘍性の胆管内腔との連続性がみられる (矢印)。

から通常型腺癌, ②胆管 IPN から通常型腺癌, ③胆管 IPN から粘液癌の 3 つの発癌過程を特徴づけることが明らかとなった (図 4)¹¹⁾。

3. 胆管 IPN のサイトケラチンプロファイル

サイトケラチン (CK) のうち CK7 と CK19 は胆管上皮に強く発現している¹²⁾。一方, CK20 は腸上皮のマーカーとして知られており, 胆管上皮には通常発現していない。上記と同様の 110 例の肝内結石症を用いて, BilIN と胆管 IPN における CK7 と CK20 の発現

プロファイルの違いを検討したところ, CK7 はいずれの腫瘍でも高率に発現していたが, CK20 は BilIN (16%) に比して胆管 IPN でより高率に発現していた (84%)¹¹⁾。つまり, BilIN からの発癌過程は CK7+/CK20- を特徴とし, 胆管 IPN は CK7+/CK20+ で特徴づけられた。胆管 IPN では腸型粘液 (MUC2) だけでなく, 腸型のサイトケラチン (CK20) も高率に発現していることが明らかとなった (図 4)。この腸型形質の獲得が胆管 IPN の腫瘍発生とその進展にどのよう

表 1 胆管と交通のある胆管嚢胞状腫瘍と卵巣様間質を有する胆管嚢胞状腫瘍の病理学的特徴の比較

	胆管と交通のある 胆管嚢胞状腫瘍 (9 症例)	卵巣様間質を有する 胆管嚢胞状腫瘍* (17 症例)	
性別			$p = 0.0008$
男性	5 (56%)	0	
女性	4 (44%)	17 (100%)	
平均年齢	67.0 (52~84)	45.6 (19~67)	$p = 0.0007$
部位			$p = 0.9624$
肝内胆管	8 (89%)	16 (88%)	
肝門部胆管	1 (11%)	1 (6%) [†]	
肝外胆管	0	1 (6%) [†]	
嚢胞の形態			$p = 0.3015$
多房性	8 (89%)	12 (71%)	
単房性	1 (11%)	5 (29%)	
腫瘍径 (cm)	6.1 (2.5~20.0)	16.7 (7.0~25.0)	$p = 0.0001$
組織像			$p = 0.0018$
腺腫	1 (11%)	13 (76%)	
腺癌	8 (89%)	4 (24%)	
腫瘍細胞の形態			同一
粘液性	9 (100%)	17 (100%)	
漿液性	0	0	
卵巣様間質	なし	あり	
胆管との交通	あり	十分検討されていない	

* : 文献²⁰⁾より引用, † : 1 例で 2 病変あり

に關与しているのかはよく分かっておらず、今後の研究で明らかにされることを期待したい。

II. 胆管 IPN と既知の胆管腫瘍との異同

1. 管内増殖型胆管癌は胆管 IPN か？

胆管には肝内結石非合併例や粘液過剰産生のない症例でも、胆管内乳頭状増生を示す腫瘍は知られている。本邦の肝癌取扱い規約の胆管内発育型胆管癌と、胆道癌取扱い規約の乳頭型胆道癌がそれに相当する^{13,14)}。

われわれがこれまで経験した管内発育型胆管癌 22 例（肝内胆管癌 3 例，肝門部胆管癌 2 例，肝外胆管癌 17 例）の病理学的特徴を検討したところ，肝内発育型胆管癌は胆管内の著明な乳頭状増生を特徴とし，約 30% の症例で腫瘍表面に肉眼的に粘液の付着がみられた。浸潤癌合併例では腫瘍の一部で結節状増生を示し，特に粘液癌合併例では多量の粘液を含む粘液結節を形成していた（図 5）。

組織学的には線維性芯を有する乳頭状増生を特徴とし，肉眼的に粘液を認めなかった症例でも杯細胞や細胞内粘液を有する腫瘍細胞が散見された。肝内結石症に合併した胆管 IPN と比較するとその頻度は低いが，管内発育型胆管癌でも粘液癌の症例がみられた。通常型腺癌合併例では，胆管内乳頭状増生の深部に管状腺

癌が周囲に線維増生を伴って不規則に浸潤性増生していた。粘液癌合併例では多量の粘液が間質内に漏出し，その中に腫瘍細胞が浮遊する特徴的な組織像を呈した。

そこで，管内発育型胆管癌 (22 例)，非乳頭型胆管癌 (15 例)，腓 IPMN (31 例) を用いて，MUC1，MUC2，CK7，CK20 の免疫染色を行った。非乳頭型胆管癌は全例が MUC1 を発現し，胆管乳頭状腫瘍と腓 IPMN に比して有意に陽性率が高かった。管内発育型胆管癌と腓 IPMN は非乳頭型胆管癌に比して有意に高率に MUC2 を発現していた。CK7 は全ての症例で発現がみられた。CK20 は非腫瘍部の胆管上皮や腓管上皮には発現はみられなかったが，管内発育型胆管癌では 70% 以上の症例で発現がみられ，非乳頭型胆管癌に比して有意に陽性率が高かった。腓 IPMN でも 42% で CK20 発現がみられたが，管内発育型胆管癌に比して有意に陽性率が低かった。つまり，管内発育型胆管癌では MUC1 の発現率が低く，また MUC2 と CK20 を高率に発現しており，その細胞形質は非乳頭型胆管癌よりも腓 IPMN と類似していると考えられた。

これらの結果から，われわれは管内発育型胆管癌も胆管 IPN と類似の腫瘍と考えている。特に粘液産生を伴う症例や，表層進展の著明な症例は胆管 IPN とした

方が腫瘍の性格をより理解しやすいと思われる。限局型の乳頭状腺癌を胆管 IPN とするか否かに関しては議論の余地があると思われるが、われわれは少なくともその一部、もしくは大部分は胆管 IPN としてとらえることができるのではないかと考えている。

2. 胆管乳頭腫症は胆管 IPN か？

胆管乳頭腫症は胆管系に多発性の乳頭状腫瘍を形成する稀な腫瘍であり、しばしば異時性多発を示すことが知られている (図 6)。以前から、胆管乳頭腫症と膵 IPMN の腫瘍類似性は画像的もしくは病理学的立場から指摘されており、われわれも胆管乳頭腫症は胆管 IPN としてとらえることができると考えている^{15,16)}。その病理組織学的類似性、しばしば粘液の過剰産生を伴うこと、MUC2 や CK20 などの腸型形質を高率に発現することがその根拠である¹⁷⁾。膵 IPMN でも多発病変はみられることはよく知られており、胆管乳頭腫症を胆管 IPN の多発例と理解することは可能と思われる。

3. 嚢胞状病変を呈する胆管 IPN

胆管には嚢胞状腫瘍が発生することが知られており、WHO 分類では bile duct cystadenoma/cystadenocarcinoma と分類されている¹⁸⁾。WHO 分類では、胆管の拡張を呈するような先行病変がない嚢胞状腫瘍と定義されており、卵巣様間質の有無や胆管との交通に関しては明記されていない¹⁸⁾。つまり、先行病変がなく画像的もしくは肉眼的に嚢胞状形態を呈する腫瘍は、この定義に含まれることになる。一方、膵 MCN は卵巣様間質を有することが定義に含まれており、膵の嚢胞状腫瘍は卵巣様間質を有し膵管と交通のない膵 MCN と、卵巣様間質がなく膵管と交通のある膵 IPMN は明確に区別されている^{5,6)}。

われわれはこれまで、胆管と交通を認めた胆管嚢胞状腫瘍を 9 例経験している (図 7)¹⁹⁾。8 例が多房性腫瘍、1 例が単房性腫瘍で、嚢胞内には粘液を含有していた。いずれの腫瘍でも嚢胞壁の一部に乳頭状結節がみられた。組織学的には結節部では線維性芯を有し嚢胞内腔に乳頭状増生を示し、平坦部では 1 層の腫瘍細胞の被覆がみられた (図 8)。

9 例の腫瘍は腫瘍細胞の形態により、胆管固有上皮に類似した腫瘍 (6 例)、胃腺窩上皮に類似した腫瘍 (2 例)、好酸性の豊富な細胞質を有する腫瘍 (1 例) に分類でき、これらは膵 IPMN の pancreaticobiliary type (6 例)、gastric type (2 例)、oncocytic type (1 例) によく類似していた。Gastric type に類似した 2 例は腺腫と腺腫内癌 (上皮内癌) で、pancreaticobiliary type や oncocytic type に類似した 7 例のうち、5 例は

上皮内癌で 2 例は微小浸潤粘液癌だった。膵 IPMN でも gastric type は腺腫の症例が多く、pancreaticobiliary type や oncocytic type は腺癌の症例が多いとされており、その特徴もよく類似している。また、免疫染色では、これらの腫瘍は高率に MUC2 や CDX2 を発現していた。いずれの症例にも卵巣様間質は認めなかった。これらの特徴から胆管 cystadenoma や cystadenocarcinoma とされている腫瘍の中には胆管との交通を有し、卵巣様間質のない腫瘍が含まれ、そのような腫瘍は胆管の嚢胞状拡張を伴った胆管 IPN と理解できるとと思われる。

1985 年に Wheeler らは 17 例の卵巣様間質を有する胆管嚢胞状腫瘍の病理学的特徴を報告している²⁰⁾。この 17 例の卵巣様間質を有する症例と、われわれが経験した 9 例の胆管との交通を有する嚢胞状腫瘍を比較した結果を表 1 に示す。卵巣様間質を有する嚢胞状腫瘍は全例が女性だが、胆管との交通を有する嚢胞状腫瘍は男性にもみられる。卵巣様間質を有する症例の方がより若年者に発生している。興味深いことに胆管と交通のある症例は 89% が腺癌であるのに対し、卵巣様間質を有する症例は 76% が腺腫である。また、Devaney らの 70 例の胆管嚢胞状腫瘍の報告によると、52 例の腺腫症例のうち 44 例 (85%) に卵巣様間質がみられたが、18 例の腺癌症例では 5 例 (28%) にしか認めなかったとされている²¹⁾。これらの結果から、これまで胆管嚢胞状腫瘍として扱われてきた腫瘍の中には卵巣様間質を有する膵 MCN に相当する腫瘍以外に、卵巣様間質がなく胆管との交通を有する腫瘍が存在し、前者には腺腫の症例が多く、後者には腺癌症例が多いと考えられる。われわれはそのような胆管との交通を有する嚢胞状腫瘍は、胆管の嚢胞状拡張を伴った胆管 IPN と理解している¹⁹⁾。

おわりに

胆管 IPN はこれまでその特徴的な病理所見により、乳頭状増生が主体の症例は管内発育型胆管癌、嚢胞状増生を示す症例は嚢胞腺癌 (腺腫)、多発病変を有する症例は胆管乳頭腫症などと分類されてきたと思われる。今後、さらなる症例の蓄積により胆管 IPN の実像が明らかになると共に、これまでの腫瘍分類を横断的にとらえ、胆管系腫瘍の本質が明らかになることを期待したい。

参考文献

- 1) Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, et al. : Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology* **34** : 651-658, 2001.
- 2) Shibahara H, Tamada S, Goto M, et al. : Pathologic features of mucin-producing bile duct tumors : two histopathologic categories as counterparts of pancreatic intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* **28** : 327-338, 2004.
- 3) Suzuki Y, Atomi Y, Sugiyama M, et al. : Cystic neoplasm of the pancreas : a Japanese multi-institutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. *Pancreas* **28** : 241-6, 2004.
- 4) Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, et al. : Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas : a consensus study. *Virchows Arch* **447** : 794-799, 2005.
- 5) Longnecker DS, Adler G, Hruban RH, et al. : Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, (Hamilton SR, Aaltonen LA), 237-243, IARC Press, Lyon, 2000.
- 6) Zamboni G, Klöppel G, Hruban RH, et al. : Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, (Hamilton SR, Aaltonen LA), 234-236, IARC Press, Lyon, 2000.
- 7) Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M : Cholangiocarcinoma : recent progress. Part 1 : epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* **17** : 1049-55, 2002
- 8) Shimonishi T, Sasaki M, Nakanuma Y : Precancerous lesions of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **7** : 542-50, 2000.
- 9) Shimonishi T, Zen Y, Chen TC, et al. : Increasing expression of gastrointestinal phenotypes and p 53 along with histologic progression of intraductal papillary neoplasia of the liver. *Hum Pathol* **33** : 503-511, 2002.
- 10) Abraham SC, Lee JH, Hruban RH, et al. : Molecular and immunohistochemical analysis of intraductal papillary neoplasms of the biliary tract. *Hum Pathol* **34** : 902-10, 2003.
- 11) Zen Y, Sasaki M, Fujii T, et al. : Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct-an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis. *J Hepatol* **44** : 350-358, 2006.
- 12) Shimonishi T, Miyazaki K, Nakanuma Y : Cytokeratin profile relates to histological subtypes and intrahepatic location of intrahepatic cholangiocarcinoma and primary sites of metastatic adenocarcinoma of liver. *Histopathology* **37** : 55-63, 2000.
- 13) 日本肝癌研究会編 : 原発性肝癌取扱い規約, 第4版, 金原出版 2000.
- 14) 日本胆道外科研究会編 : 胆道癌取扱い規約, 第5版, 金原出版, 2003.
- 15) Lim JH, Yi CA, Lim HK, et al. : Radiological spectrum of intraductal papillary tumors of the bile ducts. *Korean J Radiol* **3** : 57-63, 2002
- 16) Nakanuma Y, Sasaki M, Ishikawa A, et al. : Biliary papillary neoplasm of the liver. *Histol Histopathol* **17** : 851-61, 2002.
- 17) Amaya S, Sasaki M, Watanabe Y, et al. : Expression of MUC1 and MUC2 and carbohydrate antigen Tn change during malignant transformation of biliary papillomatosis. *Histopathology* **38** : 550-60, 2001.
- 18) Wittekind C, Fischer HP, Ponchon T : Bile duct cystadenoma and cystadenocarcinoma. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, (Hamilton SR, Aaltonen LA), 182-183, IARC Press, Lyon, 2000.
- 19) Zen Y, Fujii T, Itatsu K, et al. : Biliary cystic tumors with bile duct communication : A cystic variant of intraductal neoplasm of the bile duct. (In submission.)
- 20) Wheeler DA, Edmondson HA : Cystadenoma with mesenchymal stroma (CMS) in the liver and bile ducts. A clinicopathologic study of 17 cases, 4 with malignant change. *Cancer* **56** : 1434-1445, 1985.
- 21) Devaney K, Goodman ZD, Ishak KG : Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. A light microscopic and immunohistochemical study of 70 patients. *Am J Surg Pathol* **18** : 1078-1091, 1994.

* * *