

Title	トロトラスト肝症と非トロトラスト肝症の肝内胆管細胞癌のCT診断
Author(s)	佐々木, 文雄; 木戸, 長一郎; 有吉, 寛
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(2), p. 163-170
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17306
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

トロトラスト肝症と非トロトラスト肝症の 肝内胆管細胞癌のCT診断

愛知県がんセンター病院放射線診断部，*臨床検査部

佐々木文雄 木戸長一郎 有吉 寛*

（平成4年3月26日受付）

（平成4年6月17日最終原稿受付）

CT Appearance of Thorotrast-Related and Non-Thorotrast-Related Peripheral Cholangiocarcinoma

Fumio Sasaki, Choichiro Kido and Yutaka Ariyoshi*

Department of Diagnostic Radiology, *Laboratory Testing Division, Aichi Cancer Center Hospital

Research Code No. : 514.1

Key Words : Thorotrast, Cholangiocarcinoma, Diagnosis

To assess the differences in CT findings among patients with peripheral cholangiocarcinoma with and without a history of Thorotrast administration, CT studies from 13 Thorotrast patients and eight non-Thorotrast patients were reviewed. Diagnostic and prognostic differences were evaluated between the two groups.

Despite periodic imaging surveillance, eight of the 13 (62%) lesions discovered by CT were larger than 6 cm. The prognosis for Thorotrast patients was unfavorable due to difficulties in early detection and complications from associated hepatic fibrosis. The main problem with early detection was that a background of uneven Thorotrast deposits visualized in the liver disguised the tumor as Thorotrast granulations.

Although non-Thorotrast patients were not monitored regularly, they had a better chance of undergoing curative resection for the following three reasons: 1) it was easy to detect the tumor (detection rate, 100%); 2) this group rarely had associated liver cirrhosis in noncancerous areas, and 3) non-Thorotrast patients were younger than Thorotrast patients.

Early detection of cancer by CA19-9 assay and imaging in asymptomatic subjects without any history of liver disease could be important steps toward the early and radical resection of cancer to achieve a better prognosis.

はじめに

肝内胆管細胞癌は診断時に進行例が多いため、治癒切除がなされる機会が比較的少ない。これまで我々はトロトラスト肝症（以下、「ト」肝症）の定期検診を施行した症例に肝内胆管細胞癌と診断され、治療された13症例を経験している。また定期検診のなされない非「ト」肝症の肝内胆管細胞

癌症例について7例および大腸癌術後に定期検診を受け、これによって発見された肝内胆管細胞癌の1例を診断する機会を得ている。今回、両群の肝内胆管細胞癌症例における画像診断と腫瘍マーカーCA19-9の腫瘍検出能、病型分類、病期分類、非腫瘍肝部の合併病変、予後等の相違を比較検討する機会を得たので若干の文献的考察を加えて報

告する。

対象および方法

「ト」肝症における肝内胆管細胞癌は13症例にみられ、いずれも定期検診症例でCTおよびUSでの画像診断やCA19-9やCEAなどの腫瘍マーカーが経時的に測定されている。肝内胆管細胞癌の確定診断は生検および剖検でなされている。「ト」肝症の肝内胆管細胞癌症例はすべて男性で、年齢分布は62～72歳（平均68歳）と高齢である。非「ト」肝症の肝内胆管細胞癌は8症例にみられ、なんらかの臨床症状を主訴に来院し、肝腫瘍が発見された症例である。確定診断は生検、手術および剖検でなされている。性別は女性1例、男性7例で、年齢分布は54～72歳（平均56.8歳）である。

方法は、まず第一に「ト」肝症と非「ト」肝症の両群における臨床症状の差異、病型分類、病期分類、非腫瘍肝部の合併病変の有無、予後等の臨床的および病理学的な点について比較検討した。さらにCT画像および腫瘍マーカーCA19-9の経時的変化から両群の肝内胆管細胞癌の検出能の差異にも検討を加えた。

結 果

(1) 「ト」肝症と非「ト」肝症における臨床的および病理学的背景

両群における臨床症状についてみると「ト」肝症例では消化管出血1例、腹痛7例と腫瘍に関連の少ない不定愁訴が多く、腹部腫瘍は5例のみであった。非「ト」肝症は頸部リンパ節腫脹および胸部X線写真で異常陰影を呈した1例および大腸癌術後の経過観察中の1例を除いて、腹痛1例、黄疸3例および腹部腫瘍2例と腫瘍と関連のある臨床症状が多い。

病型分類をみると、「ト」肝症例ではいずれも肝内胆管の拡張を伴わない実質腫瘍型であった。非「ト」肝症でも全例が実質腫瘍型であり、このうち4例に肝内胆管の拡張がみられた。

病期分類(UICG)についてみると、「ト」肝症例ではstage I 1例、stage III 2例、stage IV-B 10例で進行例が多いが、腹腔外病変はみられなかった。非「ト」肝症でもstage III 2例、stage IV-A 1例、stage IV-B 5例でさらに進行症例が

Table 1 Relations among tumor type, staging disease, and associated liver disease in both groups

	Thorotrast	Non-Thorotrast
Tumor Type		
Solid	13	4
Solid with dilated bile duct	0	4
Disease Stage		
I	1	0
III	2	1
IV-A	0	2
IV-B	10	5
Liver Disease*		
Z ₀	0	5
Z ₁	3	3
Z ₂	7	0
Z ₃	3	0

* in non-cancerous portions

多く、かつこのうち2例に著明な後腹膜から縦隔におよぶリンパ節転移巣が初診時からX線学的に確認された。

非腫瘍部における肝の状態について検討すると、「ト」肝症例は軽度に肝線維症を合併するもの(Z₁)3例、中程度に肝線維症を合併するもの(Z₂)7例、高度に肝線維症を合併するもの3例(Z₃)であった。これに比較して非「ト」肝症例では非腫瘍部に肝硬変や肝線維症を合併しないもの(Z₀)5例、軽度に肝硬変を合併するもの(Z₁)3例、中程度に肝硬変を合併するもの(Z₂)0例と非腫瘍部に合併病変が少ない(Table 1)。

治療についてみると、「ト」肝症は治癒切除例がなく、画像で腫瘍が検出された8例は単開腹術、肝生検および肝動脈canulationが施行された。これらは経動脈的化学療法がなされ、生存期間は3～8カ月(平均5.5カ月)と短い。画像で腫瘍の検出されない5例は対症療法のみで、生存期間は3～6カ月(平均4.5カ月)とさらに短い。

非「ト」肝症例では治癒切除3例、単開腹2例、および非手術3例であった。治癒切除例を除く5例中3例は化学療法がなされ、他の2例は対症療法のみがなされている。これらの生存期間はそれぞれ4～10カ月(平均7.2カ月)、2～6カ月(平均5.5カ月)である。治癒切除のなされた3例を個々

Table 2 Differences in treatment and prognosis

Treatment	Thorotrast Group				Non-Thorotrast Group			
	Disease Stage			Survival (in months)	Disease Stage			Survival (in months)
	I	III	IV-B		III	IV-A	IV-B	
no treatment	1	0	4	3-6	0	0	2	4-6
ia chemotherapy	0	2	6	3-8	0	0	3	4-10
resection	0	0	0		1	2	0	5-22*

* One case died from postoperative complications after 5 mos.
Another case died from recurrence after 8 mos. The third patient is doing well at 22 mos. after surgery.

Table 3 Detection rate in cholangiocarcinoma based on CT and serum levels of CA19-9

Group	detectable tumor by CT	>37 ng/ml of CA19-9 in the serum
Thorotrast	8*/13 (62%)	11/13(84%)
Non-Thorotrast	8 / 8(100%)	7/ 8(88%)

* Tumor sizes were all >6 cm.

Table 4 Relation between CT detectability of cholangiocarcinoma and tumor size

Tumor size	≤3 cm	3-6 cm	>6 cm
Thorotrast group	●	●●	○○○○
Non-Thorotrast group		○○	○○○

○ detectable ● undetectable

にみると、1例は術後合併症で5カ月後に死亡した。他の1例は術後3カ月後に局所再発がみられ、放射線治療がなされたが術後8カ月で死亡した。残り1例は術後32カ月の現在も再発の兆候なく外来に通院中である (Table 2)。

(2) 画像および腫瘍マーカーによる腫瘍の検出能の比較検討 (Table 3, 4)

「ト」肝症の肝内胆管細胞癌は定期検診されているが、画像で検出されたものは13例中8例で、いずれも検出時の腫瘍径は6cm以上であった。8例中6例は腫瘍マーカーCA19-9が陽性で、CA19-

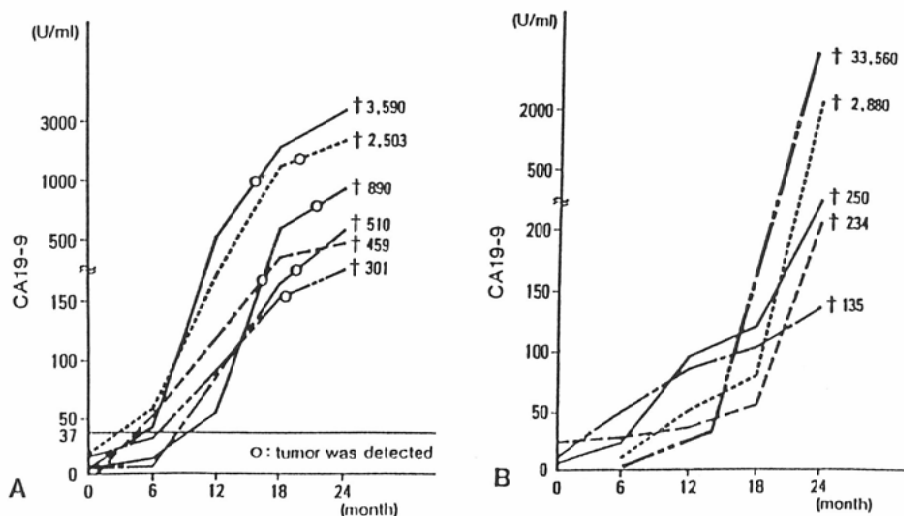
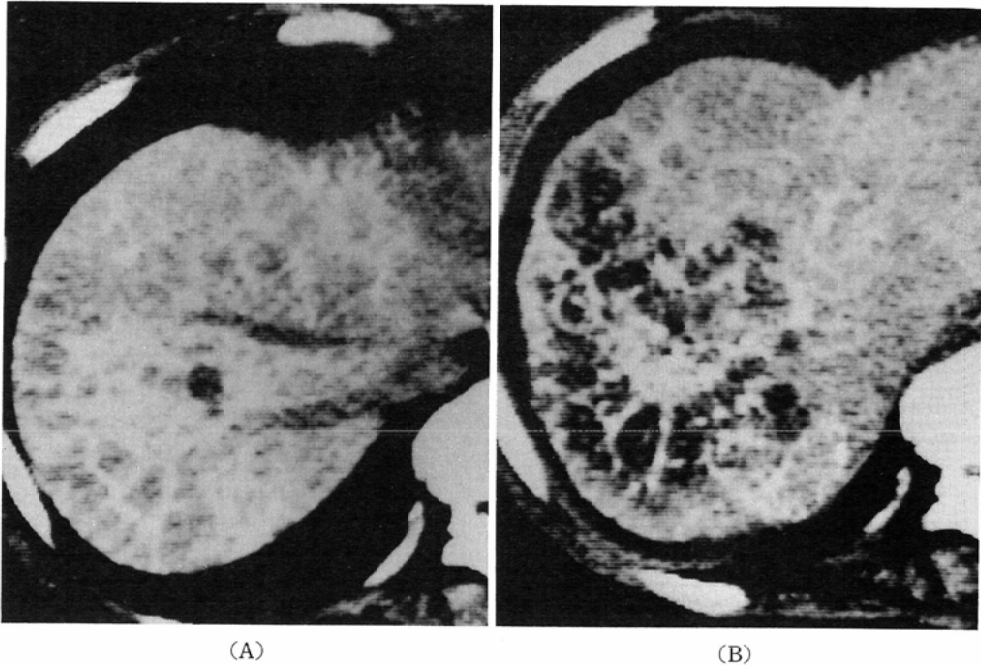


Fig. 1 Sequential changes in serum CA19-9 levels among Thorotrast patients with cholangiocarcinoma (A) detectable and (B) undetectable by CT.



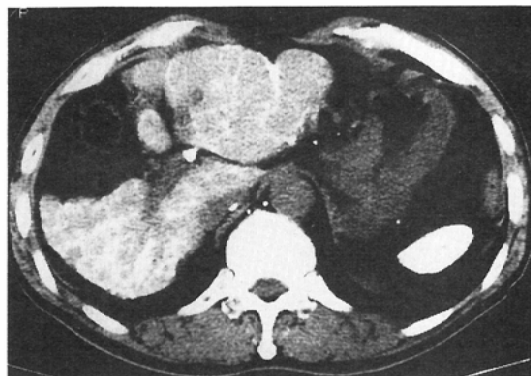
(A) (B)
 Fig. 2 CT images of Thorotrast-induced cholangiocarcinoma
 (A) CT shows the high density area with Thorotrast deposits concentrated in the right lobe of the liver. (B) Follow-up CT 2 months later shows a huge low density mass containing mosaic high density structures of Thorotrast deposits.

9は画像検出前、6～12カ月先行して漸増傾向がみられている (Fig. 1A)。腫瘍検出前後のCT像を経時的に観察してみると、腫瘍検出2～6カ月前のCTでは常に腫瘍部分に一致して「ト」粒子が高密度に凝集した高吸収域がみられる。その後この部分が急速にモザイク状の「ト」粒子を含む低吸収域の腫瘍として認識されるのが観察される (Fig. 2A, B)。

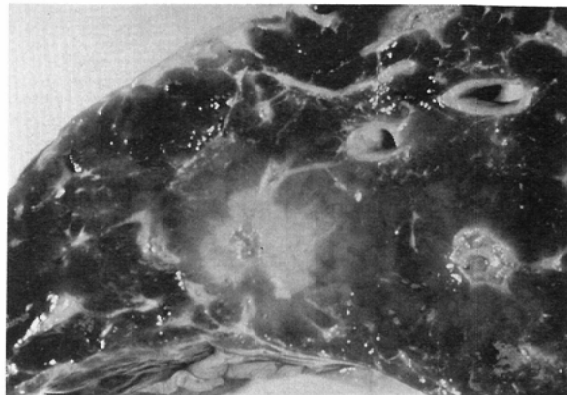
画像で検出不能であった「ト」肝症の肝内胆管細胞癌は13例中5例で、これらはいずれも腫瘍マーカーCA19-9が陽性で、かつ漸増傾向を示した (Fig. 1B)。検出不能の5例はいずれも剖検時の腫瘍径が4cm以下で、このうち4例は広範な癌性腹膜炎で、残り1例は食道静脈瘤破裂による吐血死であった。これら5例のCT像を経時的に再検討してみると、肝線維症が高度なものほど肝萎縮および肝内の「ト」粒子の不均一分布が高度にみられる傾向が強い。このため長期観察された「ト」肝症例では「ト」粒子の不均一分布集と「ト」粒

子を凝集した小さな肝内胆管細胞癌との鑑別が困難と考えられた (Fig. 3A～C)。

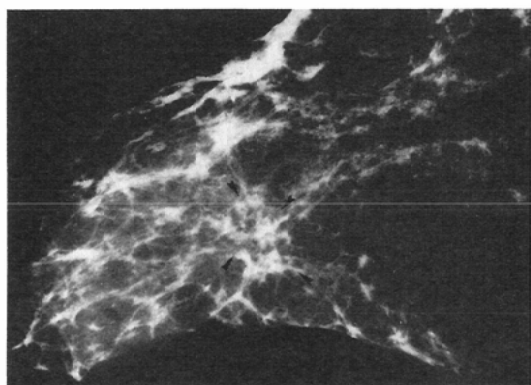
非「ト」肝症の肝内胆管細胞癌の8症例のうち大腸癌術後1例のみが経過観察中に発見されている。このため腫瘍は3.5×4.3cmと比較的小さい。他の症例はなんらかの臨床症状を主訴に来院しているが、頸部リンパ節腫脹を主訴とした1例は腫瘍径が4.5×5.2cmであった。残り6例はいずれも腫瘍が6cm以上と大きなものであった。非「ト」肝症の肝内胆管細胞癌は腫瘍の大きさにかかわらず、いずれも初回のCTで検出可能であった。これらのCT像は、肝内胆管の拡張を伴う低吸収域の実質性腫瘍4例および肝内胆管の拡張を伴わない低吸収域の実質性腫瘍4例であった。肝内胆管の拡張を伴う実質性腫瘍の4例では画像診断で肝内胆管細胞癌と診断され、かつ術前に生検で確定診断がなされている (Fig. 4A～C)。肝内胆管の拡張を伴わない実質性腫瘍の4例中2例では縦隔および後腹膜リンパ節腫大が著しいため転移性肝腫



(A)



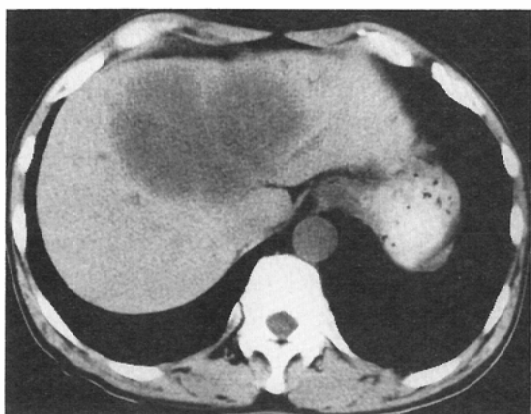
(B)



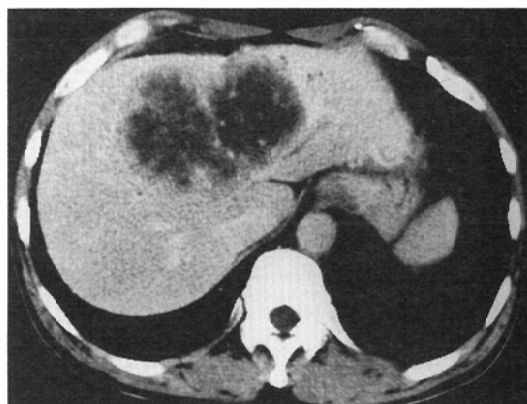
(C)

Fig. 3 Undetectable Thorotrast-induced cholangiocarcinoma

(A) From long-term exposure to Thorotrast, fibrotic scarring and shrinkage caused intrahepatic Thorotrast deposits to condense, creating uneven high density areas in the right hepatic lobe. (B) Gross section of the liver at autopsy shows a markedly speculated mass of cholangiocarcinoma measuring 2×2×2cm in the posterior inferior segment of the shrunken right hepatic lobe. (C) Soft X-ray film shows an intensely opacified area corresponding to the cholangiocarcinoma nodule in the right lobe (arrowheads).



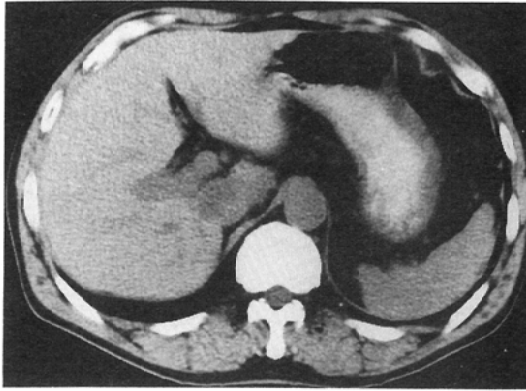
(A)



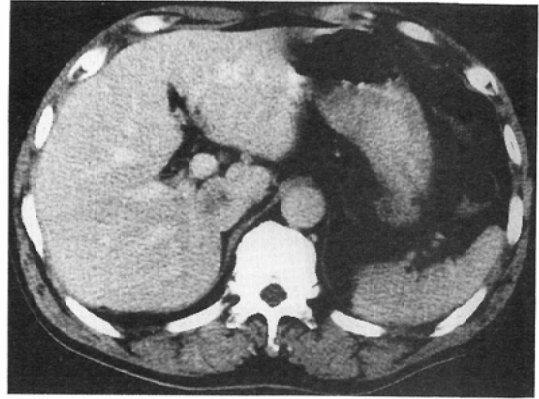
(B)

Fig. 4 Non-Thorotrast cholangiocarcinoma

(A) A large lesion is present in both the medial and the lateral segments of the left lobe. Some septations, a welldefined peripheral zone of intermediate attenuation, and a relative homogeneous center with near water attenuation are also visualized. (B) Following a rapid infusion of contrast material, a "halo" effect occurs as the perimeter of the tumor becomes intensely enhanced when compared with the unenhanced center.



(A)



(B)

Fig. 5 Non-Thorotrast cholangiocarcinoma

(A) CT shows a small, defined, low density, homogeneous mass in the caudate lobe. (B) On the postcontrast image, the tumor resembles an isodense focal defect with surrounding hepatic parenchyma. The tumor is barely perceptible.

瘍や悪性リンパ腫が疑われたが、生検の結果、腫瘍マーカーCA19-9およびCEAの異常高値などから肝内胆管細胞癌が示唆された。この2症例は剖検ではじめて確定診断がなされている。残り2例の肝内胆管の拡張を伴わない実質性腫瘍の2例では術前の鑑別診断が比較的困難で開腹生検によって確定診断が得られている。特に大腸癌の術後経過観察の1例では腫瘍径も小さく、大腸癌の肝転移との鑑別が困難であった。この症例はCTでのみ検出されたが超音波では検出されていない(Fig. 5A, B)。他の7例は超音波で検出可能で、腫瘍の存在診断に寄与している。

考 察

「ト」肝症例は肝悪性腫瘍の発生頻度が高く、特に肝内胆管細胞癌の high risk group であることが知られている^{1)~3)}。このため「ト」肝症と認定された症例は血液検査、CTおよびUSを含む画像診断や腫瘍マーカーを中心とした定期検診がなされている。CTによる画像診断は肝内に沈着した「ト」粒子を圧排性に発育する肝細胞癌や肝血管肉腫などでは低吸収域の腫瘍として検出が容易である⁴⁾。しかし、肝内胆管細胞癌は浸潤性に発育し、かつ周囲の肝に沈着した「ト」粒子を腫瘍内に取り込み低吸収域の腫瘍として描画される。このため「ト」肝症に合併した肝内胆管細胞癌の

CT像では腫瘍として認識が遅れ、その治療切除例は少ない⁵⁾⁶⁾。また現存する「ト」肝症例は「ト」粒子による被曝期間が50年以上と長く、このため肝線維症に伴う肝の萎縮と「ト」粒子の肝内不均一分布集のため低吸収域の小さな肝内胆管細胞癌は検出がさらに困難と考えられる⁷⁾⁸⁾。超音波検査における「ト」肝症の肝内胆管細胞癌の検出能について検討しなかったが、我々の症例ではCTで腫瘍が検出可能であった8例中6例に施行され、この6例に腫瘍の検出がなされている。またCTで腫瘍が検出し得ない「ト」肝症の肝内胆管細胞癌の5例ではUSでも腫瘍の検出がいずれの症例でもなされていない。したがって我々の「ト」肝症における肝内胆管細胞癌のUSでの腫瘍検出能はCTと同等と考えられる。しかし、SilvermanらによればUSは肝内「ト」粒子の沈着による超音波の反射があること、また肝線維症による肝の萎縮や変形のため観察が不十分であることから大きな腫瘍以外の検出が不可能としている⁹⁾。幸いなことに腫瘍マーカーCA19-9が画像診断に先行して漸増傾向を示し、画像で検出不能な症例で肝内胆管細胞癌の発生を予測しえる⁹⁾。しかし、確定診断がなされた時にはすでに進行例が多く、治療切除の対象例は少ない。また早期診断がなされたとしても症例の多くは高齢であり、かつ非腫瘍部に肝

線維症を合併するものが多い。以上の理由から「ト」肝症に合併する肝内胆管細胞癌は姑息的治療にとどまり長期生存例は少ないと考えられる。しかし、1983年に Kiyosawa らは「ト」肝症に合併した肝内胆管細胞癌の切除例を報告している。この中で画像診断に先行して γ -GTP、ALP や ICG などが徐々に増悪傾向を示し、定期検診の重要性が示唆されている¹⁰⁾。このことから「ト」肝症例は高齢化し、これに合併する肝内胆管細胞癌は根治的治療の対象にならないものが多いが、本症が現存するかぎり治療の可能性を考慮して経過観察がなされなければならない。

非「ト」肝症の肝内胆管細胞癌群では腫瘍径が大きく、「ト」肝症群に比較して画像検出が良好であった。この理由として、非「ト」肝症の肝内胆管細胞癌は肝内に「ト」粒子の不均一分布集がないこと、非癌部に肝硬変などの合併肝病変がないことなどが画像での検出能を良好にする原因と思われる。病型分類からみると、「ト」肝症の肝内胆管細胞癌はいずれも肝内胆管の拡張を伴わない実質型である。逆に、非「ト」肝症の肝内胆管細胞癌は肝内胆管の拡張を伴わない実質型は4例と肝内胆管の拡張を伴う実質型4例と半数を分ける。我々の非「ト」肝症群において両者の病型分類の差異は画像検出にそれほど影響を及ぼさなかったが、小腫瘍の場合は肝内胆管の拡張を伴えば腫瘍の検出ばかりでなく質的診断も容易と思われる。また非「ト」肝症の肝内胆管細胞癌は局所の高度進行例ばかりでなく、著明な後腹膜および縦隔縦隔リンパ節腫脹がみられ、悪性リンパ腫や転移性腫瘍と類似のX線所見を呈する高度な進行症例が2例にみられている。後腹膜および縦隔リンパ節転移の頻度は剖検例でそれぞれ11%、8.1%と報告されているが¹¹⁾、CTが普及している今日では生前に画像診断で発見される頻度が増加するものと思われる。しかし「ト」肝症における肝内胆管細胞癌例では後腹膜および縦隔リンパ節が著明に腫大する報告例はなく、その多くの症例は定期検診例であるためと思われる。

非「ト」肝症の肝内胆管細胞癌例では進行例であっても治癒的切除の対象となるものがみられ

た。この理由として、まず第一に「ト」肝症に比較して年齢が若く、かつ非腫瘍肝部に肝硬変などの合併症が無いが、あるいはあっても軽微なものが多いことがあげられる。次いで「ト」粒子の沈着がなく画像診断による腫瘍の存在診断が容易であることが考えられる。しかし、多くの症例は臨床症状が出現して初めて来院するために診断時に進行例が多く、非治癒切除症例が少なくないのも事実である。したがって早期診断ができれば治癒切除の可能な症例も多くなると考えられる¹²⁾。また、非「ト」肝症の肝内胆管細胞癌の画像診断の問題点として、1) 胆石合併胆管型肝内胆管癌では浸潤性に進展し、明らかな腫瘍を形成しない¹³⁾¹⁴⁾。2) 肝管非拡張型肝内胆管癌は転移性肝癌との鑑別が困難である¹⁴⁾、などがあげられている。幸い我々の症例では胆石を合併するものはなく、転移性肝癌との鑑別診断を要するものが2例にみられた。これらの症例では孤立性腫瘍で、かつ他のX線学的な検査でも原発巣を示唆する所見もなく、またLAPなどの胆道系の酵素やCA19-9が高値を示し、肝内胆管細胞癌が考えられた。

非「ト」肝症での肝内胆管細胞癌は超音波での検出が容易であるためスクリーニングとしてまず超音波が第一に施行されるべき画像診断法と考えられる。超音波による微小病変の段階でのひろいあげが治療成績を上げるために必要であるが¹²⁾¹⁵⁾根治切除の可能な早期例の診断は困難といわざるを得ない。その理由として、1) 疾患の頻度が少なく、2) 肝細胞癌のように high risk group の設定ができない等の理由から集団検診を行うことが困難と思われる¹³⁾。したがって非「ト」肝症の肝内胆管細胞癌は早期診断が可能であれば、治癒切除の可能な症例も多くなると考えられる。このため、肝細胞癌の様に high risk group を設定できないが、諸家の報告によれば性別を問わず肝内胆管細胞癌は50歳代からみられ、58~62歳に多く発生するところから^{11)~16)}、55歳以上を対象に超音波によるスクリーニングが最適と思われる。

結 語

肝内胆管細胞癌症例を「ト」肝症群と非「ト」肝症群に分けて画像および腫瘍マーカーの検出

能, 病期分類, 非腫瘍部の合併病変の程度, 治療法などについて比較検討して以下の結果が得られた。

トトロラスト肝症例群

(1) 「ト」肝症は肝内胆管細胞癌の明らかな high risk group であり定期検診がなされている。

(2) 「ト」肝症では肝内に不均一に沈着する「ト」粒子のため CT による腫瘍の検出が困難である。しかし, 腫瘍マーカー CA19-9 が画像に先行して漸増傾向を示すものが多い。

(3) 腫瘍検出時には高度進行例で, かつ高齢者が多い。また非腫瘍肝部は肝線維症の合併頻度が高く, 治癒切除の対象例がない。

非トトロラスト肝症例群

(1) 現在のところ, 肝内胆管細胞癌の high risk group が設定できないため定期検診がなされていない。

(2) 多くは臨床症状が出現してから来院するため, 高度進行例が多く早期診断は困難である。

(3) 画像診断での腫瘍検出は「ト」肝症に比較して容易であり, 平均年齢も若い。また非腫瘍肝部に合併病変が少ないところから早期診断がなされれば治癒切除例が多くなると考えられる。

(4) このため, 好発年齢を考慮して55歳以上を対象とした超音波による検診を行うことが望まれる。

本研究は厚生省がん研究助成金(田ノ岡班)に負うところが大きであり, ここに謝意を表す。

文 献

- 1) Mori T, Kato T, Kumatori T, et al: Epidemiological follow-up study of Japanese thorotrast cases—1980. *Health Physics* 44: 261—272, 1983
- 2) Kaick GV, Lieberman D, Lorenz D, et al: Recent results of the German thorotrast study. Epidemiological results and dose effect relationships in thorotrast patients. *Health Physics* 44: 299—306, 1983
- 3) 細田 峻, 山田靖治, 立野敏雄: トトロラスト沈

着肝癌の病理. *肝胆膵* 5: 979—983, 1982

- 4) Silverman PM, Ram PC, Korobkin M: CT appearance of abdominal thorotrast deposition and thorotrast-induced angiosarcoma of the liver. *J Comput Assist Tomogr* 7: 655—658, 1983
- 5) 佐々木文雄, 木戸長一郎: トトロラスト肝におけるトトロラスト沈着粒子の経時的変化の X 線学的検討, *日本医放会誌*, 48: 1333—1341, 1988
- 6) 佐々木文雄, 木戸長一郎: トトロラスト症の胆管細胞癌と肝細胞癌. 胆管細胞癌の画像診断, *日本医放会誌*, 48: 949—954, 1988
- 7) 木戸長一郎, 小出敏夫: トトロラスト沈着症と肝癌, *臨床と研究*, 62: 435—440, 1987
- 8) 佐々木文雄, 佐藤 泰, 木戸長一郎, 他: トトロラスト症に合併した小胆管細胞癌の1症例, *日本医放会誌*, 49: 568—573, 1989
- 9) Kido C, Ariyoshi H: The significance of CA19-9 as a tumor marker for intrahepatic cholangiocarcinoma caused by Thorotrast, in Kido C, Baron JP (eds): *Thorotrast and Carcinogenesis: Basic and Clinical Studies*. Tokyo, Yamato Insatsu, p120—123, 1989
- 10) Kiyosawa K, Akahane Y, Miyazaki Y, et al: Resection of thorotrast-induced cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 78: 429—432, 1983
- 11) 荒木嘉隆, 宮崎達男: 原発性肝快—日本人肝癌の臨床統計的研究—, *日本臨床*, 32(夏増刊): 903—934, 1974
- 12) 太田博郷, 中野 哲, 綿引 元, 他: 胆管細胞癌 (Cholangiocellular carcinoma) の臨床的検討—画像診断を中心に—, *日消誌*, (0: 1747—4753, 1983
- 13) Terada T, Nakamura Y: Morphological examination of intrahepatic bile ducts in hepatolithiasis. *Virchows Arch [A]* 413: 167—176, 1988
- 14) 炭田正俊, 土屋幸浩, 大藤正雄: 肝内胆管癌の画像診断—病型分類に基づく画像診断とその限界について—, *胆と膵*, 6: 449—456, 1985
- 15) 小笠原鉄郎, 林 仁守, 佐藤郁郎, 他: 肝内胆管癌 peripheral type の us 像, *臨放*, 32: 79—84, 1987
- 16) Edmondson HA, Steiner PE: Priary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 7: 462—503, 1954