

원발성 간세포암의 전자현미경적 관찰*

—35 간염 절제예에 대한 분석—

서울대학교 의과대학 병리학교실

이 혜 경 · 김 용 일

서 론

우리나라에서의 원발성 간암, 특히 간세포암의 발생 빈도는 다른 나라에 비해 매우 높으며, 따라서 발암 요인 내지 기전에 특수성이 있으리라는 추측이 상당 기간 논의되어 왔다. 특히 ① 한국인에서의 B형 간염의 병발율 내지 HBsAg의 양성율이 타민족에 비해 높은 점과, ② 간암에 수반되는 간경변증의 형태학적 특성이 서구에 비해 많은 차이점을 가지고 있다는 점, ③ 간세포암 환자의 혈청에서 HBsAg의 양성율이 높다는 점들이 간접적으로 시사하는 바와 같이 간세포암의 중요한 발암 인자의 하나로서 HBAg내지 HB바이러스의 역할¹⁾이 확정 단계에 이르게 되었다²⁾.

또한 간세포암은 타암종에 비해 아주 다양한 조직학적 증식상과 세포학적 특성을 나타냄으로써 여러가지 진단적 기준에 의거한 광학현미경적 분류 유형들이 제시되어 왔다³⁻⁶⁾. 그러나 이들의 성장 양상이나 조직발생이 불분명하며, 특히 종양세포내 여러가지 봉입체들이 발견되고 있음에도 불구하고 이들의 성상이 분명히 밝혀져 있지 않을 뿐만 아니라, 본암종의 미세구조에 대한 연구는 실험동물에서 유발된 간암⁷⁻⁹⁾을 제외하고는 소수례에 대한 산발적인 보고⁸⁻¹⁴⁾가 있을 뿐이다.

따라서 본 논문의 목적은 간세포암의 미세구조상의 특징을 개관하고, 이를 조직학적 증식상 및 세포학적 특성에 기준한 광학현미경적 분류 유형에 적용시킴으로써 이들 유형 상호간의 조직발생(morphogenesis)을 이해함과 아울러 종양세포의 조직학적 분화도 및 기능적 표현과 관련 분석하고자 하였다. 또한 간세포암의 종양세포

내에서 특징적으로 관찰되는 각종 봉입체들의 본질을 규명하고, 간세포암의 발암 요인과 관련하여 간염 B바이러스의 구조를 증명코자 하였다.

연구재료 및 방법

1. 연구재료

1979년부터 1985년까지 6년동안 서울대학교 의과대학 병리학교실에서 검색된 간염 절제예중 조직학적으로 원발성 간세포암으로 확인되었고, 수술 즉시 전자현미경 검색을 위한 조직 생검이 가능하였던 35예를 본연구의 대상으로 하였다. 각예에 대해서는 병력지를 검토하였고, 각종 검사 소견 및 B형 간염의 혈청학적 표식자 성적을 참조하였다. 이들 증례중 혈청내 HBsAg 및 HBeAg이 모두 양성이었으며, 종양세포가 orcein 염색 및 항-HBsAg PAP 양성이었던 간세포암 3예가 포함되어 있었다.

2. 연구방법

(1) 광학현미경적 분류 : 간세포암 35예의 형태학적 분류를 위해서는 보관된 연속 박절 표본중 hematoxylin-eosin 염색 4매와 필요에 따라 PAS, d-PAS, trichrome (Masson), reticulin (Wilder), 개량 orcein (Shikata) 염색 등의 표본을 추가 검토하였으며, 김등³⁾이 제시한 분류법에 적용시켰다. 즉 종양세포들의 조직학적 증식상에 따라 7가지 형과 구성하는 실질 세포의 형태에 따라 4가지 군으로 분류하였다(Table 1).

(2) 전자현미경적 검색 : 간염절제 생검시 채취한 모든 간조직편은 신속하게 1mm³ 크기의 소절편으로 만들어 즉시 4°C, 2.5%의 glutaraldehyde(Sorensen's phosphate 완충용액, PH 7.4)에서 3시간 고정된 후, 동일

* 본 논문은 1985년 10월 대한병리학회 추계 학술대회에서 발표하였음.

완충액으로 20분간 세척하였다. 이를 24~48시간 동안 냉장 보관하였다가 다시 4°C, 1%의 osmium tetroxide (phosphate 완충용액, PH 7.4)에서 2시간 후고정하였다. 다시 동일 완충액으로 20분간 세척한 후 에칠알코올로 단계적 탈수를 한 다음 Epon 812에 포매하였다.

1 μm 두께의 조직 절편을 만들어 toluidine blue 염색

을 시행한 다음 광학현미경적 관찰로 상기 기술한 형태학적 분류를 확인하였고, 전자현미경적 관찰을 위한 적절한 부위를 선정하였다. 선정된 부위를 ultramicrotome으로 500 Å 두께의 초박 절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색하여 투시형 전자현미경 (Hitachi H-500)으로 관찰하였다.

Table 1. Classification of 35 hepatocellular carcinomas according to histological growth patterns and cytologic features

Growth pattern	Cytologic feature				Total
	Cirrhodomimetic cell	Pleomorphic cell	Clear cell	Spindle cell	
Trabecular	24	3	4	(1)	31(1)
Acinar	1	·	2	·	3
Papillary	·	1	·	·	1
Compact	·	·	·	·	·
Scirrhouis	·	·	·	·	·
Pelioid	·	·	·	·	·
Fibrolamellar	·	·	·	·	·
Total	25	4	6	(1)	35(1)

() indicates an overlapping of pattern with trabecular type in pleomorphic group.

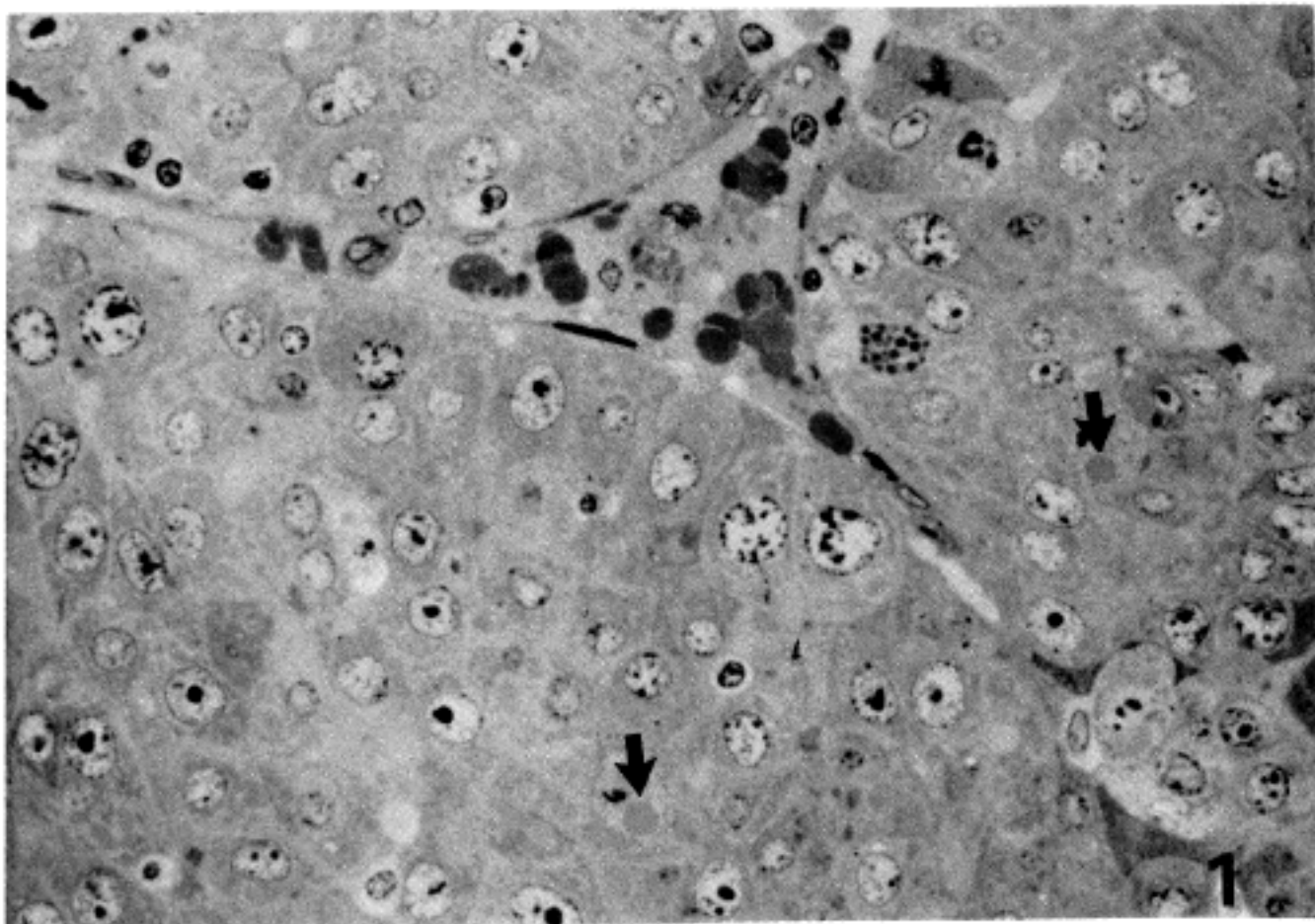


Fig. 1. Light micrograph of 1 μ section stained with toluidine blue demonstrating trabecular type and cirrhodomimetic group of hepatocellular carcinoma. There are many hyaline globules (arrows) in the cytoplasm of tumor cells. (×400)

관찰 소견

1. 광학현미경적 분류 유형

총 35예의 간세포암을 조직학적 증식상 및 세포학적 특성에 따라 분류한 결과는 Table 1과 같았다. 이중 24예에서 기본적인 조직학적 증식 양식으로서 주상 구조(柱狀構造, trabecular pattern)와 유경변 세포군(類硬變細胞群, cirrhotomimetic group)의 전형적인 세포학적 특성을 보였다(Fig. 1). 한 예에서 부정형(거) 세포군(不定型(巨)細胞群, pleomorphic(giant) cell group)과 방추 세포군(紡錘細胞群, spindle cell group)이 동일한 비율로 혼재되어 있었다.

2. 전자현미경적 관찰

(1) 개 관 : 간세포암을 구성하는 종양세포는 미세 구조상 비중양성 간세포¹⁵⁻²²⁾와 유사하였으나 일반적으로 세포질내 구조물들의 감소 내지 단순화를 특징으로 하고 있었으며, 또한 각 증례마다 또는 같은 증례라도 종양세포마다 변이가 심한 다양성을 특징으로 하고 있었다.

유경변 세포군을 비롯한 대부분의 간세포암을 구성하는 세포들은 다각형이었으며, 다각형의 모서리에 잘 발달된 모세 담관(bile canaliculus)을 형성하고 있었고, 측연(lateral border)은 세포질막의 interdigitation이 없이 평활했으며 다수의 desmosome들로 부착되어 있었다(Fig. 2). 모세 담관은 간혹 확장된 내강에 담즙을 함유하고 있었으며, 내면은 키가 작고 뾰족한 미세융모들(microvilli)로 덮여 있었다. 유동(sinusoid)과 종양세포들 사이에는 기저막을 가진 혈관 내피 세포들로 경계되는 Disse 간격이 존재하고 있었으며, 여기에는 간혹 lipocyte들의 증식이 눈에 띄었다.

거 세포군을 제외하면 핵은 1개였고, 종양세포의 일반적인 특징이라 할 수 있는 핵/세포질 비율의 상대적인 증가와 함께 중앙에 현저하게 큰(5~10 μm) 핵인을 가지고 있었다. 대다수의 증례에서 핵인은 pars amorpha가 없이 불규칙한 망상구조를 이루고 있는 nucleolonema로만 구성되어 있었다(Fig. 2). 염색질은 2종류로 구별되었는데, 하나는 이질염색질(heterochromatin)로서 전자밀도가 높은 사상(絲狀) 구조로 형성되어 있었으며, 주로 핵막과 인의 근접부에 있었다. 다른 하나의 염색질

은 진정염색질(euchromatin)로서 이질염색질보다 전자 밀도가 낮고, 핵의 전반에 걸쳐 고루 분포하고 있었다(Fig. 2). 핵은 2중막에 의하여 둘러싸여 있었으며, 내막은 핵막(nuclear membrane)에 해당하였고, 외막은 조면 내형질망(RER)과 연결되어 있었다. 또한 다수의 핵공(nuclear pore)이 관찰되었다.

세포질내 구조물들은 그 수가 불규칙하게 감소되어 있었으며, 감소된 정도에 따라 'dark cell'과 'light cell'로 구분되어 보였다(Fig. 2). 간세포암의 모든 예에서 이들의 조직학적 기원이 간세포임을 시사하는 몇가지 특징적인 세포이하 구조(subcellular component)들을 함유하고 있었는데, 이들은 당원 과립(glycogen rosette), 모세 담관, microbody(peroxisome)와 Golgi낭(saccule)내의 지단백 입자들이었다. 사립체들(mitochondria)은 간혹 팽창되어 있었고, 내부에 변형된 cristae와 함께 전자 고밀도성 물질들(electron-dense matrix granules 또는 paracrystalline arrays)을 함유하고 있었으며, 조면 내형질망(RER) 역시 불규칙하게 팽대되어 vesicle을 형성하고 있었고, 정상 간세포에서 볼 수 있는 이들 상호간의 긴밀한 연결 관계(spatial relationship)가 소실되고 있었다(Fig. 3). 그러나 간세포암의 조직학적 분화도와 사립체 및 내형질망의 구조적 변형과의 사이에 일정한 상관관계는 찾아볼 수 없었다. 또한 간세포암의 세포질내에는 간혹 lipofuscin 과립과 함께 myelin 상이나 과립성 또는 막성 전자 고밀도성 물질들을 함유하는 자가탐식 공포(autophagic vacuole)들이 관찰되었다(Fig. 8).

(2) 광학현미경적 분류 유형별 특성 : 소포상(小胞狀, acinar) 증식(1예)은 5~6개의 종양세포가 중앙의 내강을 중심으로 방사상으로 배열하고 있었는데, 내강에는 세포잔해 및 무구조상 물질, 탐식구들을 함유하고 있었다(Fig. 6). 또한 위선상(偽腺狀, pseudoglandular) 증식(2예)의 경우에는 중앙에 키가 작은 미세융모들로 덮여 있는 모세 담관이 있었고, 내강은 확장되어 담즙을 함유하고 있었으며, 기저막 구조는 동반하고 있지 않았다(Fig. 7).

투명 세포군(透明細胞群, clear cell group)은 6예 모두에서 유경변 세포군에 비해 세포질내에 풍부한 당원 과립 및 지방 소적의 축적을 보이고 있었다(Fig. 8).

거 세포군(巨細胞群, giant cell group)(4예)을 구성하는 종양세포들은 크기 및 핵의 수와 염색성에 다양성

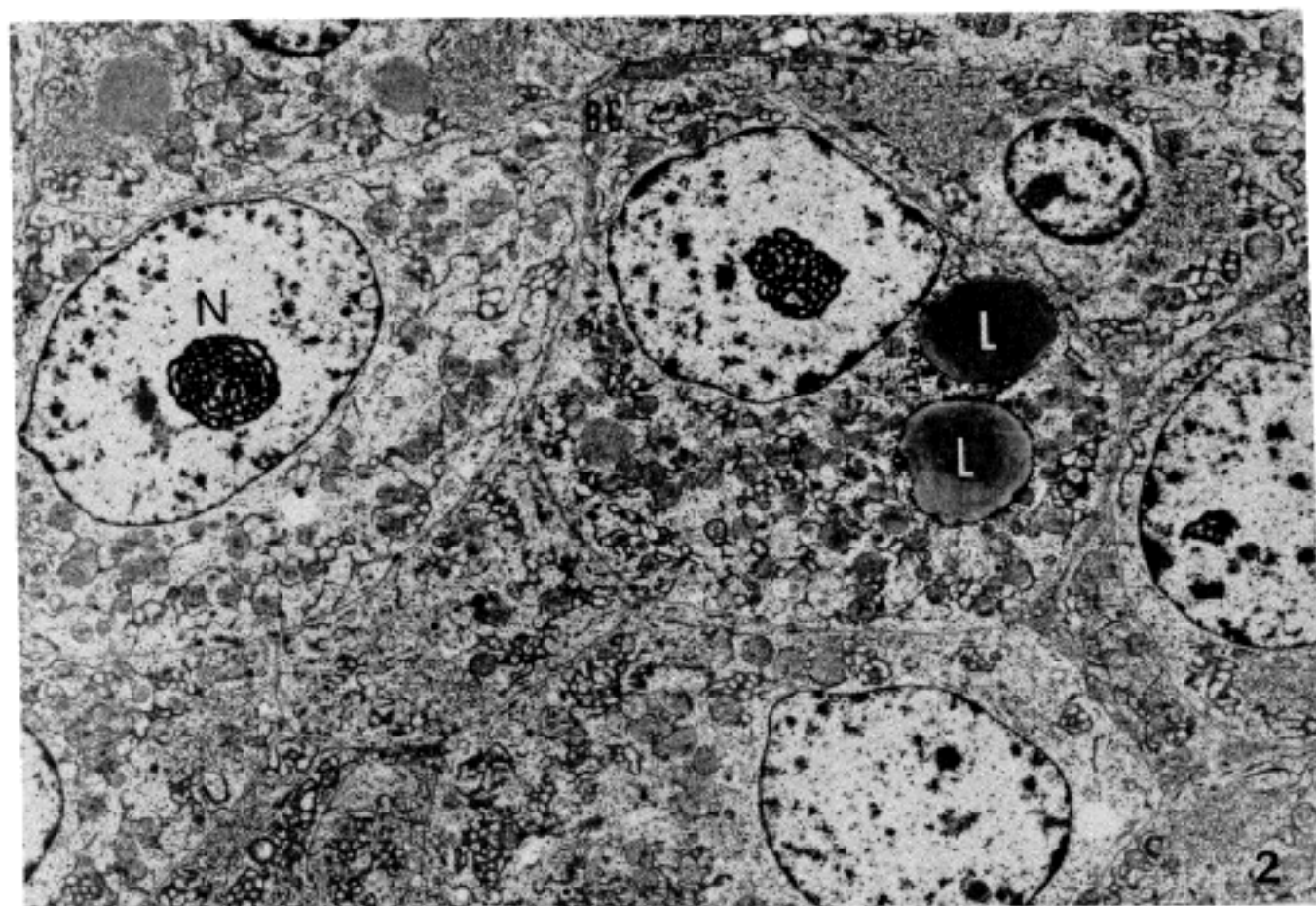


Fig. 2. General ultrastructural features of hepatocellular carcinoma. Tumor cells are separated by smoothly contoured cytoplasmic membranes and well developed bile canaliculi (BC). N: nucleus, L: lipid droplet. ($\times 4,200$)

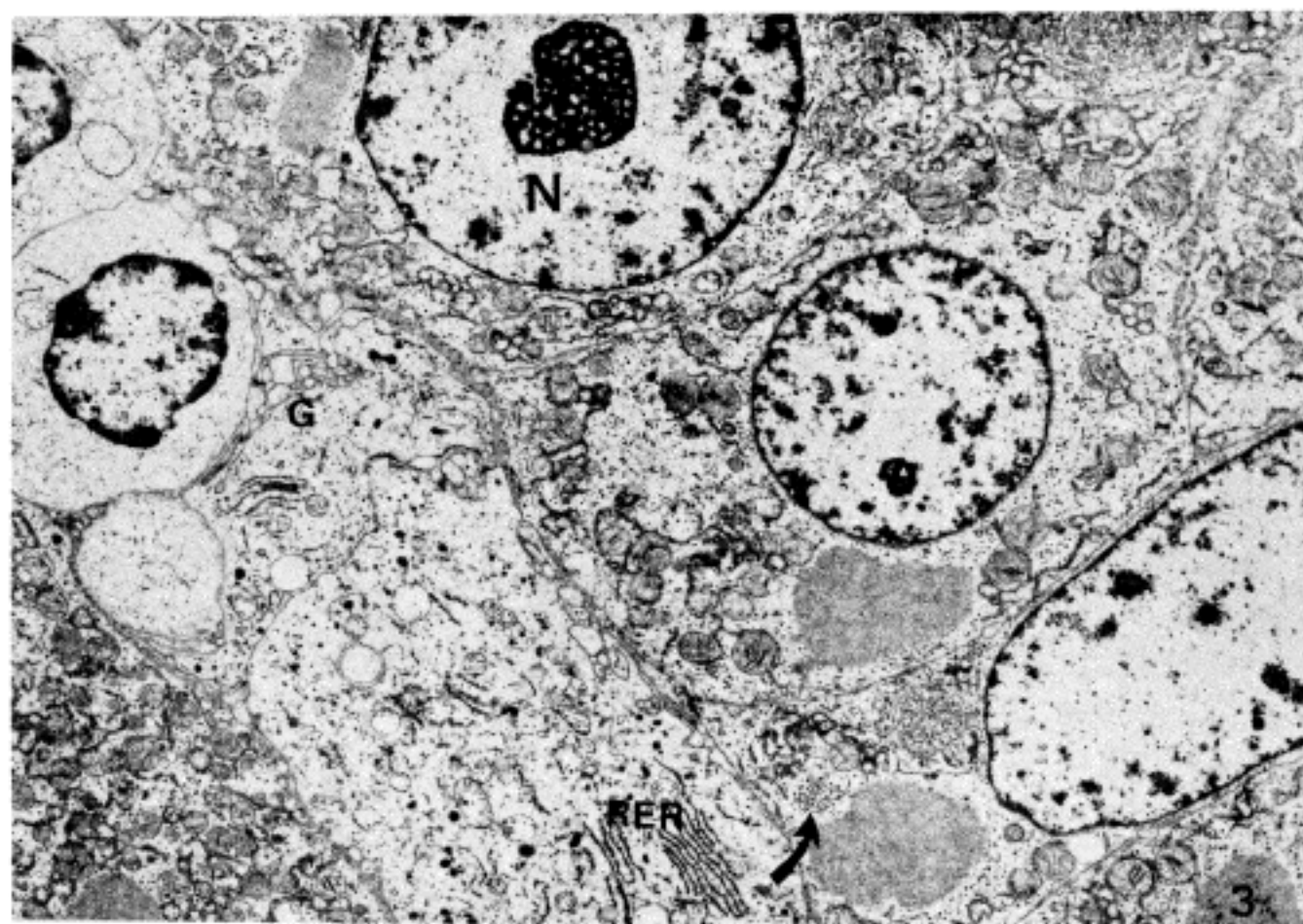


Fig. 3. Hepatocellular carcinoma cells having large nuclei (N) and prominent nucleoli. Their cytoplasmic organelles are similar to those of normal hepatocytes, but reveal depletion of both mitochondria and rough endoplasmic reticulum (RER). Also seen are a distinct Golgi saccule (G) and scattered glycogen rosettes (arrow). ($\times 5,600$)

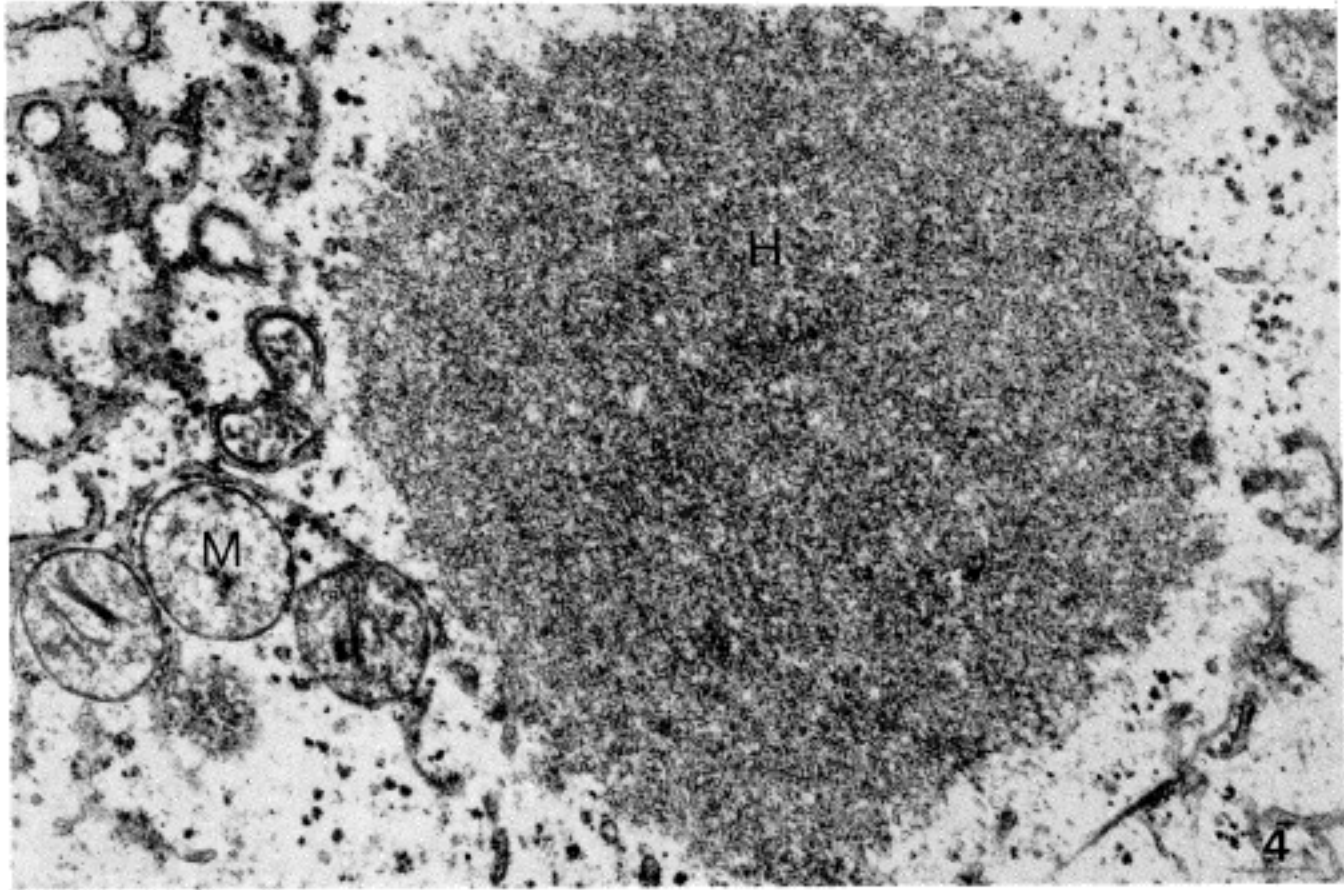


Fig. 4. Electron micrograph of a hyaline globule (H) in a hepatocellular carcinoma cell demonstrating close packing of filamentous structures resembling Mallory's hyalin. The perimeter is round and non-membrane bounded. M: mitochondria. ($\times 28,000$)

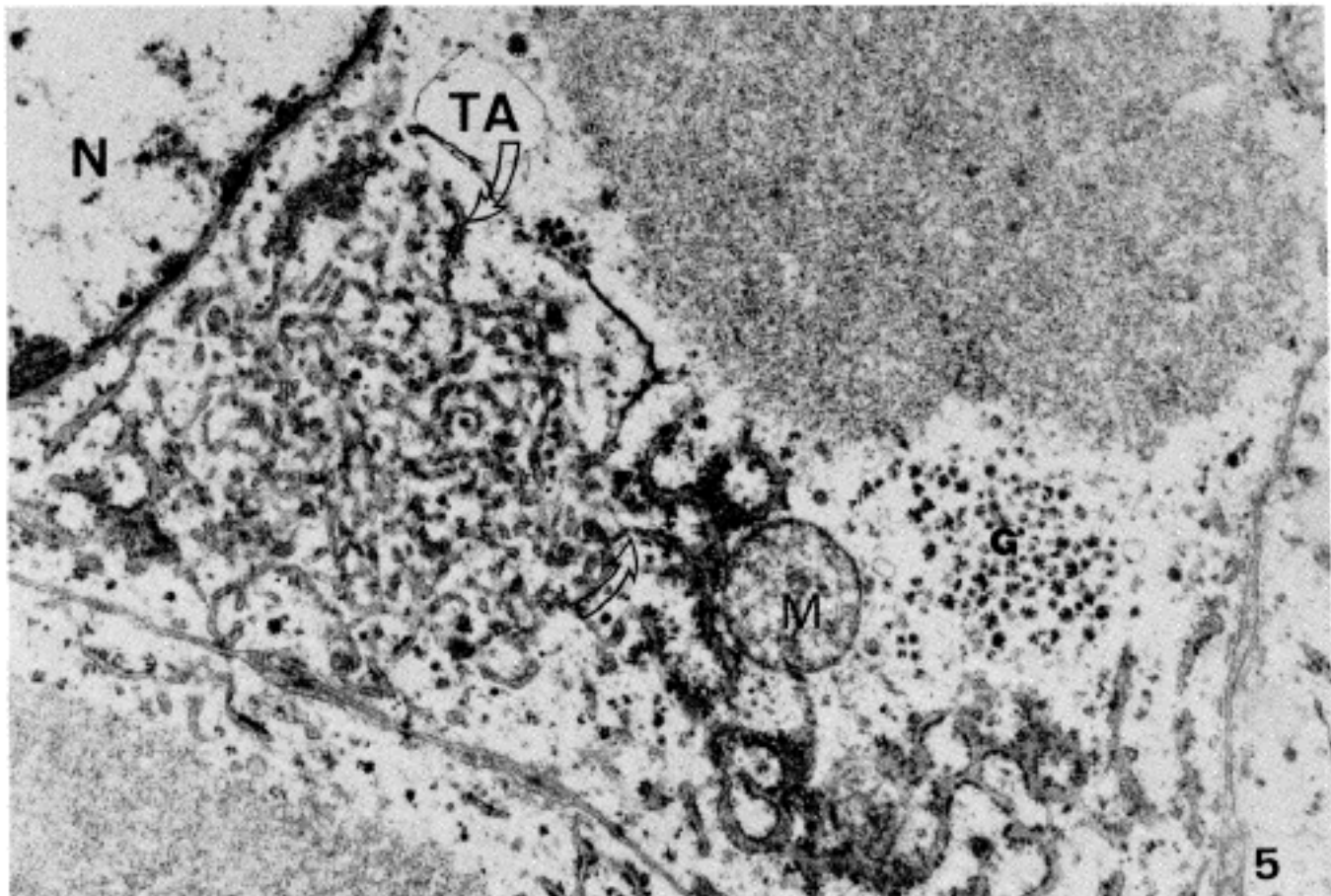


Fig. 5. Tangled network of tubular array (TA) is seen in the cytoplasm of hepatocellular carcinoma cell. Arrows indicate continuity of tubular array with membranous surface of rough endoplasmic reticulum. M: mitochondrion, G: glycogen rosettes, N: nucleus. ($\times 28,000$)

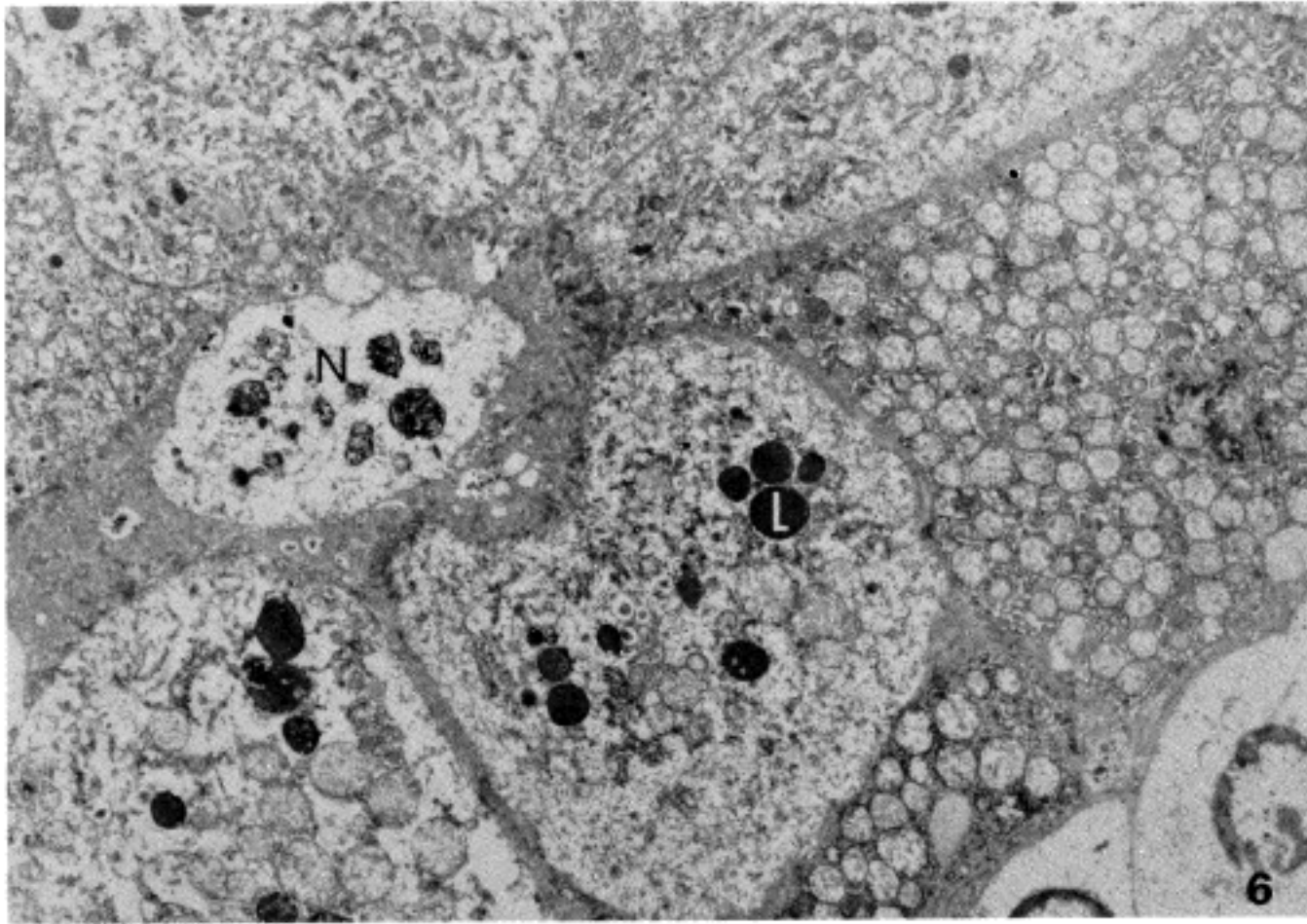


Fig. 6. Acinar type of hepatocellular carcinoma exhibiting central cystic degeneration of a microtrabecular growth. A central lumen contains necrotic cell debris (N). L: lipid droplet. ($\times 5,600$)

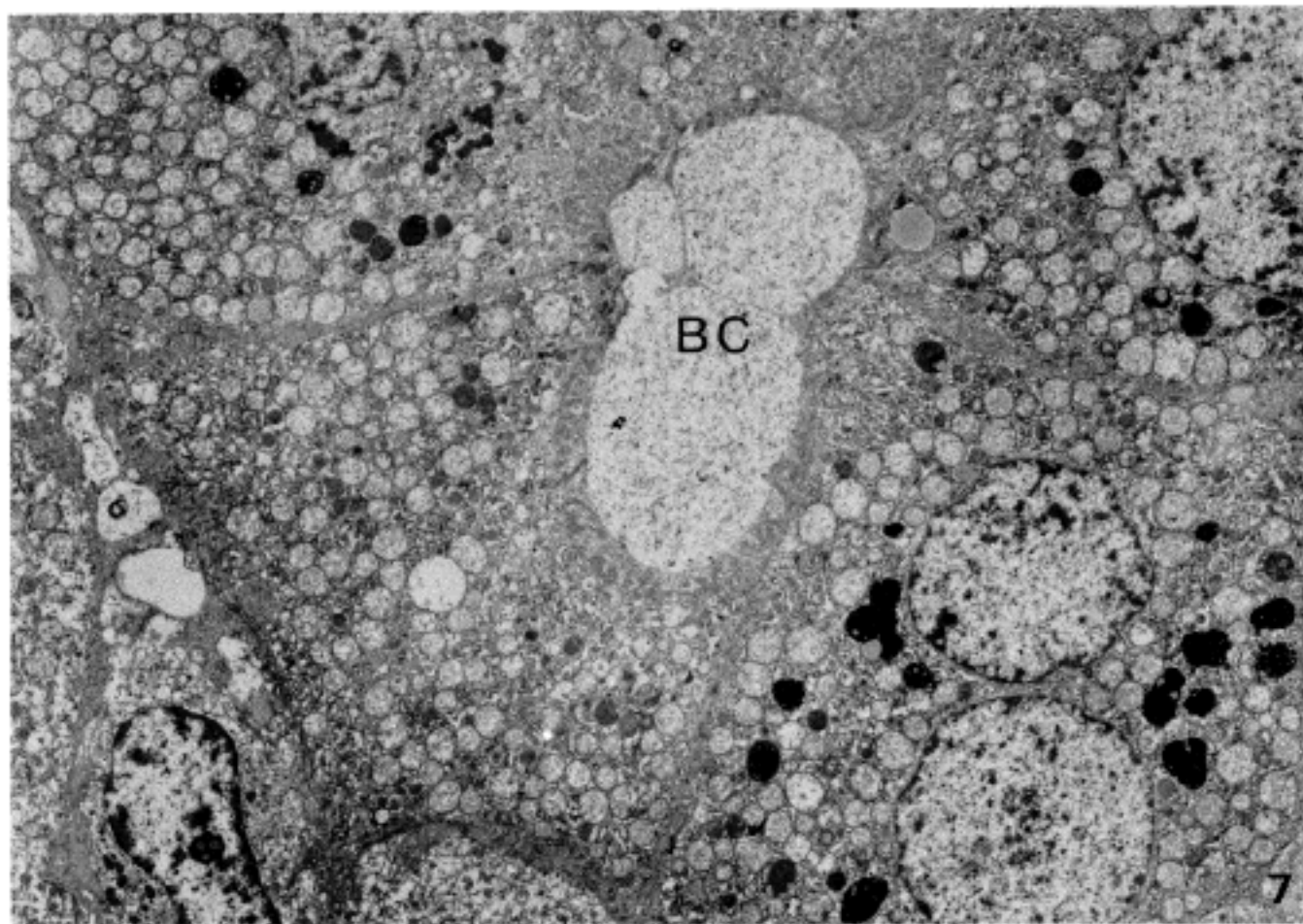


Fig. 7. Another portion of pseudoglandular pattern of hepatocellular carcinoma demonstrating dilatation of central bile canaliculus (BC) lined by short blunt microvilli. ($\times 4,200$)

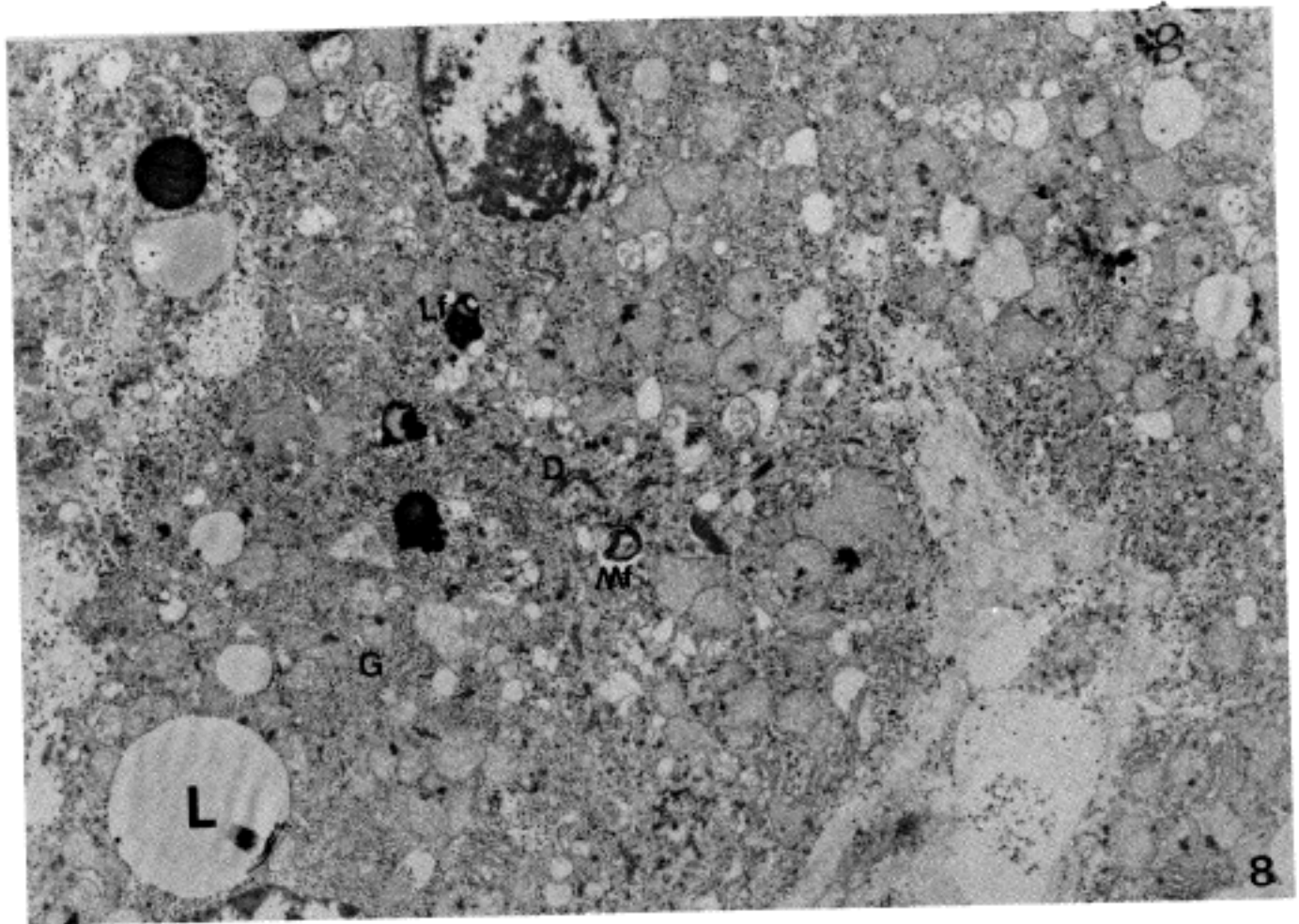


Fig. 8. Clear cell group of hepatocellular carcinoma showing abundant glycogen rosettes (G) and lipid droplets (L) in the cytoplasm. Lipofuscin granules (Lf) and autophagic vacuoles containing myelin figures (Mf) are occasionally seen. D: desmosome. ($\times 7,000$)

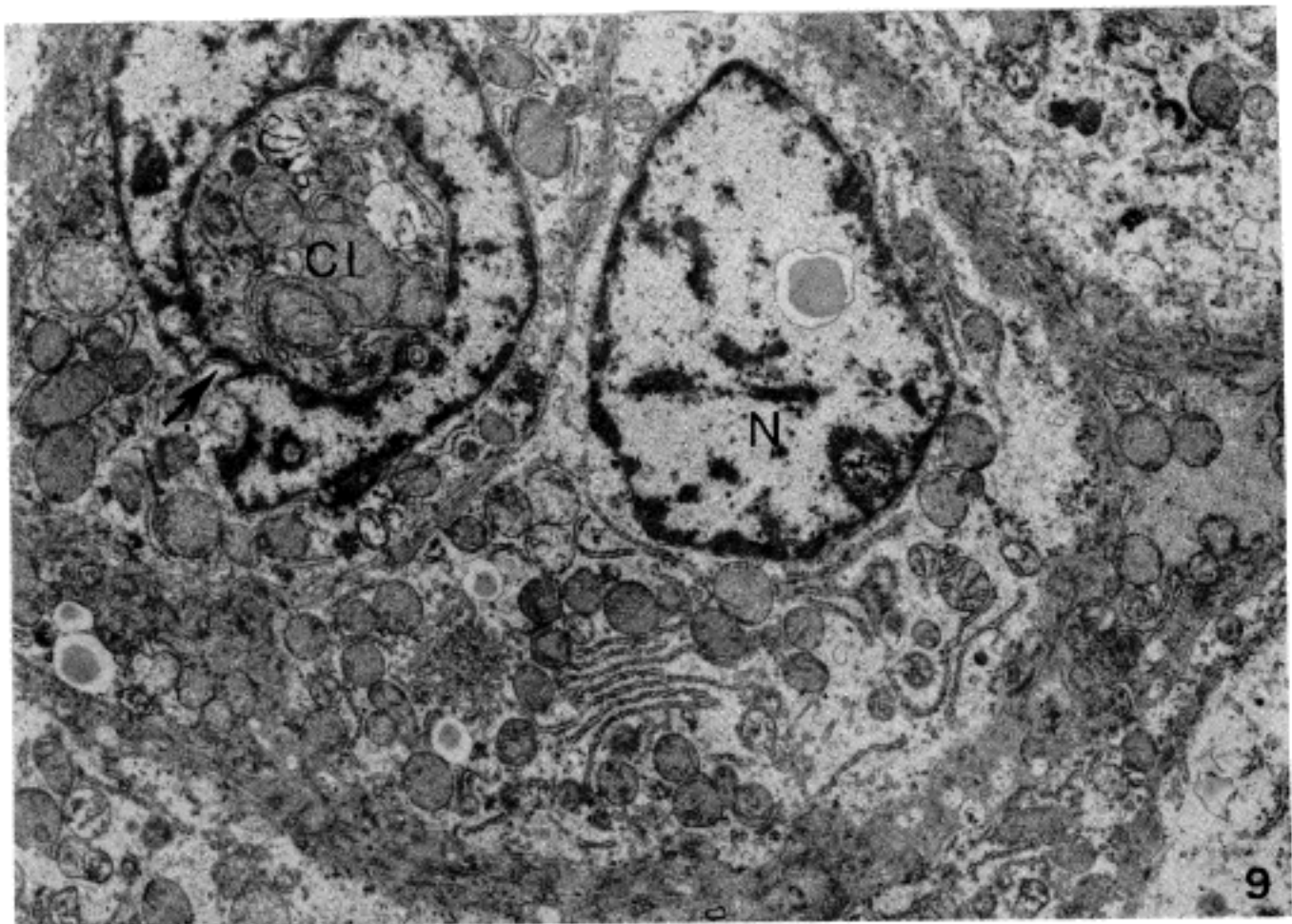


Fig. 9. an intranuclear cytoplasmic inclusion (CI) of hepatocellular carcinoma seems to be cytoplasmic herniation (arrow) of tumor cell. N: nucleus. ($\times 9,800$)

을 보였으며, 정형세포(定型細胞)의 5~10배에까지 이르는 다핵성 거세포인 경우라도 세포질은 유경변 세포군에서와 같이 비종양성 간세포와 유사하였고, 모세 담관의 발달상태 역시 유경변 세포군과 대동소이 하였다. 그러나 타유형과는 달리 세포간 고착성(cohesiveness)이 매우 감소되어 있었으며, ectoplasm의 간격이 넓어져 있었고, 여기에서 다수의 미세섬유성 구조들(microfibrils)을 관찰할 수 있었다.

방추 세포군(紡錘細胞群, spindle cell group) (1예)은 종양세포의 외형이 방추형인 것 외에는 핵 및 세포질내 구조물들이 유경변 세포군에 비해 별 차이가 없었다.

(3) 종양세포내 봉입체: 간세포암의 종양세포내 봉입체중 비교적 흔히 관찰되었던 것은 핵내 세포질성 봉입체(7예(20.0%))들이었으며, 초자양 소적(hyaline globule) (5예(14.3%))들도 세포질 내외에서 다수 관찰되었으나(Fig. 1), Mallory 소체는 1예(2.9%)에서만 초점성으로 관찰되었다.

핵내 봉입체는 핵막으로 완전히 둘러싸여 있었고, 다수에서 핵막의 함몰부를 관찰할 수 있었으며, 내부 구성 물질이 주변 세포질내 구조물들과 동일하였다. 즉 투명 세포군의 핵내 봉입체는 당원 과립과 지방 소적들로 구성되어 있었다(Fig. 9).

초자양 소적은 다양한 크기(5~30 μm)의 원형 또는 난원형 구조물로 가장자리는 막성 구조로 둘러싸여 있지 않았으며, 고배율에서 Mallory 소체와 유사하였으나 보다 규칙적으로 배열되어 있으면서 좀더 밀집되어 있는 미세관성 구조물들의 덩어리(microfilamentous mass)였다(Fig. 4).

한편 한예의 간세포암에서 세포질내 농축된 관상 배열(tubular arrays)이 관찰되었는데, 이들은 크기가 200 Å 내외였으며, 내형질망과 유사한 관상 구조물들이 망(network)을 이루고 있었으며, 일부에서 조면 내형질망(RER)과 직접 이행되는 부위가 있었다(Fig. 5).

(4) 간세포암내에서 발견된 바이러스성 구조: 35예의 간세포암중 종양세포가 orcein 염색 및 항-HBsAg PAP 양성이었던 증례가 3예 있었는데, 그 중 1예에서 종양세포의 세포질내에서 HBsAg 구조가 무수히 발견되었다. 이에 대한 검토는 별도로 보고하기로 한다.

고 안

1. 개 관

간세포암의 조직학적 기원이 간세포임을 시사하는 증거는 본 연구에서도 쉽게 확인할 수 있었고, 비종양성 간세포에 비해 세포질내 구조물들이 다양한 정도로 단순화되어 있었는데, 이는 소수례의 간세포암에 대한 그 동안의 보고결과와 큰 차이가 없었다. 특히 사립체를 비롯한 내형질망의 이형성(pleomorphism) 및 수적감소는 악성 종양세포들⁶⁾을 비롯하여 급속히 재생하는 세포들²³⁾에서 공통적으로 관찰되는 현상으로 볼 때 간세포암만의 특정 소견으로 규정짓기는 곤란하며, 더우기 종양의 성장 속도 및 조직학적 분화도와 관련하여 예후 판정의 지표로 삼기는 불가능하다고 사료된다. 또한 일부 간세포암의 세포질내에서 발견된 myelin 상이나 막성 또는 과립성 전자 고밀도성 물질을 내포한 자가탐식 공포(autophagic vacuole)들의 존재는 종양성이라기 보다는 간세포암에서 흔히 동반되는 조직 괴사에 의한 일부 세포질 파괴(focal cytoplasmic degradation)²⁴⁾의 한 과정으로 생각된다.

2. 광학현미경적 분류 유형별 특성

소포상 증식의 조직발생은 소주상 구조를 기본으로 하되 중앙부 괴사에 의한 이차성 낭성 변화의 결과 한 층의 종양세포가 변연부에 남고 그 내강은 세포 잔해 및 무구조상의 교질성 물질로 차게 된 것이라 해석되며, 또한 위선상 증식의 조직발생 기전 역시 주상 구조를 출발점으로 하되 중앙부 모세 담관의 내강이 확장되면서 흔히 담즙을 함유하게 되는 경우로 해석이 가능하다.

투명 세포군의 전예에서 관찰된 세포질내 풍부한 당원 과립 및 지방 소적의 축적은 이 2가지가 모두 광학현미경적으로 관찰되는 세포질의 투명도 결정에 중요한 인자로서 작용하리라고 추정된다.

3. 종양세포내 봉입체

간세포암에서 비교적 흔하게 관찰되는 핵내 세포질성 봉입체는 미입성 정상구조(迷入性 正常構造)로서 진정한 의미의 봉입체는 아니라고 생각되며, 그 기전상 증식성

핵에서 자주 관찰되는 핵막의 함몰에 의한 세포질의 잠입의 결과로 해석된다.

반면 초자양 소적은 진정한 의미의 세포질내 봉입체로서 미세구조상으로 문헌상 보고²⁵⁻²⁸⁾된 바 있는 Mallory 소체와 견주어 볼 때, 미세관성 구조물들의 밀집된 덩어리라는 점에서 본질적으로 동일한 물질로 생각된다. 다만 외형적으로 Mallory 소체가 불규칙한 망상구조를 띠는 반면, 초자양 소적은 구형 또는 난원형이라는 점과, 후자에서 미세관성 구조물들이 좀 더 조밀하게 규칙적으로 배열된다는 점이 상호간 구별점이라 할 수 있다. 이로써 과거에 거대 사립체^{29,30)}나 ergastoplasm³¹⁾의 변형 산물로 추정했던 견해는 버려야 할 것으로 생각된다.

또한 초자양 소적의 생성기전과 관련하여 과거에는 세포질의 변성 또는 분비산물로 간주하였으나 Norkin 등³²⁾과 Keeley 등³³⁾은 이를 부정하였고, 특히 Keeley 등³³⁾은 손상된 세포질내에서 microbody가 관여하여 새로 합성된 물질이 분비 또는 대사 과정을 밟지 못한 채 비정상적으로 축적된 것이라고 생각하였으며, 그 증거로서 초자양 소적과 그 가장자리에 배열한 microbody가 서로 긴밀한 연관이 있었던 1예를 보고하였지만, 이를 뒷받침할 만한 증거가 본 연구에서는 5예중 1예에서도 관찰되지 않았으며, 그 생성기전에 대한 의문은 아직 미지수로 남아 있다.

한 예 (trabecular type, cirrhotomimetic group)에서 관찰되었던 세포질내 농축된 관상 배열 (tubular arrays)은 전신성 홍반성 낭창 환자의 신사구체 혈관내피 세포에서 처음 기술³⁴⁾되었던 것과 형태학적으로 상당히 유사하였으며, 문헌상 각종교원성 질환을 비롯한 바이러스성 감염병, Hodgkin 종양, 급성 백혈병, Letterer-Siwe병 등의 혈관내피 세포나 종양세포들에서 동일한 관상 구조들이 출현한다는 보고³⁵⁾가 있으나 간세포암에서 발견된 것은 본 예가 처음이다. 이들의 생성기전에 대하여는 바이러스성과 비바이러스성의 두가지 상반된 견해가 대립되어 왔으나, 전자에서 주장하는 paramyxovirus로 보기에 크기와 형태학적으로 부합되지 않고, 또한 광범위한 질환군에서 비특이성으로 출현한다는 점 등으로 미루어 후자의 견해가 더 타당할 것으로 짐작된다. 아울러 본 예에서 관찰된 조면 내형질망과 농축된 관상 배열과의 직접 이행 현상은 Uzman 등³⁵⁾의 관찰과 부합되며, 이들이 내형질망에서 유래했을 것으로 추정된다.

결 론

1979년부터 1985년까지 6년동안 서울대학교 의과대학 병리학교실에서 검색된 간염 절제예중 조직학적으로 간세포암으로 확인되었고, 수술 즉시 전자현미경 검색을 위한 조직 채취가 가능하였던 35예를 대상으로 전자현미경적 관찰을 시도하였으며, 이를 조직학적 증식상 및 세포학적 특성을 바탕으로 한 광학현미경적 분류 유형에 적용시켜 유형별 특성을 요약하였다. 아울러 종양세포의 조직학적 분화도 및 기능적 표현과 관련 분석하였고, 종양세포내 각종 봉입체들의 분질을 규명하고자 하였다.

1) 간세포암의 세포학적 특성은 비종양성 간세포와 유사하였으나 세포질내 구조물들의 단순화를 특징으로 하였으며, 이들의 형태학적 변화와 종양세포의 조직학적 분화도와는 사이에 일정한 상관 관계는 없었다.

2) 소포상 증식의 조직발생은 소주상 구조의 중앙부 피사에 의한 이차성 낭성 변화이거나 중앙부 모세 담관의 확장의 결과였다.

3) 투명 세포군의 종양세포가 가지는 세포질의 투명도 결정에 중요한 2가지 인자는 당원 과립 및 지방 소적의 축적이었다.

4) 간세포암에서 흔히 관찰되는 핵내 봉입체는 핵막의 함몰에 의한 세포질의 핵내 미입의 결과였다.

5) 간세포암의 세포질내 봉입체중 초자양 소적 (hyaline globule)은 미세구조상 Mallory 소체와 유사한 미세관성 구조물의 밀집된 덩어리였으며, 세포질내 농축된 관상 배열 (tubular array)은 내형질망에서 유래하였을 것으로 추정되는 망상의 관상 구조물이었다.

REFERENCES

- 1) Popper H, Gerber MA, Thung SN: *Relation of hepatocellular carcinoma to infection with hepatitis B and related viruses in man and animals. Hepatology 2 (Suppl): 1S, 1982*
- 2) 김용일, 박철근, 김정란, 장자준: 간의 원발성 상피성 악성종양. 302예에 대한 병리조직학적 재분류와 성장양식. 대한암학회지 12:33, 1980
- 3) Edmondson HA: *Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Atlas of tumor pathology, section VII, Fascicle 25. Washington, D.C., Armed Forces*

- Institute of Pathology, 1958*
- 4) Higginson J, Steiner PE: *Definition and classification of malignant epithelial neoplasms of the liver, Acta Un Int Cancer 17:593, 1961*
 - 5) Svoboda DJ: *Fine structure of hepatomas induced in rats with p-dimethylaminoazobenzene. J Natl Cancer Inst 33:315, 1964*
 - 6) Hruban Z, Swift H, Rechcigl M: *Fine structure of transplantable hepatomas of the rat. J Natl Cancer Inst 35:459, 1965*
 - 7) Ma MH, Webber AJ: *Fine structure of liver tumors induced in the rat by 3-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. Cancer Res 26:935, 1966*
 - 8) Pepler WJ, Liebenberg N: *Virus-like particles in the cells of a primary carcinoma of the liver. Nature 194 : 489, 1962*
 - 9) Ghadially FN, Parry EW: *Ultrastructure of a human hepatocellular carcinoma and surrounding non-neoplastic liver. Cancer 19:1,989, 1966*
 - 10) Toker C, Trevino N: *Ultrastructure of human primary hepatic carcinoma. Cancer 19:1,594, 1966*
 - 11) Ruebner BM, Gonzalez-Licea A, Slusser RJ: *Electron microscopy of some human hepatomas. Gastroenterology 53:18, 1967*
 - 12) Creemers J, Jadin JM: *Ultrastructure of a human hepatocellular carcinoma. J Microscop 7:257, 1968*
 - 13) Ma MH, Blackburn CRB: *Fine structure of primary liver tumors and tumor-bearing livers in man. Cancer Res 33:1, 766, 1973*
 - 14) Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M: *Fibrolamellar carcinoma of the liver. A tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. Cancer 46:372, 1980*
 - 15) Brown DB, Delor CJ, Greider M, Frajola WJ: *The electron microscopy of human liver. Gastroenterology 32:103, 1957*
 - 16) Popper H, Schaffner F: *Fine structural changes of the liver. Ann Intern Med 59:674, 1963*
 - 17) Bruni C, Porter KR: *The fine structure of the parenchymal cell of the normal rat liver. I. General observations. Am J Pathol 46:691, 1965*
 - 18) Trump BF, Goldblatt PJ, Stowell RE: *Studies on necrosis of mouse liver in vitro. Ultrastructural alterations in the mitochondria of hepatic parenchymal cells. Lab Invest 14:343, 1965*
 - 19) Trump BF, Goldblatt PJ, Stowell RE: *Studies of mouse liver necrosis in vitro. Ultrastructural and cytochemical alterations in hepatic parenchymal cell nuclei. Lab Invest 14:1,969, 1965*
 - 20) Trump BF, Goldblatt PJ, Stowell RE: *Studies on necrosis of mouse liver in vitro. Ultrastructural alterations in endoplasmic reticulum, Golgi apparatus, plasma membrane, and lipid droplets. Lab Invest 14:2,000, 1965*
 - 21) Wills EJ: *Crystalline structures in the mitochondria of normal liver parenchymal cells. J Biol 25:511, 1965*
 - 22) Ma MH, Biempica L: *The normal human liver cell. Cytochemical and ultrastructural studies. Am J Pathol 62:353, 1972*
 - 23) Allard C, deLamirande G, Cantero A: *Mitochondrial population of mammalian cells. II. Variation in mitochondrial population of the average liver cell during regeneration. Cancer Res 12:580, 1952*
 - 24) Hruban Z, Spargo B, Swift H, Wissler RW, Kleinfeld RG: *Focal cytoplasmic degradation. Am J Pathol 42:657, 1963*
 - 25) Flax MH, Tisdale WA: *An electron microscopical study of alcoholic hyalin. Am J Pathol 44:441, 1964*
 - 26) Smuckler EA: *The ultrastructure of alcoholic hyalin. Am J Clin Pathol 49:790, 1968*
 - 27) Iseri OA, Gottlieb LS: *Alcoholic hyalin and megamitochondria as separate and distinct entities in liver disease associated with alcoholism. Gastroenterology 60:1,027, 1971*
 - 28) Ma MH: *Ultrastructural pathologic findings of the human hepatocyte. I. Alcoholic liver disease. Arch Pathol 94:554, 1972*
 - 29) Porta EA, Kock OR, Hartroft WS: *A new experimental approach in the study of chronic alcoholism. IV. Reproduction of alcoholic cirrhosis in rats and the role of lipotropes versus vitamins. Lab Invest 20: 562, 1969*
 - 30) Bruguera M, Bertran A, Bombi JA, Rodes J: *Giant mitochondria in hepatocytes. A diagnostic hint for alcoholic liver disease. Gastroenterology 73:1,383, 1977*
 - 31) Biava CG: *Mallory alcoholic hyalin. A heretofore unique lesion of hepatocellular ergastoplasm. Lab Invest 13:301, 1964*
 - 32) Norkin SA, Campagna-Pinto D: *Cytoplasmic hyaline inclusions in hepatoma. Arch pathol 86:25, 1968*
 - 33) Keeley AF, Iseri OA, Gottlieb LS: *Ultrastructure of hyaline cytoplasmic inclusions in a human hepatoma. Relationship to Mallory's alcoholic hyalin. Gastroenterology 62:280, 1972*

- 34) Hurd ER, Eigenbrodt E, Ziff M: *Cytoplasmic tubular structures in kidney biopsies in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 12:541, 1969*
- 35) Uzman BG, Saito H, Kasac M: *Tubular arrays in the endoplasmic reticulum in human tumor cells. Lab Invest 24:492, 1971*

— Abstract —

Ultrastructural Observations on Human Primary Hepatocellular Carcinomas

—Analysis of 35 Lobectomy Specimens—

Hye Kyung Lee, M.D. and Yong Il Kim, M.D.

*Department of Pathology, College of Medicine,
Seoul National University*

The etiologic impacts in primary hepatocellular carcinoma among Koreans seem different from those in other countries with its high incidence and close association of hepatitis B virus infection and liver cirrhosis. A series of 35 lobectomy specimens of hepatocellular

carcinoma (HCC) was examined by means of electron microscopy to elucidate the general ultrastructural characteristics and to understand the morphogenesis of various histological growth patterns and cytologic features of HCC.

1) General cytological details of HCC were similar to those of non-neoplastic hepatocytes, but characterized by scantiness of subcellular organelles. Degree of cellular differentiation was not correlated with ultrastructural features of HCC.

2) Acinar pattern of HCC seemed to develop by either dilatation of central bile canaliculus or central cystic degeneration of microtrabecular growth, and clear cell group of HCC was expressed in abundance of glycogen particles and lipid droplets.

3) Intranuclear inclusions of HCC proved to be cytoplasmic herniations of tumor cells, and intracytoplasmic tubular arrays appeared to originate from the endoplasmic reticulum.

4) Hyaline globules seen in HCC corresponded to clumps of microfilamentous structures similar or identical to Mallory's hyalin.