

소형 간세포암종: 39예에 대한 병리학적 분석과 대형 간세포암종과의 비교

서울대학교 의과대학 병리학교실 및 암연구소

김 용 일 · 이 건 국 · 송 상 용

Small Hepatocellular Carcinoma: Pathologic Features of 39 Cases A Comparison with Large Hepatocellular Carcinomas

Yong Il Kim, M.D., Geon Kook Lee, M.D. and Sang Yong Song, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine and Cancer Research Institute

With advance of diagnostic imaging technics, the detection rate of small hepatocellular carcinoma (HCC) has become much increased, but the questions whether the growth pattern and histologic nature of the HCC keep maintain the original gross and microscopic features with its advancement of tumor size remain still unclear. We reviewed 39 surgically resected hepatocellular carcinomas(HCCs) with a tumor size less than or equal to 3 cm in diameter(*s*-HCC), and their gross and microscopic features were compared with the HCCs bigger than 3 cm (*l*-HCC, 199 cases). Single nodular type(SN) was the most common gross type(60%) in *s*-HCCs, and was followed by single nodular type with perinodular extension(SNPE; 15.4%), multinodular-discrete type(10.3%) and multinodular-confluent type(5.1%). These figures contrasted to SNPE(42.2%) and SN(20.6%) in the *l*-HCCs. Of the 39 *s*-HCCs, 25 cases(64.1%) were encapsulated, and 14 cases(36%) demonstrated intratumoral fibrous septations, being contrasted to the *l*-HCCs in which fibrous septa formation was more prominent but complete capsule formation was found only in 40.2% of the larger ones. Microscopically, the trabecular type was the most frequent one(53.9%), and increased with their size while the compact type transformed into trabecular one. Thirty three cases(84.6%) were associated with macronodular cirrhosis. Seropositivity for HBsAg was found in 26 cases(66.6%), and high serum alpha-fetoprotein level over 500 IU/L was found in 15 *s*-HCC cases(38.4%), while 53.3% in *l*-HCC. The above results suggest that HCCs change their pathologic features by increase of their size, and a comparison of the details with regard to the possible mechanisms involved is discussed.

(Korean J Pathol 1992; 26:103~116)

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Small hepatocellular carcinoma, Growth pattern, Liver

접 수: 1991년 10월 9일, 게재승인: 1991년 11월 13일
주 소: 서울특별시 종로구, 연건동 28, 우편번호 110-744
서울대학교 의과대학 병리학교실, 김 용 일

* 본 연구에 소요된 경비의 일부는 1991년도 서울대학교 병원 임상연구비 및 1991년도 단국대학교 의과대학 연구비에 의해서 지원되었음.

서 론

최근 초음파 검사 및 전산화 단층촬영법 등 영상진단기술의 개발에 힘입어 간세포암종(hepatocellular

carcinoma; HCC) 고발생 위험 집단에 대한 집중적인 추적 관찰을 통하여 HCC의 조기진단이 가능하게 되면서 작은 크기의 HCC(소-HCC) 절제예가 증가하고 병리학적 검색의 기회가 증대되기 시작하였으며 영상 진단과 병리학적 진단에 새로운 국면을 맞게 되었다. 즉 과거에는 쉽게 발견되지 않던 작은 크기의 양성 종양 또는 종양성 병변이 자주 검색됨으로서 소-HCC가 반드시 조기 HCC이지는 않지만 진행성 HCC에 비하여 보다 조기 병변일 것이라는 가정은 수긍이 되고 있을 뿐만 아니라¹⁾ 기왕의 부검증례를 통하여 설정된 진단 기준이나 임상적 의의에 차이가 있을 것으로 지적되고 있다²⁾. 또한 우리나라처럼 원발성 간암종의 발생이 높은 지역에서는 소-HCC의 성장 양상이 진행성 HCC(대-HCC)와 같은 것인지, 변한다면 어떤 특성을 지니게 되는지를 파악함으로써 HCC의 성장양식을 해석하고 정확한 영상 진단이나 병리학적 진단에 크게 도움을 줄 것으로 예상된다. 저자들은 의과적으로 절제된 HCC중 39예의 소-HCC들의 병리학적 특성을 대-HCC와 비교 검토하였다.

재료 및 방법

1. 연구재료

1980년 1월부터 1990년 12월까지 11년 동안 서울대학교병원에서 의과적으로 절제된 HCC중에서 충분한 병리학적 검색이 가능하였던 238예를 그 크기에 따라 구분하고, 각각의 육안적 및 조직학적 소견을 조사하였다. 병합형 암종은 본 검색에서 제외하였다. HCC의 크기에 의한 구분은 일본 간암연구회 등^{2,3)}에서 채택하고 있는 종양 최장 직경 3 cm를 기준으로 하였으며, 3 cm 또는 이 보다 작은 종양을 소-HCC로, 그 이상인 큰 종양을 대-HCC로 구분하였다. 환자의 임상적 검사소견은 병록지 검토를 통해서 얻었다.

2. 육안적 및 현미경적 검색

모든 환자의 간 절제 조직은 수술 즉시 10% 중성 포르마린 용액에 고정한 후 본교실의 간암검색 프로토콜에 따라 5 mm 간격으로 연속 절면을 내어 단면상에서 육안적 유형을 분류하고 피막형성 여부를 일차 판정하였다. 육안 관찰후, 가장 대표적인 한개의 절단면을 골라서 복사한 후 조직구축학적 방법에 따라 절

취하고 통상적인 조직 처리과정을 거쳐 파라핀에 포매하였다. 초기 증례(1980~1986)중 일부(47예)에서는 당시 사용한 육안적 분류 기준이 달랐기 때문에 기왕에 촬영된 환동 슬라이드와 조직표본을 검토하여 육안 유형을 재구성한 후 분류하였다. 소-HCC로 확인된 증례에 대해서는 별도로 5편 이상의 종양부 조직편을 추가로 채취하였다. 각 절편은 5 μ m 두께로 박절한 후 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였으며 필요에 따라 Masson's trichrome, reticulin 및 B형 간염 바이러스 표면항원(HBsAg)에 대한 면역조직화학적 검사(또는 일부 orcein 염색)를 추가하였다. 판독후 각 증례별로 조직학적 특성을 도식화하였다.

3. 육안적 분류

육안적 소견에 따른 유형 분류는 Eggel의 분류⁴⁾를 기본으로 하되 일본 간암연구회(Japanese Liver Cancer Study Group)가 소형 HCC의 분류를 위하여 발전시킨 육안분류¹⁾를 준용하였다. 즉 결절형(nodular type), 괴상형(massive type), 미만형(diffuse type)으로 대별하였고, 결절형은 다시 단결절형(single nodular type), 단결절-주위 파급형(single nodular type with perinodular extension), 다결절 분산형(multinodular, discrete type), 다결절 융합형(multinodular, confluent type)으로 세분하였다.

4. 조직학적 분류

HCC의 조직학적 성장유형은 세계보건기구⁵⁾가 제안한 아래의 조직학적 유형분류³⁾를 기본으로 하고, Peters⁶⁾ 및 Craig 등⁷⁾의 분류로 보완하였다. 즉 주형(trabecular type), 선방/위선형(acinar/pseudoglandular type), 충실/고형형(compact/solid type), 경결형(scirrhous type), 특수형-혈관확장형(pe-lioid type), 유두형(papillary type), 층판섬유형(fibrolamellar type)으로 나누었다.

또 HCC를 구성하는 종양세포의 모양에 따라 아래의 4개 세포군, 즉 전형적 세포군(classical cell group), 거대세포/부정세포군(giant/pleomorphic cell group), 투명세포군(clear cell group), 방추세포군(spindle cell group)으로 나누었다⁴⁾.

세포 분화도의 등급은 Edmondson과 Steiner⁸⁾의

기준을 기본으로 정상 간세포에 닮은 정도에 따라 I, II, III, IV 등급으로 나누었으나 혼합형이 많기 때문에 고분화(I, I+II), 중분화(II, II+III) 및 저분화(III, III+IV, IV)로 재조정하였다.

이상의 조직학적 성장 유형, 세포군 및 분화도가 서로 다른 부분이 혼재해 있을 경우에는 50% 이상을 차지하는 유형, 세포군 및 분화도로 분류하였고 그 미만인 때는 혼합형(군)으로 구분하되 두개의 주 성분별로 세분하였다.

5. 피막 및 격벽형성

피막 형성은 비교적 두꺼운 섬유성 조직에 의해 종양 전부가 둘러싸인 경우로 판정하였고, 이런 경우 절면에서 종양 단면이 비종양성 실질면 보다 솟아 오르고 있어서 팽창형⁹⁾이라고 불리는 유형의 일부와 차이가 없는 것들이다. 격벽 형성은 종양을 소결절들로 나누는 섬유성 조직이 존재할 때로 하였다^{1,9-13)}.

결 과

1. 일반적 소견

검색기간 동안에 외과적으로 절제된 HCC 중 3 cm 이하의 소-HCC는 39예(전 절제 HCC의 11.8%)였다. 이들 소형 HCC의 평균직경은 2.5 cm(범위: 1.1~3.0 cm)이었고 1 cm 이하 HCC는 하나도 없었다. 환자들의 평균 연령은 55.1세(범위: 34~68세)였고 남녀비는 5.5:1(33:6)이었다. 이에 반하여 대-HCC에

서는 그 크기가 3.5~23 cm에 이르렀으며 평균 연령은 56.5세였고 남녀비는 4.9:1이었다.

2. 육안적 유형

소-HCC의 육안 유형중에서는 단결절형이 가장 많았고(66%) 그외의 육안 유형들은 비교적 적은 비율을 차지하였으며 괴상형이나 미만형은 하나도 없었다(Table 1). 즉 소-HCC에서는 단결절형(Fig. 1a)이 66%를 차지하였으나 대-HCC로 되면서 20.8%로 감소하였고, 대신에 단결절-주위 파급형(Fig. 1b)은 15.4%에서 42.2%로 증가하였다. 또한 다결절 융합형(Fig. 1c)은 7.7%에서 2배로 늘어났고, 반대로 다결절 분산형(Fig. 1d)은 종양의 크기가 커지면서 10.3%에서 4.1%로 감소하였다. 괴상형은 소-HCC에서는 없었으나 대-HCC에서는 드물지 않아서 199예중 18.1%를 차지하였다.

3. 조직학적 성장양식

이들 소-HCC의 조직학적 유형은 반수 이상(53.9%)이 주형(대주형 및 소주형)이었고(Fig. 2), 그중에서도 대주형이 대부분을 차지하였다. 순수 선방(위선)형으로만 구성된 종례는 대, 소-HCC 양군 합쳐서 1예 뿐이었다(Fig. 3). 각 조직학적 성장 유형이 혼재해 있었던 혼합형의 종양들 역시 대주형과 나머지 유형이 서로 섞여 있는 경우가 대부분이었기 때문에 이들을 합치면 주형은 전체의 3/4(74.4%)을 점하였다. 종양의 크기가 작을 때는 충실형도 적지 않게(20.5%) 관찰

Table 1. Gross features of small and large hepatocellular carcinomas

Growth pattern	Small HCC (≤3 cm)		Large HCC (>3 cm)	
	No. of cases	%	No. of cases	%
Nodular				
1) Single nodular	26	66.0	41	20.8
2) Single nodular \bar{c} PE	6	15.4	84	42.6
3) Multinodular, discrete	4	10.3	8	4.1
4) Multinodular, confluent	3	7.7	28	14.2
Massive	0		36	18.3
Diffuse	0		0	
Total	39	10	197	100.0

PE: Perinodular extension

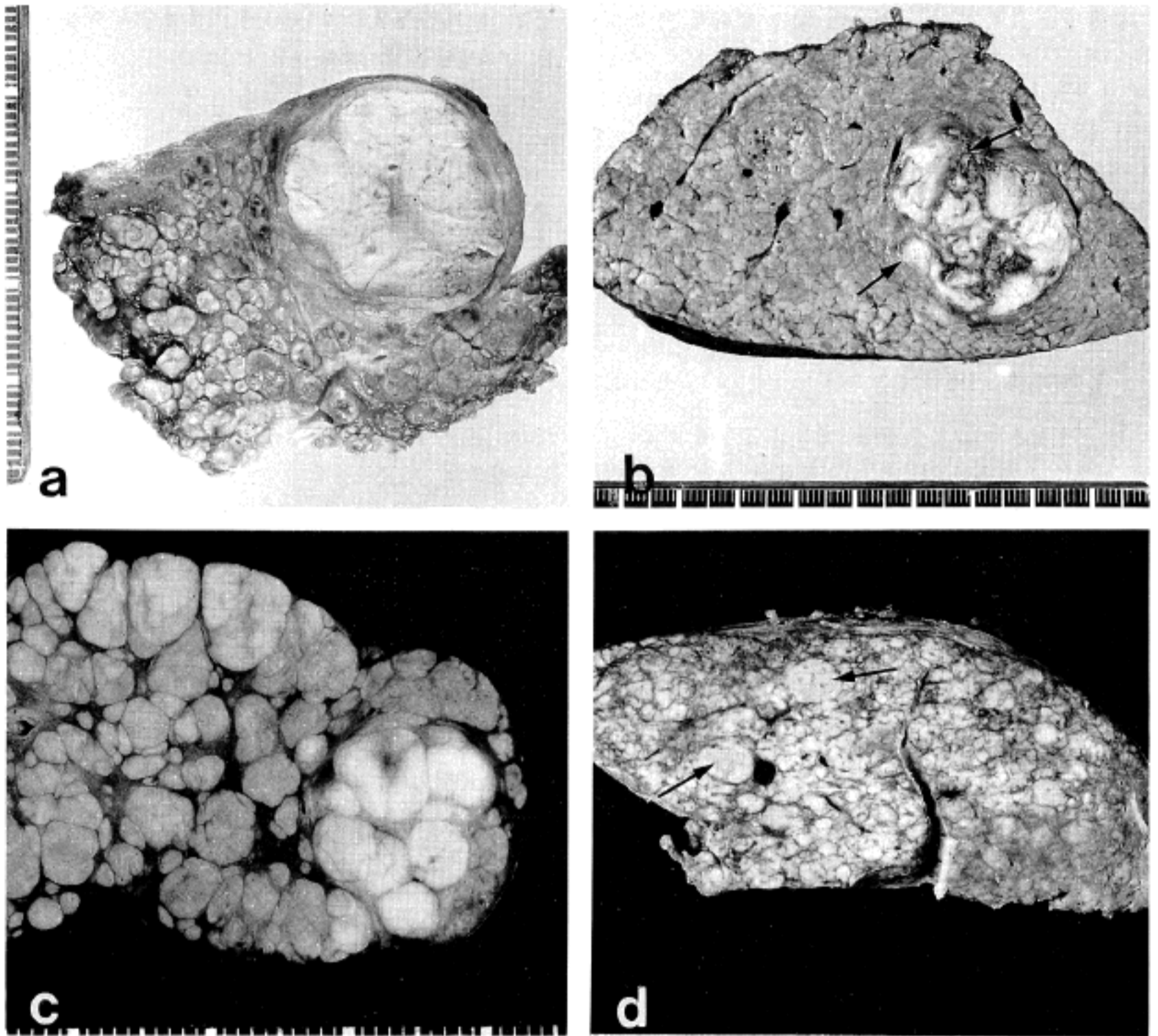


Fig. 1. Gross features of small hepatocellular carcinomas. a. Single nodular type. The tumor is well circumscribed and surrounded by a thick fibrous capsule(encapsulated variant). b. Single nodular type with perinodular extension. There are two satellite tumor nodules(arrows) beyond the capsular structures either by direct invasion or intravenous spread. About 40% of the main mass underwent hemorrhagic necrosis. c. Multinodular-confluent type. Similar size of tumor nodules conglomerate to form a mass in multilobular pattern. Internodular fibrous septation is clearly seen. The background hepatic parenchyma discloses the feature of macronodular cirrhosis. d. Multinodular-discrete type. Two small, isolated tumor nodules of similar size(arrows) are clearly seen in the cirrhotic parenchyma.

되었으나 대-HCC로 되면서 5.5%로 감소하였다. 종실형은 종양의 크기가 커지면서 감소하는 경향을 보였고, 경결형은 대-HCC에서만 관찰되었다. HCC의 크기가 커지면서 기타 군소 유형의 수가 약간씩 늘어났으나 그 수는 각 1~2에 불과하였다. 혼합형의 빈도

도 종양이 커지면서 20.5%에서 24.6%로 약간의 증가를 보일 뿐이었다(Table 2).

4. 종양세포의 특성

개개 종양세포의 특성을 조사해 보더라도 종양의 크

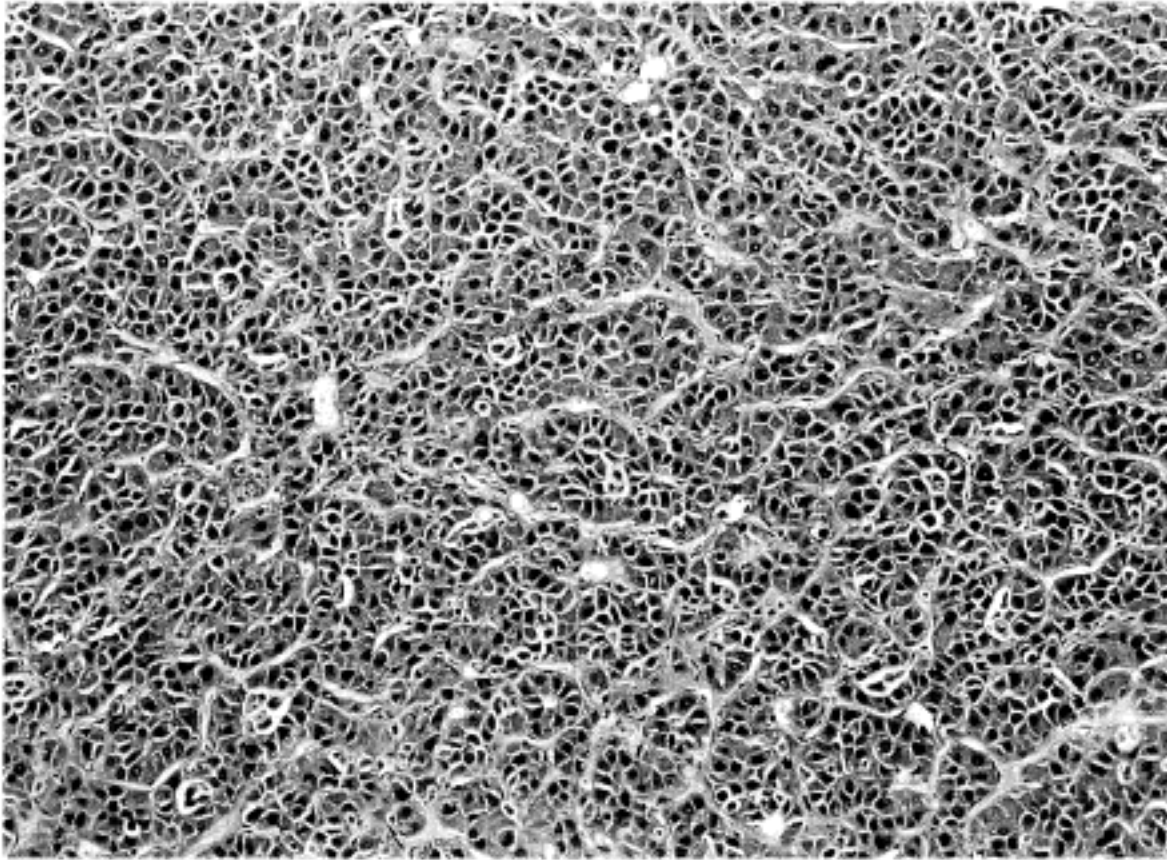


Fig. 2. Photomicrograph of small hepatocellular carcinoma, microtrabecular type. Small nests of tumor cells are separated by well-developed, sinusoid-like vascular stroma.

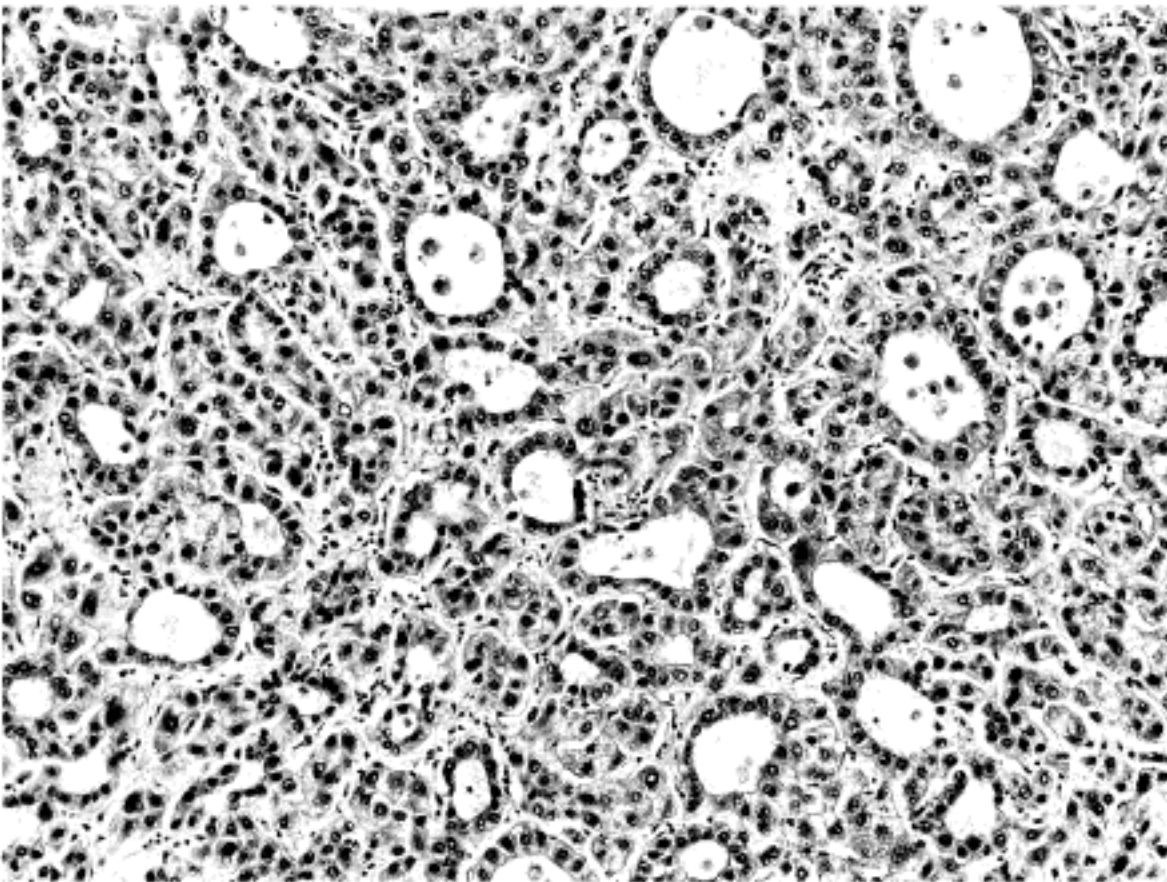


Fig. 3. Pseudoglandular (acinar) type. Many of tumor cells arrange in glandular configuration, but intervening neoplastic hepatocytes are in trabecular pattern.

기에 따른 큰 차이를 발견할 수 없었다. 즉 대부분의 소-HCC나 대-HCC를 구성하는 종양세포의 3/4 이상은 전형적인 간세포상을 보였다. 투명 세포군은 대-HCC로 되면서 다소의 숫적 감소를 보이는 반면, 거대세포군과 방추세포군이 조금씩 증가하였고 혼합군에서도 큰 차이를 발견할 수 없었다(Table 3).

5. 종양세포의 분화도

종양세포의 세포학적 분화도는 소-HCC일수록 고분화성(I-II형)으로서(Fig. 4) 전체의 38.5%를 차지하였고, 종양의 크기가 커질수록 중등도 및 저분화도군(Fig. 5)의 빈도가 높아졌으나 통계학적으로 유의한

Table 2. Relative incidence of histologic types in small and large hepatocellular carcinomas

Histologic type	Small HCC		Large HCC	
	No. of cases	%	No. of cases	%
Macrotrabecular	18	46.2	120	60.3
Microtrabecular	3	7.7	11	5.5
Acinar/pseudoglandular	0		1	0.5
Compact/solid	8	20.5	11	5.5
Scirrhou	0		2	10.1
Pelioid	0		1	5.5
Papillary	0		1	5.5
Fibrolamellar	0		0	
Mixed	8	20.5	49	24.6
Unclassified	2		3	
Total	39		199	

Table 3. Relative incidence of cytologic groups in small and large hepatocellular carcinomas

Cytologic group	Small HCC		Large HCC	
	No. of cases	%	No. of cases	%
Classical cell(C)	30	76.9	162	81.4
Clear cell(CL)	3	7.7	8	4.0
Pleomorphic cell(PL)	1	2.6	7	3.5
Spindle cell(SP)	0	0	2	1.0
Mixed	2	5.1	9	4.5
C+CL	2		5	
C+PL	·		2	
CL+PL	·		1	
PL+SP	·			
Unclassified	3		11	
Total	39		199	

정도의 차이를 보이지는 않았다(Table 4). 그러나 2 cm 미만의 소-HCC은 거의 고분화형이었다.

6. 피막 및 격벽형성

종양의 섬유성 피막 형성은 소-HCC의 64.1%에서 관찰되었는데 그 대부분이 단결절형이었다(Fig. 6). 대-HCC(40.2%)와 비교할 때, 종양의 크기가 커지면서 피막형성은 불완전해지며 숫적으로 감소되었다(Table 5). 종피내 격벽 형성은 소-HCC의 35.9%에

서 발견되었으나 대-HCC에서는 85.4%로 증가하고 있었다. 이들 섬유성 격벽은 소엽상의 작은 것으로부터 육안적인 분엽상에 이르기까지 다양한 크기의 종양 구획을 둘러싸고 있었으며, 그 두께도 얇은 중벽으로부터 두꺼운 격막에 이르기까지 다양하였다(Fig. 7). 후자의 경우는 단결절-주위 파급형에서 주로 관찰되었으며 종양의 피막외 성장에 따라 원래의 피막이 종양 내 격막으로 바뀌는 경우이었다(Fig. 8). 특히 소-HCC에서는 격벽으로 구분된 분엽마다 대개 서로 다

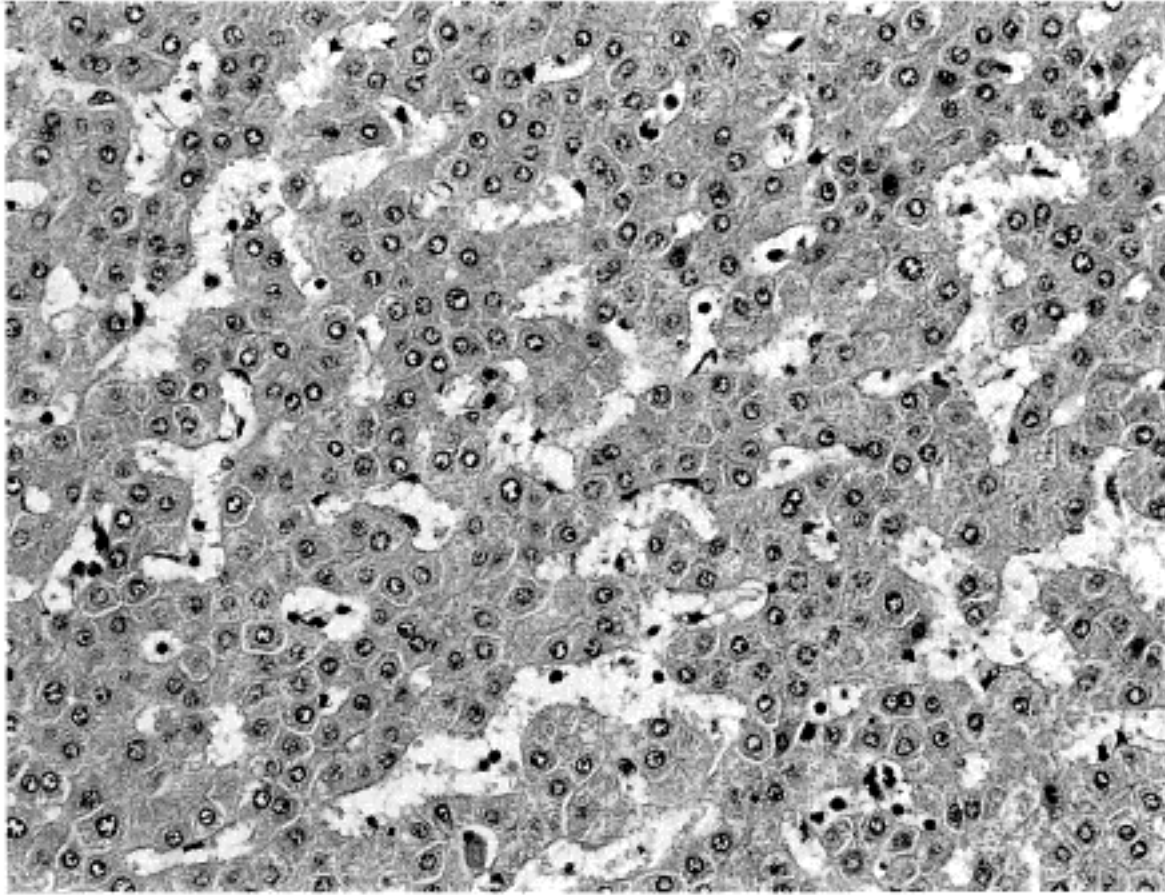


Fig. 4. Well differentiated hepatocellular carcinoma(Edmondson-Steiner grade I). Tumor cells are well differentiated and resemble normal hepatocytes, but the population density is much increased and trabecular pattern is prominent.

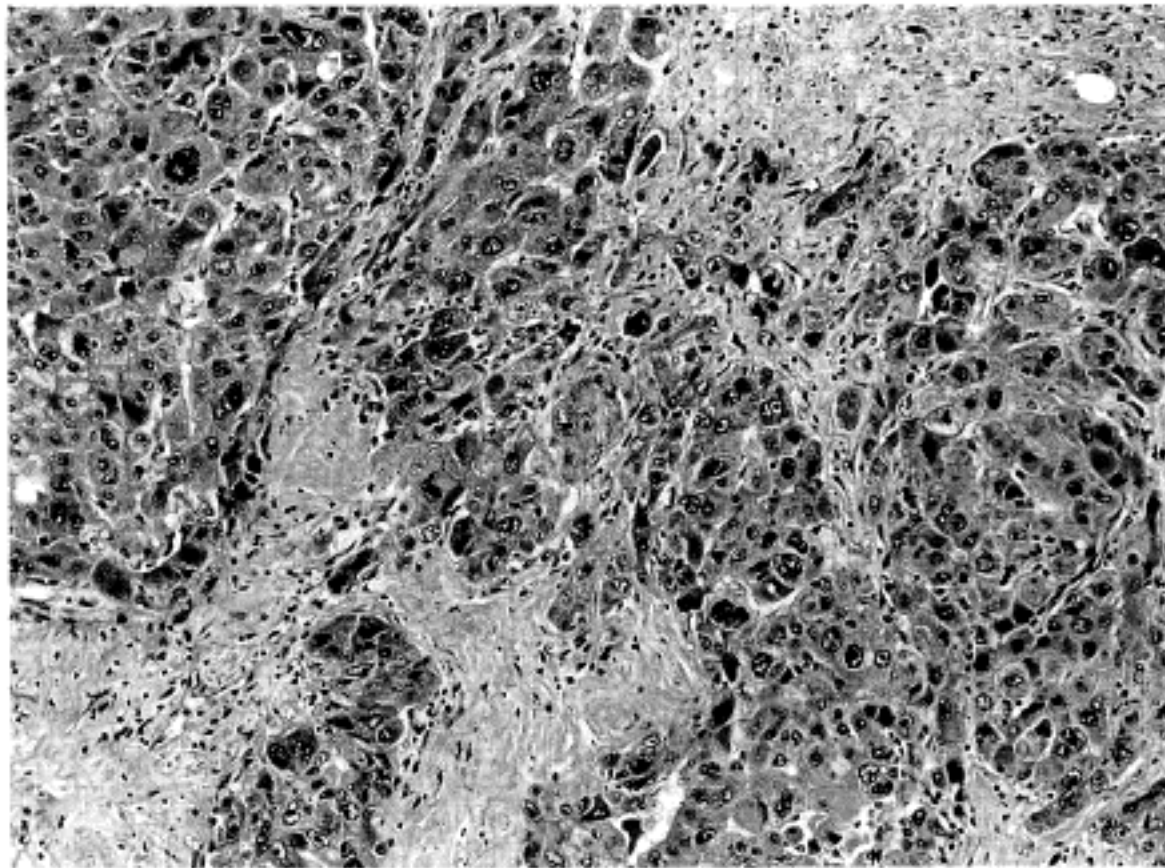


Fig. 5. Moderate to poorly differentiated hepatocellular carcinoma(Edmondson-Steiner grade III). Aside from tumor necrosis are cellular pleomorphism with nuclear atypia and increased mitotic figures.

른 조직형 내지 세포군 또는 세포 분화도를 보였다 (Fig. 9). 소-HCC의 최대 장경을 다시 2 cm 이하와 2~3 cm 군으로 세분하여 피막과 내부 격벽 형성 및 세포 분화도를 조사하면 Table 6과 같다.

7. 주위 간조직의 변화

비종양성 간실질의 경변성 변화는 소-HCC의 84.6%(33예)에서 관찰되었다. 이는 대-HCC에서의 42.2%와 비교할 때 간경변과의 동반율이 2배 가량 높았

Table 4. Relationship between cytologic grade and tumor size in small and large hepatocellular carcinomas

Cytologic grade	Small HCC		Large HCC	
	No. of cases	%	No. of cases	%
Low(I-II/IV)	15 (0+15)	38.5	52 (1+51)	26.1
High(III-IV/IV)	19 (12+7)	48.7	124 (91+33)	62.3
Unclassified	5		23	
Total	39		199	

() : No. of cases in each cytologic grade(Edmondson-Steiner grading).

Table 5. Encapsulation and internal septation in small and large hepatocellular carcinomas

	Small HCC (n=39)		Large HCC (n=199)	
	No. of cases	%	No. of cases	%
Encapsulation	25	64.1	80	40.2
Internal septation	14	35.9	170	85.4



Fig. 6. Scanning photomicrograph of a small hepatocellular carcinoma. Notice a thick collagenous capsule(C) between the tumor mass and adjacent cirrhotic parenchyma. A thin and slender septum divides the tumor into two compartments. The largest diameter of this tumor measures 1.2 cm.

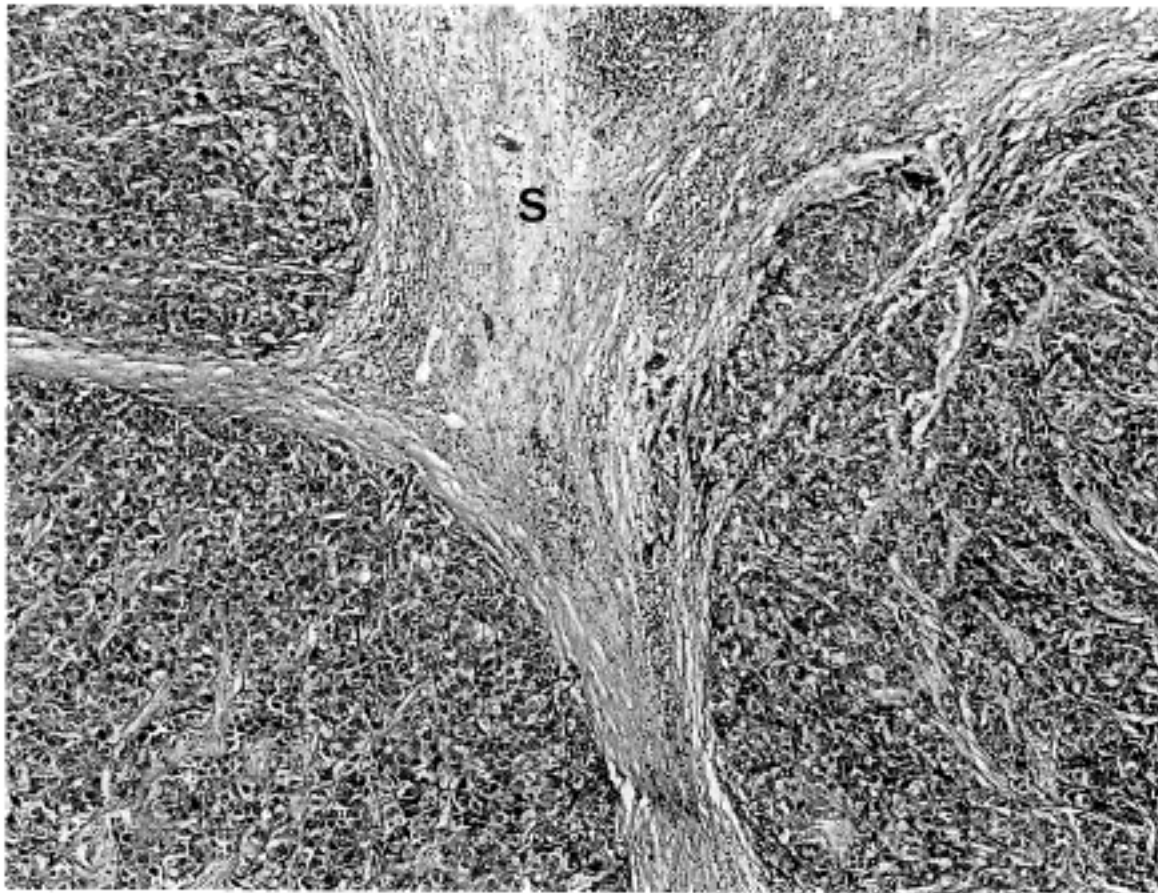


Fig. 7. Prominent thick and thin internal septation(S) accompanies mild small round cell infiltration.



Fig. 8. Focal capsular invasion in a single nodular type with perinodular extension. A trabecular type of hepatocellular carcinoma penetrates the capsular structure(C) to form another small nodule with new capsule formation(arrow). This suggests one of the mechanisms to transform from a single nodular type to a single nodular type with perinodular extension.

다. 반면 만성 활동성 또는 지속성 간염을 수반한 증례는 대-HCC에서는 약 10%를 차지하고 있었다. 16예에서는 절제된 비암부 조직양이 불충분하여 평가하기 곤란하였다(Table 7). 종양의 육안형태와 경변증수반율 간의 차이는 뚜렷하지 않았으나 다결절형에서

다소 높은 상관성을 보였다.

선종성 과증식(adenomatous hyperplasia; AH)은 간경변증을 동반한 증례에서만 8예(9병변)에서 관찰되었고 그 중 4병변은 이형-AH, 3예는 미소-HCC를 가지고 있었다.

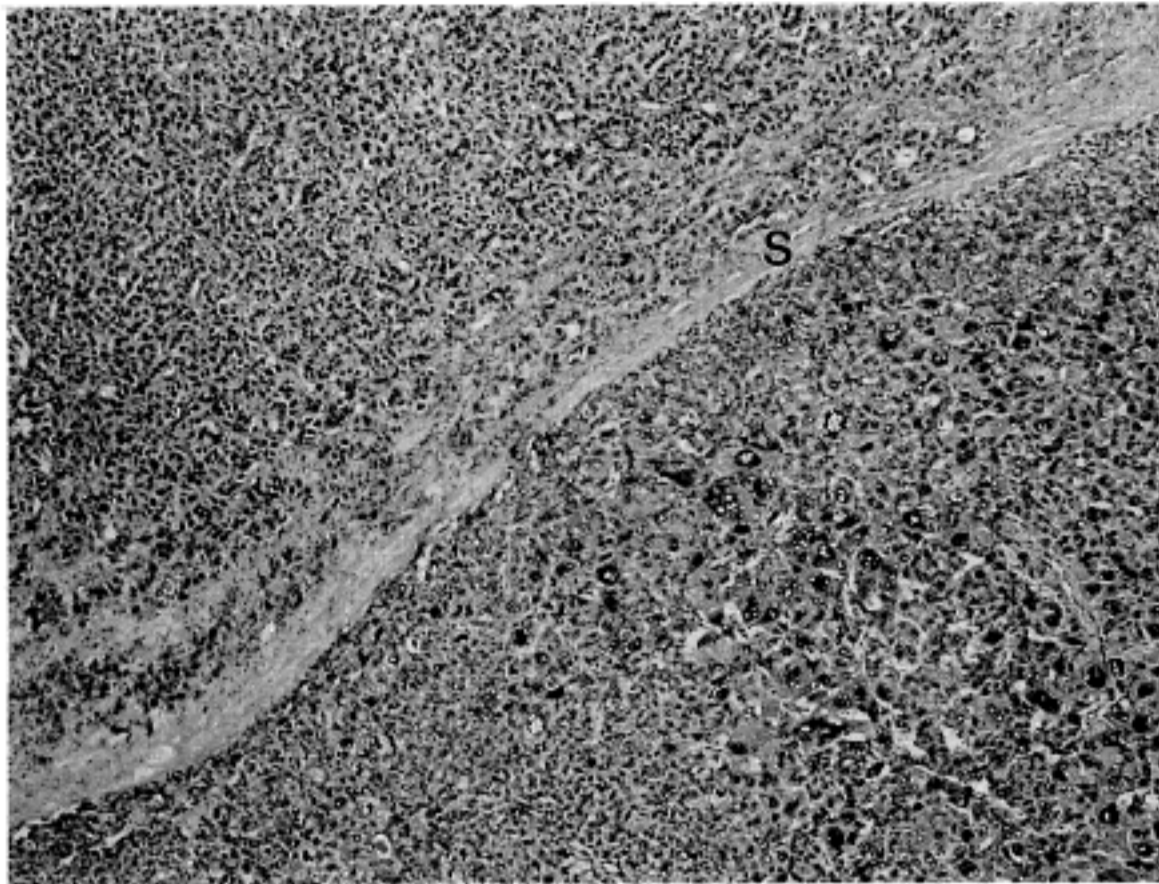


Fig. 9. A thin fibrous septum (S) intervenes two histologically different types and groups of hepatocellular carcinoma.

Table 6. Correlation of pathologic features with tumor size in small hepatocellular carcinomas

Pathologic feature	≤2 cm (n=16)		2.1~3 cm (n=23)	
	No. of cases	%	No. of cases	%
Encapsulation	9	56.3	16	69.6
Septation	4	25.0	10	43.5
Cytologic grade				
low(I-II/IV)	7	3.8	8	34.8
high(III-IV/IV)	7	43.8	12	52.2

Table 7. Changes of background liver parenchyma in small and large hepatocellular carcinomas

	Small HCC		Large HCC	
	No. of cases	%	No. of cases	%
Cirrhosis	33	84.6	84	42.2
Chronic active hepatitis	1		12	
Chronic persistent hepatitis	1		10	
Nonspecific reactive change	4		77	
Unclassified	0		16	
Total	39		199	

Table 8. Serum HBsAg positivity and alpha-feto-protein level in small and large hepatocellular carcinomas

Laboratory results	Small HCC	Large HCC
HBsAg(+)	26(66.6%)	152(76.4%)
AFP		
<100	19(48.7%)	69(34.7%)
>500	15(38.4%)	106(53.3%)

8. B형 간염 바이러스 표면항원 양성율

B형 간염 바이러스 표면항원(HBsAg)의 혈청내 양성율과 각종 지표와의 관계를 조사하였다. 소-HCC의 66.6%가 HBsAg 양성인데 비하여 대-HCC에서는 76.4%가 양성율을 보였다. 혈청내 HBsAg 양성율과 육안적 및 현미경적 소견 간에는 유의한 차이가 없었다. Alpha-fetoprotein(AFP)의 혈청 농도는 종양의 크기에 따른 통계적 차이를 보이지 않았으나 대-HCC의 53.3%가 500 ng/dl 이상이었다(Table 8).

고 찰

HCC의 육안적 분류는 제안자에 따라 많은 차이가 있다. 1901년 Eggel¹¹⁾에 의하여 제안된 분류는 1980년 초반까지 오랫동안 세계적으로 널리 사용된 가장 고전적인 분류이지만 종말기 부검자료를 바탕으로 한 분류이기 때문에 요즘처럼 영상진단법에 의한 소-HCC 증례수가 늘어나고 또 이들에 대한 외과적 절제가 가능해짐에 따라 그 타당성의 결함이 발견되기 시작하였다. 1984년 Okuda 등¹³⁾은 주위 간조직과의 관계를 중심으로 HCC의 성장양식에 따라 크게 두가지 즉 팽창형과 확산형으로 나누었고, 전자를 다시 유경변형, 위선종형, 경화형으로, 그리고 후자를 유경변형과 침윤형으로 세분하였으나 사용한 용어의 난해성 때문에 활용되지 못하고 있다. 한편, Nakashima 및 Kojiro¹²⁾는 침윤형, 팽창형, 혼합형, 미만형, 특수형으로 나누고, 팽창형과 혼합형을 다시 단결절형, 다결절형으로 나누었으나 분류상의 복잡성 때문에 널리 보급되지 못하고 있다. 더욱이 종양의 크기가 작을수록 이러한 분류가 특징적인 형태를 취하게 된다는 점에 주

목하여 일본 간암연구회가 새로운 분류를 제창하게 되었으며, 영상진단과 형태학적 분류를 보다 용이하게 하였다.

본 검색 결과에서 가장 눈에 띄는 차이는 소-HCC의 대부분이 단결절형(66%)에 속한데 비하여 대-HCC에서는 주변조직으로의 종양조직 파급상을 보이는 단결절-주위파급형이 반 이상을 차지하고 있다는 점이다. 이러한 육안적 특이성에 따른 빈도는 Kanai 등²⁾의 보고와 매우 유사하다. 즉 종양의 크기가 커지면서 단결절형이 감소하고 이들이 단결절-주위 파급형으로 바뀌거나, 아니면 주변 경변성 결절에 새로운 HCC가 생김으로써 다결절-융합형 또는 다결절-분산형이 증가하고 있음을 시사하고 있다. 한편 소-HCC에서는 괴상형이 없었으나 크기의 증가에 따라 18.1%로 증가하고 있음은 초기의 팽창형 성장이 침윤형으로 전환하는 근거가 될 수 있다.

본 검색 증례 중에서 육안형태 특히 영상진단과 관련하여 HCC의 성장양식을 시사하는데 도움을 주는 정보로서 두가지 특징 즉 섬유성 피막형성과 격벽형성을 조사하였다. 종양을 둘러싸는 피막은 대체로 두꺼운 섬유성 간염성 조직으로 구성되어 있었으며 소-HCC에서의 피막형성 빈도는 종양의 크기가 커짐에 따라 감소하나 종양조직내 중격화 즉 격벽형성이 증가하였다. 즉 완전피막 형성은 소-HCC에서 64.1%, 대-HCC에서 40.2%이었으나, 소-HCC중 2 cm 미만의 56%에 비해 2~3 cm 군에서는 69.6%로 증가하였다. 생검 및 초음파검사로 조사한 보고¹⁾에서도 2~3 cm 크기의 HCC의 75%에서 피막을 관찰하고 있다. 피막형성은 HCC의 팽창성 증식에 의한 비암종성 간조직의 섬유성분의 농축 및 응집이 그 주체를 이루고 있다. Torimura¹⁴⁾에 의하면 피막 형성 초기에는 팽창성 증식으로 장애를 입은 부위의 섬유모세포, Ito 세포 및 간세포가 제3형 교원질 합성에 관여하는 것으로 알려져 있다.

종괴내 격벽 형성의 기전에 대해서는 아래와 같은 네가지 기전이 가능하다^{1,12)} 즉 (1) 피막에 싸인 두개 이상의 서로 다른 종양들이 커지면서 하나의 결절로 융합되고 개개의 원 피막이 종양내 격벽으로 남게 되는 경우; (2) 서로 다른 조직상 즉 상이한 성장속도를 보이는 종양 구성성분 구획 사이에 섬유성 조직이 형성되어 격벽을 만드는 경우; (3) 종양이 결절 주위로

파급되면서 잔존하는 원래의 종양 피막이 격벽으로 바뀌는 경우 (4) 경동맥 색전술 후의 종양 피사부가 섬유화되면서 격벽을 만드는 경우 등이다. 그러나 이러한 기전도 이론적일 뿐, 실제로 단일 증례의 성장양상을 꾸준히 추적하여 그 추이를 가늠하는 고해상도의 영상진단 방법이 개발되어 있지 않는 한 확증하기는 매우 어렵고, 본 검사를 통해서도 이상의 네가지 가능성을 추정할 수 있는 형태학적 근거를 도출해 내는데 불과하였다. 그럼에도 불구하고 1 cm 전후의 HCC 단계에서 격벽이 관찰된다는 사실은 종양이 비교적 초기부터 서로 다른 아-클론(subclone)으로 구성되고 있음을 시사해 주고 있다. 즉 소-HCC에서 피막 형성이나 종양내 격벽 형성이 높은 이유로는 이들이 성장하면서 고분화성이거나 완만한 성장을 보이는 구획과 저분화성이거나 빠른 성장을 보이는 구획간, 환연하면 서로 다른 아-클론들의 성장속도의 차이에 의한 압박이 HCC내 격벽형성을 촉진할 것으로 추정된다. 특히 초음파나 전산화 단층촬영 또는 자기공명 영상법의 해상력이 높아지면서 이러한 피막/격벽을 분명히 증명할 수 있다면¹⁵⁾ 간세포 선종이나 선종성 과증식 등과의 감별을 위한 소-HCC 진단의 기준으로서의 의의를 찾을 수 있을 뿐 아니라 수술범위를 결정하는데도 도움을 줄 수 있을 것이다. 경동맥 색전술 후 HCC의 피사부가 섬유화되면서 격벽을 형성할 가능성도 검토할 수 있을 것이나, 본 연구증례에서는 색전술 1개월 내외에서 절제되었기 때문에 이를 검정하기 곤란하였다. 또한 피막 형성은 그 예후가 다른 형에 비하여 매우 양호하기 때문에 Okuda 등¹³⁾은 단결절형 중에서도 피막형을 별도로 분류하고 있다.

HCC의 조직상은 크기에 관계없이 주형이 53.0~65.8%를 차지하고 있었고, 소포형이 주된 성장양식을 취한 증례는 거의 없었다. 흥미로운 것은 소-HCC의 20.5%를 차지하였던 충실형이 대-HCC에서는 5.5%로 감소하면서 경결형, 혈관확장형, 유두형 등도 조금씩 늘어갔으나 대부분은 주형으로 바뀌어가고 있는 점이다. 즉 초기 HCC의 일부는 충실형으로 시작하여 hypoechocicity를 보이지만¹⁵⁾ 점차 커지면서 주형으로 변하여 전형적인 고맥관성(hypervascularity)의 속성을 지니게 되고, 따라서 영상진단의 경우 소-HCC의 특수성을 감안할 필요성을 제기하고 있다.

종양세포의 형태는 종양의 크기와는 관련이 없었으

며 대개 전형적인 간세포군이었고 거대세포군이나 거대세포군의 영역이 조금씩 넓어져 갔으나 이는 경동맥 화학전색(transarterial chemoembolization)의 효과가 부분적으로 가미되었을 가능성을 배제하기 곤란하다¹⁶⁾.

다만 HCC의 크기가 작을수록 분화도가 좋으나^{11,12,17,18)} 본 연구증례 검토에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았던 것은 1 cm 전후의 작은 증례가 적었던 것과 유관하다고 생각된다. 그럼에도 불구하고 1.1 cm 크기인 소-HCC 증례의 분화도는 고분화성이었으나 순수 Edmondson-Steiner I등급은 1예도 없었다. 실제 Nakashima와 Kojiro¹²⁾는 간침생검법에 의하여 채취된 2 cm 이하의 HCC를 분석한 결과, 분화도 I군이 60%를 차지한다고 보고한 바 있다. 이러한 사실은 소위 초기 HCC에서는 비교적 고분화성으로 시작하나 성장과정중 다발성 아-클론이 생기면서 일부 성장속도가 빠른 아-클론으로 대체해 가는 것을 암시하고 있다.

또 소-HCC의 84.6%에서는 간경변증을 동반하였다. 이는 대-HCC와 비교할 때 간경변증과의 동반율이 2배 가량 높았으며 단결절형이나 단결절-주위 파급형이 경변성 간에서 더 잘 생긴다는 관찰³⁾을 뒷받침해 주고 있다. 그러나 본 연구자료가 외과적 절제재료이고 따라서 절제 가능성을 고려한 선택적 자료였음을 감안할 때 간경변증 수반빈도와 육안형태와의 관련에 대해서 확실적인 의의를 부여하기 어렵다. 종양의 크기가 크고 간경변증을 동반하는 경우 외과적 절제 가능성이 떨어지고, 실제로 본 기관 외과에서의 간암 절제율이 10%에 머물고 있는 것도 이를 뒷받침하고 있다⁹⁾. 그럼에도 불구하고 괴상형의 경우에 간경변증의 동반이 적은 것으로 보아, 종양의 증식 양상과 파급이 간경변증 수반 여부에 의하여 영향을 받고 있음을 시사하고 있다³⁾. 즉 경변증성 섬유화가 종양 증식 및 침윤성 파급을 저해하는 인자로 작용함으로써, 간경변증이 있는 간에서는 종양의 크기가 상대적으로 작을 가능성이 있다. 유사한 결과는 본 교실 강 등²⁰⁾에 의하여 시행된 간세포암종-수반 간경변증 연구에서도 밝혀진 바가 있다. 소-HCC의 5%에서 간경변증 이외에도 만성 활동성 간염이나 만성 지속성 간염의 소견을 주위 간실질에서 관찰할 수 있었으며 대-HCC의 8%와 큰 차이를 보이고 있지 않다. 간세포 이형증²⁰⁾과

육안형태나 종양의 크기간의 직접적인 관계는 없었다. 그러나 간세포 이형증의 생물학적 성상이 확실히 규명되지 않는 이상 HCC와의 관계에 대한 검토는 별도로 이루어져야 할 것이다.

B형 간염 바이러스(HBV)와 HCC간의 상관관계는 이미 여러가지 방법으로 밝혀져 있으며 혈청내 HBsAg 양성율은 발표자에 따라 다르다^{20,22)}. 본 연구에서 HCC의 크기에 따라 10%의 차이를 보였으나 통계적 의의가 없었고 또한 육안 및 현미경 소견에 따른 차이도 없었으며, 이는 부분적으로 소-HCC 증례 부족에 기인한 것으로 추정된다. 반면 HBV는 초기 HCC 발암과정에 관여할 뿐, 추후 질병과정에 추가적으로 작용하고 있지 않다는 가능성을 생각할 수 있다. 이외의 HCC의 병리학적 소견들(각종 붕괴 및 괴사 등)은 대-HCC와 비교해 볼 때 거의 비슷하였다. 일부 증례에서의 조직상의 관찰불능은 경동맥 색전술에 의한 종양조직의 응고괴사가 심한 경우들이었다.

본 검색례 중 8예에서는 HCC 이외에 별도의 결절 즉 9개의 AH^{7,23)}를 동반하고 있었고, 그중 7예는 이형 선종성 과증식성 결절(atypical adenomatous hyperplasia) 또는 미소 고분화성 HCC를 동반한 선종성 과증식성 결절²⁴⁻²⁶⁾로 구분되었다. 이들의 대부분은 별도의 HCC에 동반되어 절제된 경우이었으며, 따라서 HCC의 다결절-분산형이란 HCC의 간내 원격부 전이에 의하여 생기는 것이 아니고 제 2의 HCC가 AH를 바탕으로 하여 다원성으로 새로이 생길 수 있음을 뒷받침해 주고 있다. 본 연구에서 소-HCC에 비하여 대-HCC에서 다결절-융합형의 증례수가 늘어나고 있었던 것도 이러한 맥락에서 해석할 수 있을 것이다. 그러나 이들 AH-HCC간에 일정한 연쇄적 순서가 있다고 할 때에 이형-AH는 고분화형 소-HCC와의 감별을 요한다. 즉 고분화 HCC는 선종성 과증식에 비하여 ① 세포 크기가 작고, ② 단위 면적당 세포 밀도가 높으며, ③ 세포질의 염색성이 다소 염기성이고, ④ 핵의 이형상을 보이며, ⑤ 주상 증식상이 눈에 띄고, ⑥ 간혹 선방구조가 보이는 점 등이다^{1,21,25)}. 최근들어 이러한 AH 증례가 HCC로 오인되어 절제되는 경우가 증가하고 있는 점을 감안할 때 이들간의 감별은 병리의에게는 물론 영상진단시 감별진단으로서 매우 중요한 과제로 남게 된다.

결 론

직경이 3 cm 이하인 소-간세포암종 39예의 병리학적 특성을 조사하고 대-간세포암종과의 비교 검색을 통하여 간세포암종의 성장양식의 변화양상을 관찰하였다. 소-간세포암종의 육안 유형중 단결절형이 가장 흔하였으며 종양이 커지면서 단결절-주위 파급형 내지 침윤형(괴상형)으로 바뀌어 갔다. 섬유성 피막 형성과 종양내 격벽 형성은 대형 간세포암종에 비해 소형 간세포암종에서도 높은 빈도로 관찰 되었으며 특히 격벽 형성은 종양이 피막 밖으로 침윤해감에 따라 기존의 피막이 중격화되거나 다원성 성장구획간의 조직상의 차이와 이들간의 성장속도의 변화로 생기는 압박의 결과임을 시사하였다. 조직학적 성장양식은 크기에 관계 없이 주형이 가장 흔한 유형이었으나, 소-간세포암종의 20%를 차지하던 충실형이 대-간세포암종이 되면서 5%로 줄어드는 대신 주형으로 대체되어 갔다. 세포군 유형의 상대적 빈도 역시 두군 모두에서 전형적 간세포군이 대부분을 점하였다. 소-간세포암종에서 고분화세포군이 자주 관찰되는 반면, 대-간세포암종에 비해 괴상형이 적고 주변 간실질의 경변성 변화를 더 자주 동반하였으며, 경변성 변화가 간세포암종의 성장양식에 영향을 주고 있었다.

이상의 결과로 미루어 소-간세포암종은 그 크기의 증가에 따라 결절형으로부터 단결절-주위 파급형을 거쳐 또는 별도로 괴상형으로 진전되고, 괴상형성이 감소하는 대신 격벽 형성은 뚜렷해지며 성장양식에 따른 조직형은 주형을 중심으로 그대로 유지하되, 세포분화도는 점차 중 또는 저분화형으로 치환되는 특성을 시사해 주고 있다.

참 고 문 헌

- 1) Kojiro M. Pathology of small hepatocellular carcinoma. First series. In: Tanikawa K, Kojiro M, eds. Liver Biopsy and Imaging Features of Hepatocellular Carcinoma. Kokusai Publishing Co, Tokyo, 1988; 19-32(in Japanese).
- 2) Kanai T, Hirohashi S, Upton MP, et al. Pathology of small hepatocellular carcinoma - A proposal for a new gross classification. Cancer 1987; 60: 810-9.

- 3) Liver Cancer Study Group of Japan. *The General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer. Jpn J Surg* 1989; 19: 98-129.
- 4) Eggel H. *Ueber das primare Carcinom der Leber. Beitr Pathol Anat* 1901; 30: 506-604(in German).
- 5) Gibson JB, Sobin LH. *Histological Typing of Tumours of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. International Histological Classification of Tumours. World Health Organization, Geneva, 1978; 13-30.*
- 6) Peters RL. *Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Peters RL, eds. Hepatocellular Carcinoma. John Wiley & Sons, New York, 1976; 107-68.*
- 7) Craig JR, Peters RL, Edmondson HA. *Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts. Atlas of Tumor Pathology, Second series Fascicle 26. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1988; 123-222.*
- 8) Edmondson HA, Steiner PE. *Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer* 1954; 7: 462-503.
- 9) Nakashima T, Kojiro M, Kawano Y, et al. *Histologic growth pattern of hepatocellular carcinoma. Relationship to Orcein(hepatitis B surface antigen)-positive cells in cancer tissue. Hum Pathol* 1982; 13: 563-8.
- 10) Kojiro M, Nakashima T. *Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Ishak KG, eds. Neoplasms of the Liver. Springer-Verlag, Tokyo, 1987; 81-136.*
- 11) Yuki K, Hirohashi S, Sakamoto M, Kanai T, Shimosato Y. *Growth and spread of hepatocellular carcinoma. A review of 240 consecutive autopsy cases. Cancer* 1990; 66: 2174-9.
- 12) Nakashima T, Kojiro M. *Pathology of Hepatocellular Carcinoma. Springer-Verlag, Tokyo, 1987; 3-47.*
- 13) Okuda K, Peters RL, Simon IW. *Gross anatomic features of hepatocellular carcinoma from three disparate geographic areas: Proposal of new classification. Cancer* 1984; 54: 2165-73.
- 14) Torimura TS. 간세포암의 섬유성 피막형성에 관한 면역조직화학적 검토. *肝臟* 1988; 19(부록): 84-95 (日).
- 15) Choi BI, Kim CW, Han MC, et al. *Sonographic characteristics of small hepatocellular carcinoma. Gastrointest Radiol* 1989; 14: 255-61.
- 16) 김종재, 김용일. 경동맥전색에 의한 간세포암종의 세포 변화. *대한병리학회 추계학술 대회 초록집, 1988.*
- 17) Hey-chi H, Jin-chuan S, Yun-ho L, et al. *Prognostic histologic features of resected small hepatocellular carcinoma in Taiwan: A comparison with resected large HCC. Cancer* 1985; 56: 672-80.
- 18) Okuda K, Nakashima T, Obata H, et al. *Clinicopathological studies of minute hepatocellular carcinoma: Analysis of 20 cases, including 4 with hepatic resection. Gastroenterology* 1977; 73: 109-15.
- 19) 김수태, 노동영, 이홍주, 이상진. 원발성 간세포암 환자의 수술후 생존에 미치는 예후인자들에 대한 연구. *대한소화기병학회지* 1990; 22: 876-82.
- 20) 강경훈, 김용일. 간세포암종을 동반한 간경변증에 대한 형태계측학적 연구. *대한병리학회지* 1991; 25: 338-45.
- 21) Anthony PP, Vogel CH, Barker LF. *Liver cell dysplasia: a premalignant condition. J Clin Pathol* 1973; 26: 217-23.
- 22) Leushner I, Harms D, Schmidt RD. *The association of hepatocellular carcinoma in childhood with hepatitis B virus infection. Cancer* 1988; 62: 2363-9.
- 23) Edmondson HA. *Benign epithelial tumors and tumor-like lesions of the liver. In: Okuda K, Peters RL, eds. Hepatocellular Carcinoma. John Wiley & Sons, New York, 1976: 309-30.*
- 24) Sakamoto M, Hirohashi S, Tsuda H, et al. *Multicentric independent development carcinoma revealed by analysis of hepatitis B virus integration pattern. Am J Surg Pathol* 1989; 13: 1064-7.
- 25) Arakawa M, Kage M, Sugihara S, Nakashima T, Suenaga H, Okuda K. *Emergency of malignant lesions within an adenomatous hyperplastic nodules in a cirrhotic liver: Observation in five cases. Gastroenterology* 1986; 91: 198-208.
- 26) Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Terada M, Hasegawa H. *Clonal origin of atypical adenomatous hyperplasia of the liver and clonal identity with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology* 1988; 95: 1664-6.