

경화성 간암종의 특성

—면역조직화학적 연구—

연세대학교 의과대학 병리학교실

박 찬 일 · 박 영 년

Immunohistochemical Profile of Sclerosing Hepatic Carcinoma

Chanil Park, M.D. and Young Nyun Park, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University, College of Medicine

Sclerosing hepatic carcinoma (SHC) is composed of slender cords or small nests of tumor cells with peripheral palisading, and abundant intervening sclerosis. The tumor seems to have the histologic features of both hepatocellular carcinoma (HCC) and cholangiocarcinoma. To evaluate the phenotypic expression of SHC and to investigate its cellular origin, immunohistochemical studies on three cases of SHC were performed. In all cases, the tumor cells showed positive staining for cytokeratins AE1, AE3 and 19, carcinoembryonic antigen (CEA) and epithelial membrane antigen (EMA). The expressions of cytokeratins AE1 and 19 were stronger in the palisading cells than the interior of the cords and nests. Conversely, CEA and EMA were expressed mainly in the inner portion. Alpha-fetoprotein was expressed in only one case, mainly in the palisading cells. In summary, SHC has the histological as well as the immunohistochemical profiles intermediate between HCC and cholangiocarcinoma, and the immunohistochemical profile suggests that SHC arises from primitive hepatoblast with a tendency of differentiation to the bile duct epithelium. (**Korean J Pathol 1994; 28: 636~642**)

Key Words: Sclerosing hepatic carcinoma, Hepatocellular carcinoma, Cholangiolocellular carcinoma, Cytokeratin, Alpha-fetoprotein, Carcinoembryonic antigen

서 론

경화성 간암종(sclerosing hepatic carcinoma)은 성인에서 발생하는 간암종의 한 드문 형태로서 혈관종을 제외한 원발성 간종양의 약 3%를 차지한다. 경화성 간암종의 남녀 발생빈도는 비슷하나 평균 발생연령은 62.7세로 간세포암종의 평균 발생연령보다 약 7세 더 높고, 고칼슘혈증이 동반되는 경우가 많으며 B형 간염 및 간경변증과는 관계가 적다고 알려져 있다¹⁾. 병리조직학적으로 간세포 또는 담관상피세포를 담겨

나, 혹은 그 중간 형태의 모습을 띤 종양 세포들이 작은 세포소나 코드모양으로 배열하고 불완전한 관을 형성하기도 하며 종양세포들 주위의 치밀한 섬유화가 특징이다¹⁾. 또한 경화성 간암종에서는 담관상피세포의 특징을 보이는 세포들로 구성된 부분에서도 통상의 담관상피암종에서 관찰되는 점액의 분비나 키가 큰 원주상피세포는 관찰되지 않으므로 간세포암종과 담관상피암종의 혼합형과는 감별된다²⁾. 경화성 간암종은 병리조직학적 소견상 간세포암종과 담관상피암종의 중간 형태의 특징을 보인다고 알려져 있으나, 이 종양을 구성하는 세포의 기원에 대해서는 확실히 밝혀진 바가 없다. 간세포와 간내 담관상피세포는 그 발생학적 기원이 같으나 면역조직화학적으로 서로 다른 특성을 나타내며 특히 cytokeratin 아형의 발현 양상에 관한 차이는 잘 알려져 있다^{3~11)}. 따라서 저자들은 경화성

접 수: 1993년 12월 20일, 게재승인: 1994년 1월 18일
주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134, 우편번호 120-752
연세대학교 의과대학 병리학교실, 박찬일

간암종의 세포 기원 및 특성을 알아보려고 간세포암종 및 담관상피암종의 기원 세포에서 발현될 수 있는 세포 표지자에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하여 그 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

연구재료는 1987년 1월부터 1993년 12월까지 연세대학교 의과대학 병리학교실에 의뢰된 간암종 중 경화성 간암종으로 진단된 3예를 대상으로 하였다.

경화성 간암종의 임상적인 소견과 육안적인 소견에 대한 기록을 검토하였다. 보관된 슬라이드로 병리조직학적 재검색을 하고, 종양세포 표지자 검사를 위하여 파라핀 블록으로부터 4 μ m 두께의 연속 절편을 만들어 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 일차 항체로서 cytokeratin AE1과 cytokeratin AE3(BioGenex Laboratories, San Ramon, CA, USA) 및 cytokeratin 19번, alpha-fetoprotein(AFP), carcinoembryonic antigen(CEA), epithelial membrane antigen(EMA), alpha-1-antichymotrypsin(AACT)(Dako Co., Santa Babara, CA, USA)에 대한 항체를 사용하였으며, 면역조직화학적 염색은 LSAB kit(Dako Co., Santa Babara, CA, USA)를 이용하였고 3-amino-9-ethylcarbazole(Biomedica Co., Foster, CA, USA)로 발색하였다.

Cytokeratin AE1(MW 56.5, 50, 50', 48, 40 kd)은 acidic low molecular weight keratin polypeptides로서 Moll No. 10, 14, 15, 16 및 19를 표지하는 다클론 항체이며, cytokeratin AE3(MW 65~67, 64, 59, 58, 56, 54 kd)는 basic high molecular weight polypeptides로서 Moll No 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8을 표지하는 다클론 항체이다.

결 과

1. 임상소견

검사 대상 3예중 2예가 남자, 1예가 여자였으며, 평균 연령은 59.3세였다. 환자의 칼슘치는 8.3~8.8 μ g/dl로 모두 정상 범위에 속하였으며, 고칼슘혈증을 보인 예는 없었다. 혈청 AFP는 3예중 1예에서 3,200

ng/dl로 증가되었고, 3명중 2명에서 혈청 HBsAg가 양성이었다(Table 1).

2. 육안 및 조직학적 소견

육안적으로 3예의 경화성 간암종은 모두 장경 7~10 cm의 비교적 큰 종괴를 형성하였으며 육안 소견상 다음과 같은 공통점을 보였다. 종괴는 황회색의 고형성으로 비교적 단단하였고 종괴의 변연부는 불규칙한 파급형(spreading type)의 성장양식을 취하였으며 피막 형성이 없었다. 종괴 주위 간조직은 비교적 정상적인 육안소견을 보였으며 간경변증과 같은 결절 형성도 없었다(Fig. 1).

조직학적으로 종양세포들은 간세포암종의 암세포들보다 다소 작았으며 다음과 같은 3종류의 세포로 구성되어 있었다. ① 호산성의 풍부한 세포질과 크고 둥근 핵, 그리고 뚜렷한 핵소체를 가진 세포, 즉 간세포를 닮은 세포, ② 핵이 비교적 작고 핵소체도 뚜렷하지 않은 입방형의 세포 즉 담관상피세포를 닮은 세포, ③ 간세포와 담관 상피세포의 중간형태로 보이는 세포. 이러한 세포들은 2~3층의 코드 또는 불완전한 관상 배열을 하거나 세포소를 이루고 있으며, 그 주변은 치

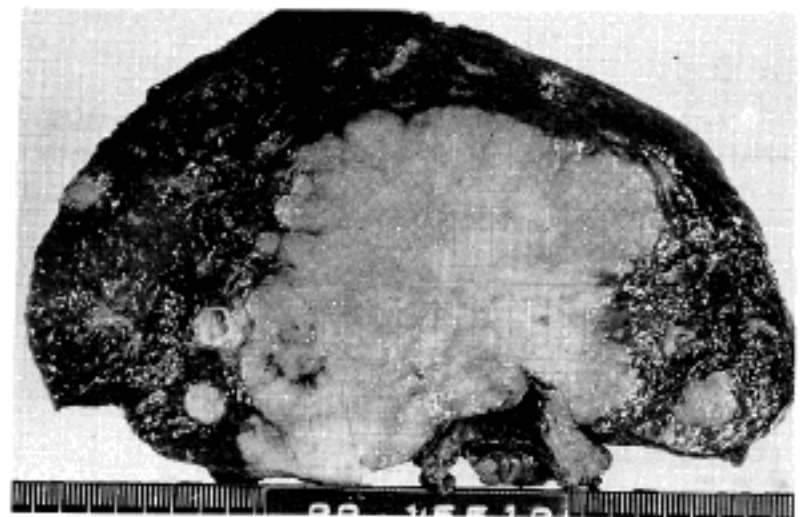


Fig. 1. Gross finding of sclerosing hepatic carcinoma. The cut section shows a well defined, whitish brown, fibrotic mass of a spreading growth pattern with several satellite small nodules. The surrounding liver reveals a relatively normal appearance without cirrhotic change.

Table 1. Clinical data of the patients with sclerosing hepatic carcinoma

| Case | Age/Sex | T. bil | Alk phos | AST/ALT | Ca | Phos | AFP | HBsAg |
|------|---------|---------|----------|-------------|-----------|-----------|------------|-------|
| 1 | 54/F | 0.7 mg% | 62IU/1 | 18/20IU/1 | 8.8 mg/dl | 3.3 mg/dl | 3200 ng/ml | + |
| 2 | 52/M | 0.5 mg% | 65IU/1 | 211/215IU/1 | 8.3 mg/dl | 3.0 mg/dl | - | + |
| 3 | 72/M | 0.5 mg% | ND | 30/31IU/1 | 8.5 mg/dl | 3.5 mg/dl | - | - |

T. bil: Total bilirubin, Alk phos: alkaline phosphatase Phos: Phosphorus, AFP: Alpha fetoprotein, ND: Not done

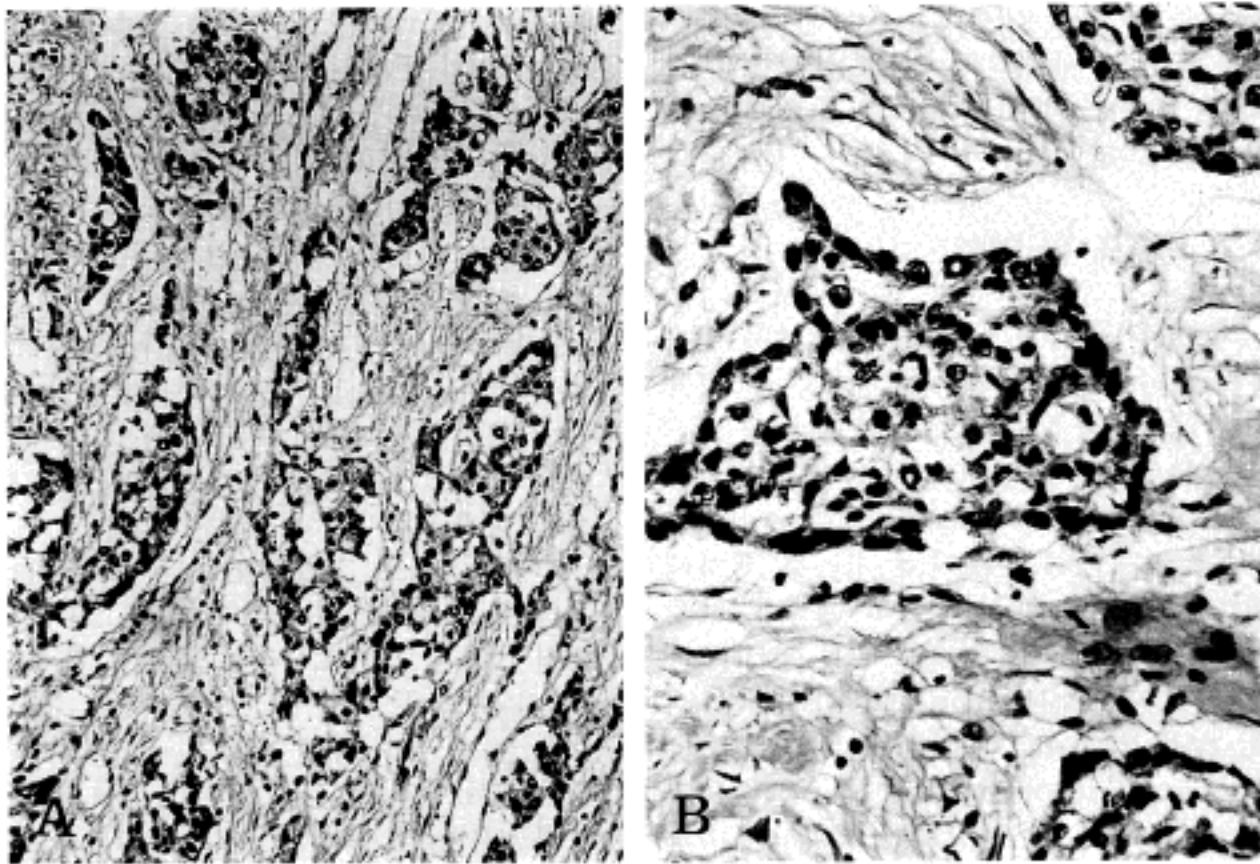


Fig. 2. Microscopic finding of sclerosing hepatic carcinoma (SHC). A: SHC showing slender cords of neoplastic cells and intense fibrosis. B: Neoplastic cells next to the fibrous stroma showing a palisading arrangement.

Table 2. Immunohistochemical findings of sclerosing hepatic carcinoma

| Case | CK AE1* | CK AE3 | CK No. 19* | AFP | CEA | EMA | AACT |
|------|---------|--------|------------|-----|-----|-----|------|
| 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 2 | + | + | + | - | + | + | + |
| 3 | + | + | + | - | + | + | + |

CK: Cytokeratin, AFP: Alpha-fetoprotein, CEA: Carcinoembryonic antigen, EMA: Epithelial membrane antigen, AACT: Alpha-1-antichymotrypsin

*: Stronger expression in the tumor cells of outer palisading arrangement next to the fibrous stroma than in those of inner portion of cords or nests.

밀한 섬유조직으로 차 있었다. 특히 섬유화가 심한 부위에서는 세포들의 코드가 더 가늘고 종양세포들도 압박에 의해 납작한 모습을 보였다. 종양세포들의 코드가 굵거나 세포소를 이루는 경우에는 가장자리에 위치한 한층의 세포들이 흔히 책상배열을 하고 있었다 (Fig. 2). 이러한 최외층의 세포들은 납작하게 눌리거나 오히려 키가 큰 입방형의 모습을 취하고 있었다. 원주형 세포나 점액분비세포는 발견할 수 없었다.

3. 면역조직화학적 소견

경화성 간암종 3예에서 시행한 면역조직화학적 세포표지자 검사결과는 Table 2와 같다.

모든 예들이 cytokeratin AE1, cytokeratin AE3 및 cytokeratin 19에 대하여 공통적인 반응을

보였다. Cytokeratin AE1에는 종괴 주변 간조직의 담관상피세포가 강한 양성반응을 보인 반면 간세포는 음성 반응을 보였으며, 종양 세포들은 담관상피세포와 같은 정도의 강양성을 보였다. Cytokeratin 19는 종양세포와 종괴 주변 간조직의 담관상피세포에서 강양성으로 발현하였으며, 주변 간조직의 간세포에서는 발현되지 않아 cytokeratin AE1에 대한 면역조직화학적 염색결과와 유사하였다. Cytokeratin AE1과 19는 종양세포들 중 세포소 내부에 위치하는 세포들에 비하여 책상배열을 하는 외층의 세포들에서 다소 더 강하게 발현되었으며 종례 3에서는 이러한 차이가 현격하였다. Cytokeratin AE3에 대해서는 종양세포와 종괴주변의 간세포 및 담관 상피세포가 모두 양성반응을 보였으며, 종례 3에서는 책상배열을 하는 외층의

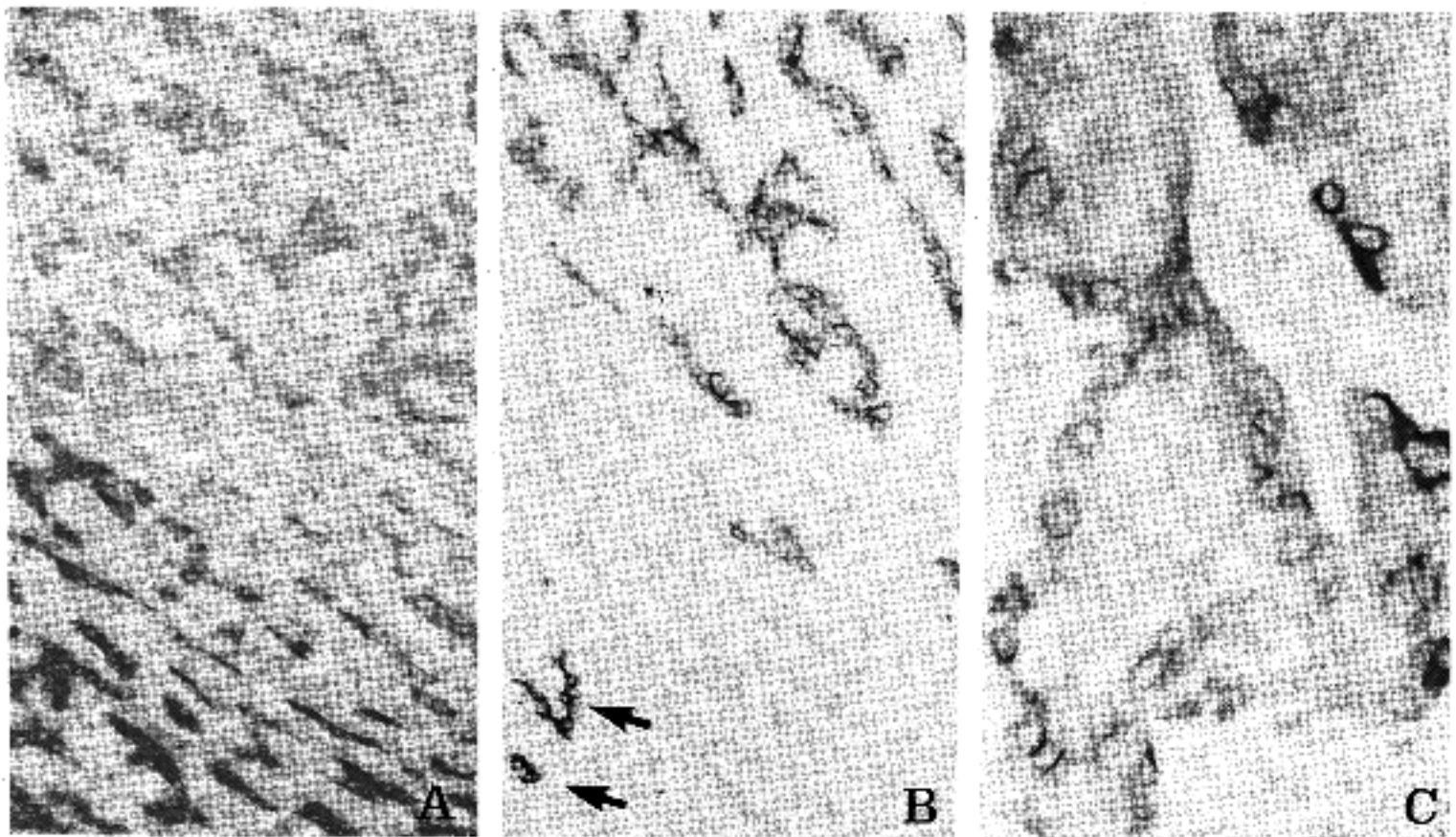


Fig. 3. Immunohistochemical stain of sclerosing hepatic carcinoma. A: Cytokeratin AE3 expression in SHC and non-neoplastic hepatocytes. B: Cytokeratin AE1 expression in SHC and bile ducts (arrow) in contrast to the hepatocytes of the surrounding liver. C: Cytokeratin No. 19 expression in tumor cells of the outer palisading arrangement stronger than the inner portion (LSAB).

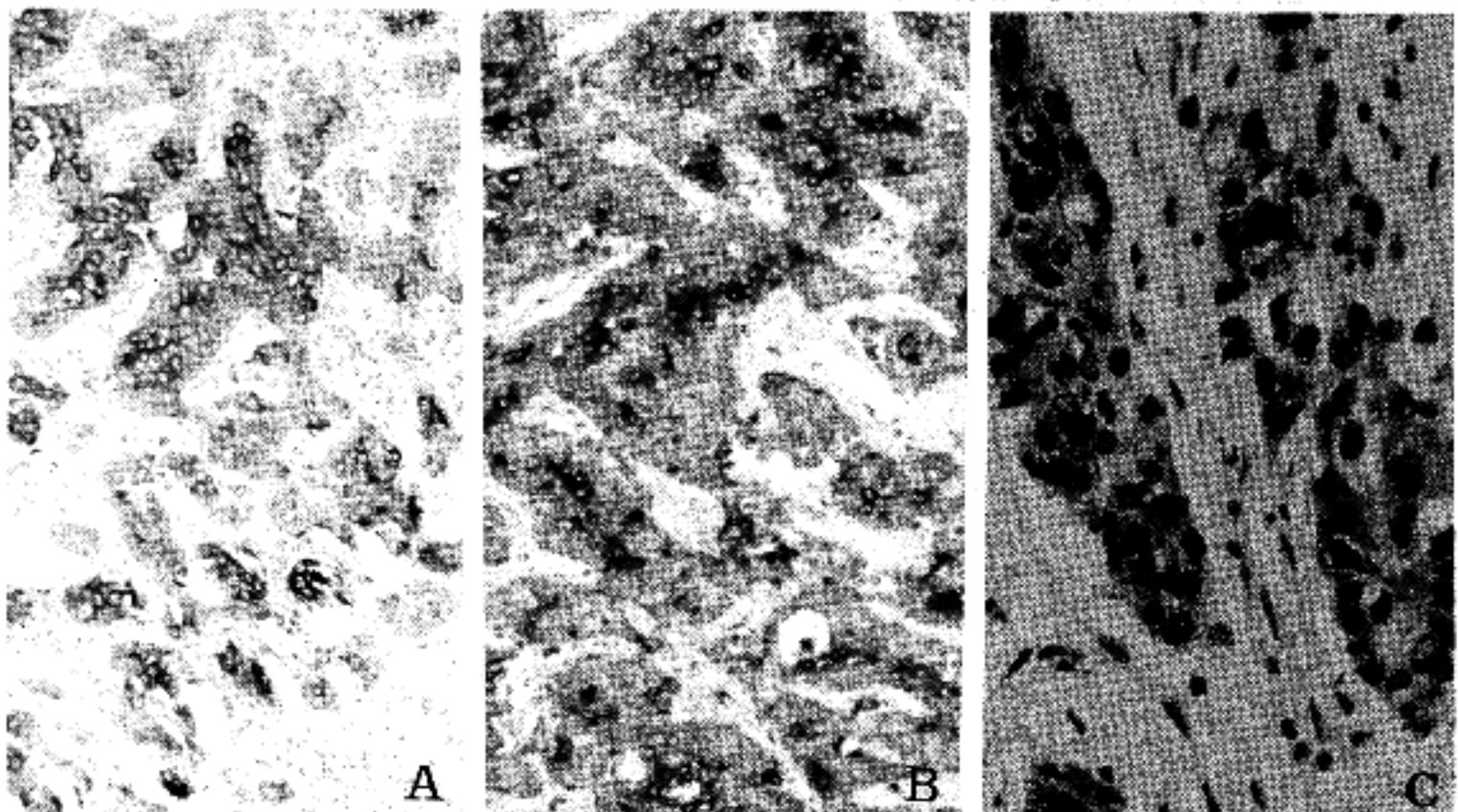


Fig. 4. Immunohistochemical stain for carcinoembryonic antigen (A) and epithelial membrane antigen (B) showing positive reaction mainly in the inner portion of cords or nests. For alpha-fetoprotein (C) tumor cells of the outer palisading arrangement show positive reaction (LSAB).

종양세포가 더 강한 반응을 보였다(Fig. 3).

CEA와 EMA는 경화성 간암종 3예 모두에서 강하게 발현하였으며 주로 세포소의 내부에 있는 종양세포들에서 양성 반응을 보였다(Fig. 4). 종괴 주위 간조직의 간세포에서는 CEA와 EMA가 모두 발현되지 않았으나, 일부 담관에서는 관내면을 따라 약한 양성 반응을 보였다.

AFP는 경화성 간암종 중 혈청 AFP가 증가하였던 종례 1에서만 발현하였으며, 주로 핵상배열을 하는 외층의 종양세포들에서 표지되었다(Fig. 4). 종괴주위의 간조직에서는 AFP가 표지되지 않았다.

AACT는 경화성 간암종 3예 모두에서 부분적으로 양성 반응을 보였으며, 종괴 주변의 간세포와 담관상피에도 모두 부분적으로 양성이었다.

고 찰

경화성 간암종은 간세포 또는 담관상피세포를 닮거나 그 중간 형태의 광학현미경적 모습을 띤 세포들로 구성되고 풍부한 섬유화를 동반하는 특징을 갖고 있다¹⁾. 그러나 경화성 간암종의 세포기원에 대해서는 확실히 알려진 것이 없다. 따라서 본 연구에서는 간세포암종과 담관상피세포암종에서 발현될 수 있는 세포 표지자에 대한 면역조직화학 염색을 시행하여 경화성 간암종의 면역조직화학적 특성 및 그 세포기원에 대하여 알아보려고 하였다.

Cytokeratin은 일종의 중간 사상체로서 Moll 등²⁾은 이차원 전기영동방법을 이용하여 cytokeratin을 19종류의 polypeptide로 세분하였으며, 인체의 모든 상피세포를 cytokeratin의 특성에 따라 분류하였다. 또한 cytokeratin은 크게 산성인 I형과 중성 도는 염기성인 II형으로 대별되는데, 보통 상피세포에서는 I형과 II형이 짝을 지어 표현된다³⁾. 정상 간세포는 Moll의 cytokeratin 8과 18을 발현하나, cytokeratin 7과 19를 발현하지 않으며, 간내 담관상피세포와 담낭상피세포는 cytokeratin 7, 8, 18 및 19를 갖는다고 알려져 있다⁵⁾. 따라서 cytokeratin 7과 19는 담관상피를 찾는 좋은 표지자이며 동결절편 조직뿐만 아니라 최근에는 파라핀 포매 조직에서도 면역조직화학염색으로 발현시킬 수 있다. 또한 다클론성 항체인 cytokeratin AE1과 cytokeratin AE3를 이용하여 면역조직화학염색을 시행하면 cytokeratin AE1은 담관상피세포에서만 표지되고, cytokeratin AE3는 간세포와 담관상피세포에서 모두 표지된다.

종양세포들은 대체로 그 기원세포의 특징적인 중간 사상체를 간직하고 있다³⁻¹²⁾. Johnson 등¹³⁾은 32예의 간세포암종과 10예의 담관상피암종을 대상으로 cytokeratin AE1과 CAM 5.2(Moll No. 8, 18, 19)에 대한 면역조직화학적 염색을 시행한 결과 간세포암종 중 91%에서 CAM 5.2에 양성이고 1예를 제외한 모

든 예가 cytokeratin AE1에 음성반응을 보인 반면 담관상피암종의 경우에는 전 예가 cytokeratin AE1과 CAM 5.2에 양성인 것으로 보아 종양도 기원세포가 갖는 cytokeratin의 특성을 나타낸다고 보고하였다. 한편 Van Eyken 등¹⁴⁾은 간세포암종 34예의 cytokeratin 표현에 대한 연구에서 간세포암종의 분화가 나뉠수록 담관상피형의 cytokeratin인 7 또는 19가 표현된다고 보고하였다. 본 연구에서는 3예의 경화성 간암종 모두가 cytokeratin AE3에 양성반응을 보였으며, cytokeratin AE1과 19에는 종괴 주변의 담관상피와 같은 정도의 강양성 반응을 보여 경화성 간암종이 간세포형의 cytokeratin과 담관상피세포형의 cytokeratin을 모두 갖고 있음을 알 수 있다.

담관상피형 cytokeratin인 7과 19는 섬유성 격막에 연결한 간세포나 만성 담즙정체시 로제트형 배열을 하는 간포 1대(hepatic acinar zone 1)의 간세포에서도 관찰되며¹⁷⁾, 국소결절 증식(focal nodular hyperplasia)의 섬유성 격막에 연결한 간세포 또는 결절 내부의 간세포에서도 발현될 수 있다^{18,19)}. 이와같은 cytokeratin 아형의 발현은 간의 발생과정에서 보는 cytokeratin 발현과 유사하다. 즉 간 발생 초기 단계인 임신 4주 경에는 간세포의 모체인 간모세포가 CAM 5.2, cytokeratin AE1 및 cytokeratin 8, 18, 19를 발현하나 임신 10주경에는 cytokeratin 19가 소실되고, 임신 24주에서는 cytokeratin AE1도 발현되지 않는다. 소엽사이담관의 기원으로 생각되는 관판(ductal plate)은 임신 7~9주경에 문맥과 그 분지에 연결하여 나타나고 처음에는 cytokeratin 8과 18을 발현하다가 임신 12주경부터 관판의 재구성이 일어나 소엽사이 담관을 형성하며, 점차 cytokeratin의 다른 아형을 획득하여 임신 14주경에는 cytokeratin 19, 그리고 임신 20주경에는 cytokeratin 7 항원성을 획득한다⁶⁻¹¹⁾. 소위 간모세포종이라고 일컫는 종양 중 배아형은 cytokeratin 8, 18 및 19와 vimentin을 발현하나 좀더 분화된 태아형에서는 cytokeratin 8, 18이 발현하고 cytokeratin 19의 발현이 매우 미약한 것²⁰⁾도 같은 맥락으로 이해할 수 있다. 간모세포의 정체에 대해서는 아직 알려진 것이 없으나 실험동물에 여러가지 방법으로 손상을 줄 때 간세포재생 또는 담관상피증식에 선행하여 출현하는 난원형세포에 해당할 것으로 추정하고 있다^{15,16)}. 인체 HCC 종괴의 주변 간조직, 특히 재생성 간세포결절의 가장자리에서 가끔 쥐의 난원형세포를 닮은 세포들이 줄지어 나타나는 것을 볼 수 있다. 이 세포들은 cytokeratin 19와 AFP를 발현할 뿐 아니라 쥐의 난원형세포에 대한 항체와 반응한다²¹⁾. 이러한 사실로 보아 인체에도 쥐의 난원형세포에 해당하는 세포가 존재하며, 이 세포는 간세포와 담관상피세포로의 2중분화능력을 갖는 원시 간모세포일 것으로 여겨진다.

또한 섬유성 기질과 연결한 종양세포가 cytokeratin-

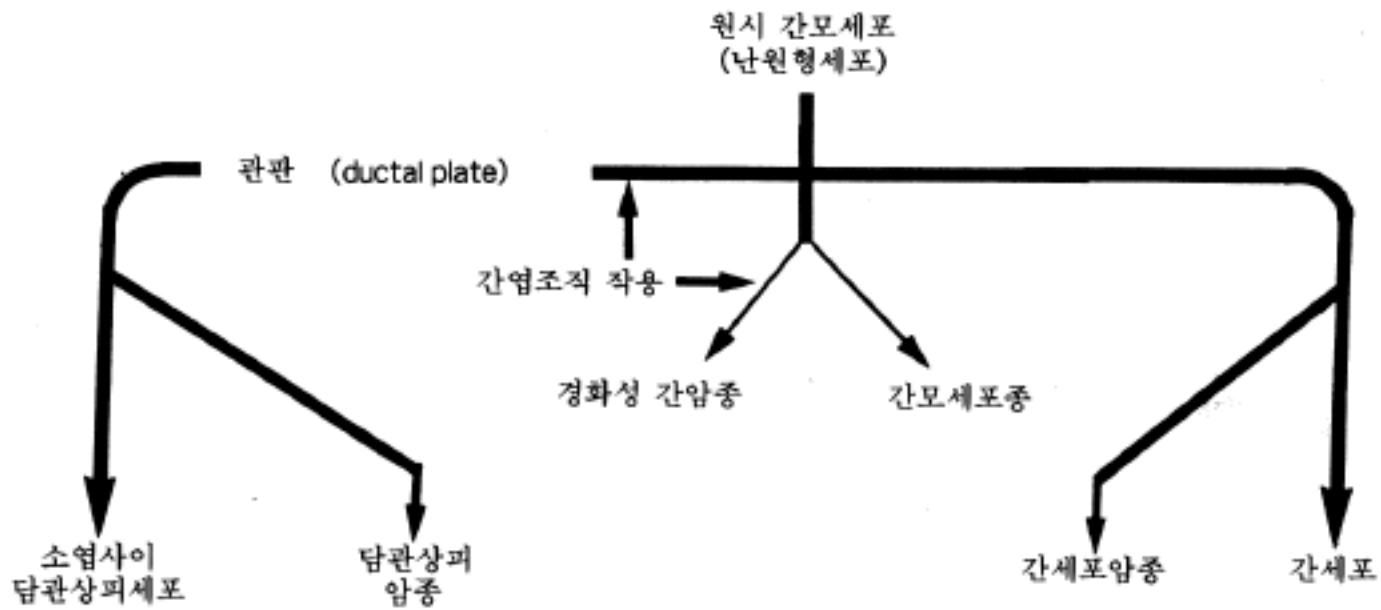


Fig. 5. 경화성 간암종의 추정 세포기원.

tin AE1과 19를 발현한 것은 경화성 간암종의 발생에 섬유조직 증식이 관여할 가능성을 시사한다. 알코올성 간질환과 같이 섬유화가 심하게 일어날 때 섬유조직과 간세포들이 만나는 부위에서 소담관의 증식이 자주 관찰되고, 국소결절성 증식에서도 결합조직과 연결한 간세포가 담관상피화생을 일으키며^{22,23)}, 간모세포종에서 간엽성 결합조직과 연결한 종양세포들이 담관상피의 표지자인 cytokeratin 7 및 19를 발현하는 것으로 보아²⁴⁾ 간엽조직의 증식이 관판을 유도한다고 볼 수 있다. 이러한 관판은 간모세포 즉 실험 동물의 난원형세포에 해당하는 원시세포에서 기원할 것으로 추정된다(Fig. 5).

AFP는 태아의 간세포에서 정상적으로 나타나는 종양-태아단백(oncofetal protein)으로서 간세포암종의 70~90%에서 발현되기 때문에²⁴⁾, 간세포 기원임을 뒷받침하는 좋은 표지자로 알려져 있다. CEA는 담관상피암종의 대부분에서 나타나는데 반하여 간세포암종에서는 소수에서만 발현하며, 발현하더라도 종양세포의 표면에 약하게 표지된다²⁵⁾. EMA는 거의 대부분의 담관상피암종에서 나타나지만 간세포암종에서는 소수에서만 부분적으로 약하게 나타나며, 종괴 주변의 간세포는 음성 반응을 보이거나 담관상피세포에서는 약한 양성 반응을 보인다고 알려져 있다²⁶⁾. 본 연구의 경화성 간암종에서 AFP이 발현된 것은 1예 뿐이었으나 CEA와 EMA는 3예 모두에서 강하게 발현하여 담관상피의 면역조직화학적 특성이 더 현저하였다. 또한 AFP는 주로 치밀한 섬유성 기질에 연결한 종양세포에서 염색되며, CEA와 EMA는 주로 코드 또는 세포소의 내부를 구성하는 종양세포에서 염색되는 것이 특징적이었다. AACT는 간세포암종의 특징적인 표지자라는 보고가²⁷⁾ 있는 반면 담낭의 선암종에서도 표지된다는 보고가 있는데²⁸⁾, 본 연구의 경화성 간암종에서는 모두 AACT가 발현하였고 종괴 주변의 간세포

와 담관상피세포에서도 부분적으로 발현하여 AACT는 간세포와 담관상피기원을 감별하는데 도움이 되지 않는 표지자로 생각되었다. 또한 경화성 간암종은 간엽성 섬유조직과 관련하여 발생할 가능성이 있으므로 이 방면에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

경화성 간암종의 세포기원 및 특성을 규명하기 위하여 조직학적 소견을 재검토하고 간세포암종 또는 담관상피암종에서 발현되는 세포표지자에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 경화성 간암종의 종양세포는 2~3층의 코드 또는 작은 세포소를 이루고 간세포암종과 담관상피암종의 세포학적 모습을 모두 갖고 있었다. 코드 또는 세포소의 최외층 세포들이 흔히 책상 배열을 하며 간엽성 결합조직의 풍부한 증식이 특징이었다. 경화성 간암종은 간세포암종의 표지자인 cytokeratin AE3 및 AFP와 담관상피암종의 표지자인 cytokeratin AE1, cytokeratin 19, CEA 및 EMA를 발현하였다. Cytokeratin AE1과 19는 간엽성 결합조직에 연결한 책상배열 세포들에서 더 강하게 발현하였으며 CEA와 EMA는 주로 코드나 세포소의 내부를 이루는 종양세포들에 발현하였다. 이러한 결과를 종합하면 경화성 간암종은 간세포암종과 담관상피암종의 공통적 모세포인 원시 간모세포에서 기원하며 담관상피세포로의 분화를 보이는 간암종이라고 생각된다.

참고문헌

- 1) Omata M, Peters RL, Tatter D. Sclerosis of hepatic carcinoma: relationship to hypercalcemia. *Liver* 1981; 1: 33-49.

- 2) Goodman ZD, Ishak KG, Langloss JM, Sesterhenn IA, Rabin L. *Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: A histological and immunohistochemical study. Cancer* 1985; 55: 124-35.
- 3) Moll R, Franke WW, Schiller DA, Geiger B, Krepler R. *The catalog of human cytokeratins: pattern of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell* 1982; 31: 11-24.
- 4) Cooper D, Schermer A, Sun TT. *Biology of disease. Classification of human epithelia and their neoplasm using monoclonal antibodies to keratin: Strategies, applications and limitations. Lab Invest* 1985; 52: 243-56.
- 5) Van Eyken P, Sciot R, Van Damme B, de Wolf-Peeters C, Desmet VJ. *Keratin immunohistochemistry in normal human liver; Cytokeratin pattern of hepatocytes, bile ducts and acinar gradient. Virchows Arch* 1987; 412: 63-72.
- 6) Stosiek P, Kasper M, Karsten U. *Expression of cytokeratin 19 during human organogenesis. Liver* 1990; 10: 59-63.
- 7) Shah KD, Gerber MA. *Development of intrahepatic bile duct in humans: Immunohistochemical study using monoclonal cytokeratin antibodies. Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1135-8.
- 8) Van Eyken P, Sciot R, Callea F, Van der Steen K, Moerman P, Desmet VJ. *The development of the intrahepatic bile ducts in man: a keratin-immunohistochemical study* 1988; 8: 1586-95.
- 9) Desmet VJ, Van Eyken P, Sciot R. *Cytokeratins for probing cell lineage relationships in developing livers. Hepatology* 1990; 12: 1294-51.
- 10) Shiojiri N, Lemire JM, Fausto N. *Cell lineage and oval cell progenitors in rat liver development. Cancer Res* 1991; 51: 2611-20.
- 11) Van Eyken P, Desmet VJ. *Cytokeratins and the liver. Liver* 1993; 13: 113-22.
- 12) Moll R, Krepler R, Franke WW. *Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. Differentiation* 1983; 23: 256-69.
- 13) Johnson DE, Herndier BG, Medeiros LJ, Warnke RA, Rouse RV. *The diagnostic utility of the keratin profiles of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. Am J Surg Pathol* 1988; 12: 187-97.
- 14) Van Eyken P, Sciot R, Paterson A, Callea F, Kew MC, Desmet VJ. *Cytokeratin expression in hepatocellular carcinoma; An immunohistochemical study. Hum Pathol* 1988; 19: 562-8.
- 15) 김경숙, 박찬일, 조장환, 최인준, 이유복. *총수담관 결찰이 간의 형태 및 구리대사에 미치는 영향. 대한병리학회지* 1990; 24: 402-11.
- 16) 박찬일, 김호근, 진소영, 양우익, 이유복. *Ethanol이 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene에 의해 유발되는 백서 간암발생에 미치는 영향. 대한병리학회지* 1991; 25: 21-9.
- 17) Sciot R, Van Damme B, Desmet VJ. *Cholestatic features in hepatitis A. J Hepatol* 1986; 3: 172-81.
- 18) Butron Vila MM, Haot J, Desmet VJ. *Cholestatic features in focal nodular hyperplasia of the liver. Liver* 1984; 4: 387-95.
- 19) Van Eyken P, Sciot R, Callea F, Desmet VJ. *A cytokeratin immunohistochemical study of focal nodular hyperplasia of the liver: further evidence that ductular "proliferation" of hepatocytes contributes to ductular metaplasia. Liver* 1989; 9: 372-7.
- 20) Van Eyken P, Sciot R, Callea P, Ramaekers F, Schaart G, Desmet VJ. *A cytokeratin-immunohistochemical study of hepatoblastoma. Hum Pathol* 1990; 21: 302-8.
- 21) Hsia CC, Evarts RP, Nakatsukasa H, Marsden ER, Thorgeirsson SS. *Occurrence of oval-type cells in hepatitis B virus-associated human hepatocarcinogenesis. Hepatology* 1992; 16: 1327-33.
- 22) Callea F, Mebis J, Desmet J, Desmet VJ. *Myofibroblasts in focal nodular hyperplasia of the liver. Virchows Arch* 1982; 396: 155-66.
- 23) Kirchner J, Schuppan D, Hahn EG. *Perisinusoidal fibrinogenesis and ductular metaplasia of hepatocytes in focal nodular hyperplasia of the liver. Gastroenterology* 1987; 92: 1744.
- 24) Kojiro M, Kawano Y, Isomura T, Nakashima T. *Distribution of albumin-and/or α -fetoprotein-positive cells in hepatocellular carcinoma. Lab Invest* 1981; 44: 221-6.
- 25) Sloane JP, Ormerod MG, Imrie SF, Coombes RC. *The use of antisera to epithelial membrane antigen in detecting micrometastases in histological sections. Br J Cancer* 1980; 42: 392-8.
- 26) Bonetti F, Chilosi M, Pasia R, Novelli P, Zamboni G, Menestrina F. *Epithelial membrane antigen expression in cholangiocarcinoma: A useful immunohistochemical tool for differential diagnosis with hepatocarcinoma. Virchows Arch* 1983; 401: 307-13.
- 27) Ordonez NG, Manning JT, Jr. *Comparison of alpha-1-antitrypsin and alpha-1-antichymotrypsin in hepatocellular carcinoma: an immunoperoxidase study. Am J Gastroenterol* 1984; 79: 959-63.
- 28) Aroni K, Kittas C, Papadimitriou CS, Papacharalampous NX. *An immunohistochemical study of the distribution of lysozyme, α 1-antitrypsin and α 1-antichymotrypsin in the normal and pathological gall bladder. Virchows Arch* 1984; 403: 281-9.