

간세포선종에서 발생한 비정형결절

— 1 에 보고 —

연세대학교 의과대학 병리학교실

송 건 창 · 박 영 년 · 박 찬 일

Atypical Nodule Arising in a Hepatocellular Adenoma

Kun Chang Song, M.D., Young Nyun Park, M.D. and Chanil Park, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

This report presents a case of an atypical nodule arising in a hepatocellular adenoma(HCA) in a non-cirrhotic liver of a 42-year-old man. The patient had been relatively healthy until he developed right upper abdominal pain. Abdominal sonography and computerized tomogram revealed a 7.5×7 cm sized mass in the right inferior segment of liver. The mass revealed the histologic features of HCA. At near center of the HCA, was found a 1 cm sized discrete nodule, a nodule within a nodule. The nodule revealed higher cellularity than the HCA and was composed of monotonous hepatocytes with an increased nuclear-cytoplasmic ratio, resembling atypical adenomatous hyperplasia. Interestingly, the atypical nodule showed a focal pseudoacinar arrangement of tumor cells. The histologic features of the atypical nodule arising in HCA may explain the morphological sequence of transformation from HCA to hepatocellular carcinoma. (Korean J Pathol 1995; 29: 251~255)

Key Words: Liver, Hepatocellular adenoma, Atypical nodule, Nodule within a nodule, Hepatocellular carcinoma

간세포선종(hepatocellular adenoma, HCA)은 주로 경구피임제를 장기간 사용한 여자에 발생하지만 이러한 경우 간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)으로 진행되는 빈도는 매우 낮다^{1~4, 12, 13}. 반면 Ia형 당원축적증 환자에 발생한 HCA^{5~9}나 성인 남자에 자연 발생한 HCA^{10, 11}의 경우에는 HCC가 비교적 높은 비율로 발생한다고 알려져 있다.

현재까지 알려진 바로는 에스트로젠이나 안드로젠을 사용한 환자나^{1~4}, Ia형 당원축적증 환자에서는 대사 장애가^{14~16} 알 수 없는 기전에 의해 지속적으로 간세포의 증식을 일으켜 HCA나 HCC의 발생을 유도한다고 생각하고 있으나, 남성에 자연 발생한 HCA가 이

형성을 자주 보이거나 악성전환을 하는 이유는 여전히 불확실하다.

저자들은 42세 남자 환자에 발생한 HCA에서 '결절 내 결절' 형태를 취하는 비정형결절을 경험하고 비정형결절내에서 국소적으로 초기 HCC라 할 수 있는 변화를 발견하였기에 이 증례가 HCA로부터 HCC로 진행되는 과정의 한 표현으로 생각하여 보고하는 바이다.

증례: 본 42세 남자 환자는 약 20일간의 상복부 동증을 주소로 개인병원을 방문하여 복부 초음파 검사를 시행한 결과 간에 종괴가 있다는 말을 듣고 본원으로 전원되었다. 내원 당시 이학적검사나 과거력상에서 특이 소견은 관찰되지 않았으며, 동화성(anabolic) 스테로이드와 같은 약물을 복용한 적도 없었다. 복부 전산화단층촬영상 간의 좌하엽에서 조영제에 의해 음영

접 수: 1994년 4월 1일, 게재승인: 1994년 10월 4일
주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134, 우편번호 120-752
연세대학교 의과대학 병리학교실, 송건창

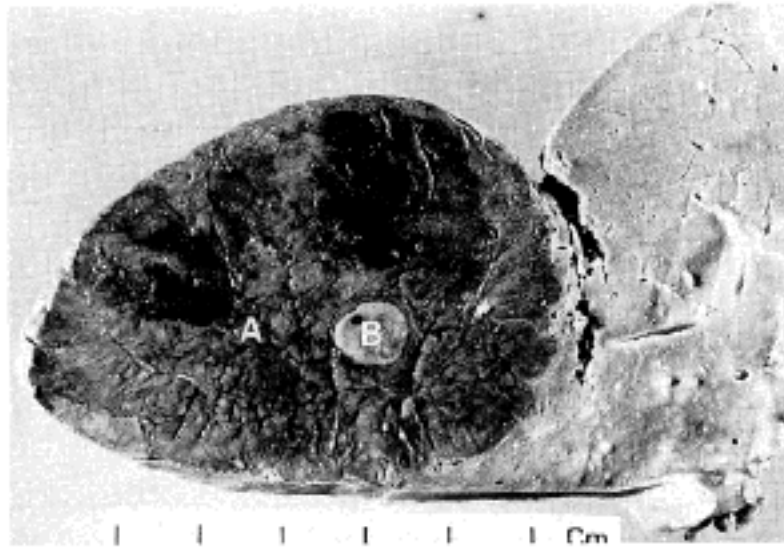


Fig. 1. A well circumscribed gray-white nodule(B) is seen in near center of an oval shaped dark brown mass(A), giving the pattern of nodule-in-nodule.

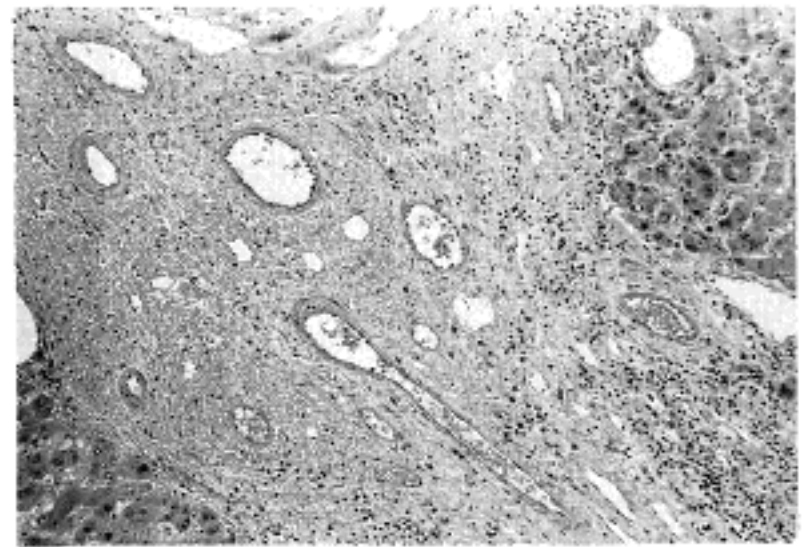


Fig. 2. Varying sized blood vessels are seen in a broad band of connective tissue which is infiltrated by inflammatory cells and devoid of ductal/ductular structures.

이 증가되는 7.5×7 cm 크기의 종괴가 발견되었다. 혈관조영술상 종괴는 좌간동맥으로부터 혈액을 공급받고 있었고 종괴내 혈관은 약간 증가된 소견을 보였다. 혈관조영술 도중에 시험적으로 lipiodol 10 ml를 투여하였다. 이후 시행한 간 세침흡인검사상 정상적인 간세포 덩어리들이 도말되었다. 혈청 및 간기능검사상 alpha-fetoprotein <3.0 IU/ml, HBsAg(-), anti-HBsAb(-), anti-HBcAb(-), anti-HCV(-), glucose 126 mg%, total protein/albumin 7.8/5.1g%, total bilirubin 0.5 mg%, alkaline phosphatase 98 IU/L, GOT/GPT 36/100 IU/L, γGT 108 IU/L 이었다. 종괴를 포함한 간 좌하엽절제술이 시행되었다.

병리학적 소견: 절제된 간의 좌하엽 표면에서 돌출된 난원형의 종괴(7.5×7×4.5 cm)가 관찰되었다. 종괴의 절단면은 비교적 균일하였고 질은 고동색을 띠었으며, 주위 정상 간조직과의 구분이 명확하였으나 피막 형성은 불분명하였다. 종괴의 여러 곳에서 작은 출혈소들을 볼 수 있었으나 자반증의 소견은 뚜렷하지 않았다. 종괴를 0.5~1 cm 두께로 연속절단한 결과 종괴의 중심부에서 절단면 위로 다소 솟아오르는 직경 1 cm 크기의 회백색 결절이 발견되었다(Fig. 1). 결절과 주변조직과의 경계는 명확하였으나 피막형성은 없었고, 충실성이었으며, 출혈이나 괴사는 없었다.

조직학적으로 종괴는 간세포와 동양구조로 구성되어 있었으나 정상적인 소엽구조를 취하지 않았다. 불규칙한 혈관을 함유한 섬유조직 띠가 여러 곳에 존재하였으며, 이들 혈관들은 다양한 크기의 내강과 다양한 두께의 벽을 갖는 동맥과 정맥으로서 서로 혼재되어 있었다. 혈관들이 밀집된 곳에는 염증세포의 침윤이 동반되어 있어서 마치 문맥구조를 연상케 하였으나 담관이나 담소관 구조를 발견할 수 없었다(Fig. 2). 종괴를

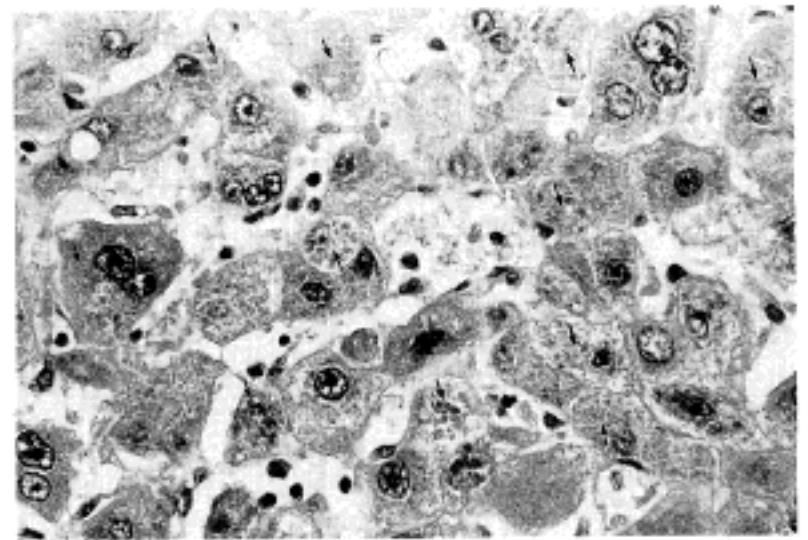


Fig. 3. Cytologic detail of the hepatocellular adenoma showing enlarged, binucleated and hyperchromatic nuclei. Cytoplasmic clumps are bile (arrow).

이루고 있는 간세포들은 비교적 크고 핵은 과염색상을 보이는 등 다양한 모습을 띠었다. 한 두개의 크고 뚜렷한 핵소체 또는 두개의 핵을 가진 세포를 자주 볼 수 있었으나(Fig. 3) 핵분열상은 발견되지 않았다. 동양구조는 약간 넓어져 있고 Kupffer 세포의 수는 주변 간조직에 비해 적었다. 종양세포에 담즙정체가 심하였으며, 여러 곳에서 lipiodol에 대한 육아종성 염증반응이 관찰되었다. 철분침착, 지방변성이나 Mallory소체는 발견되지 않았고, 간세포들이 두층 이상으로 배열하거나 가성 소포상(pseudoacinar) 배열을 보이는 곳도 없었다. 이러한 조직학적 소견들은 HCA로 진단하기에 충분하였다.

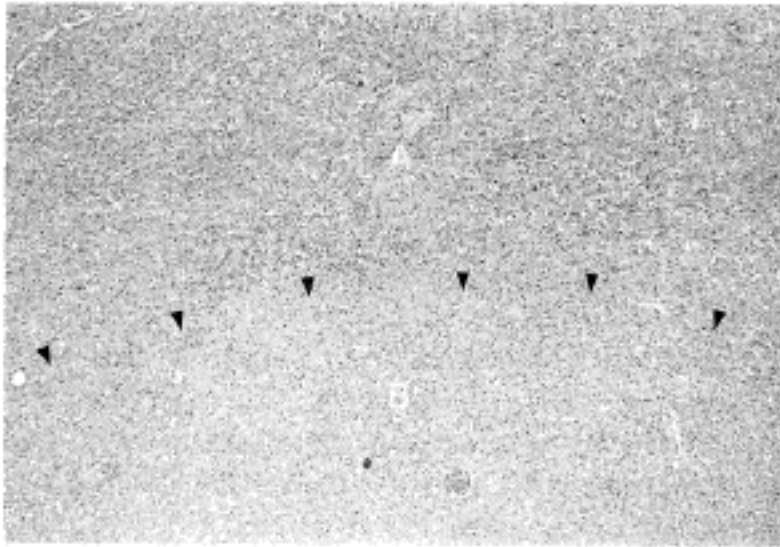


Fig. 4. A low power microscopic view showing the poorly demarcated interface (arrow head) between hepatocellular adenoma (A) and nodule-in-nodule (B).

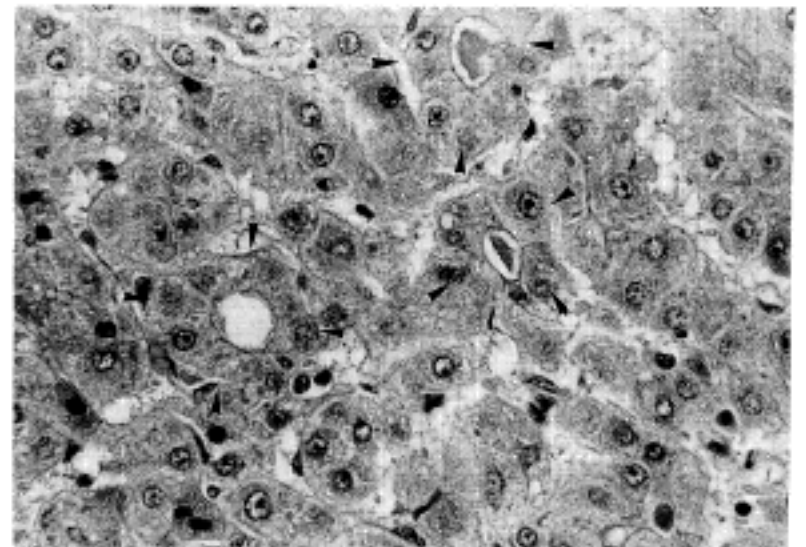


Fig. 6. Several pseudoacini (arrow head) are seen in this microscopic field of nodule-in-nodule.

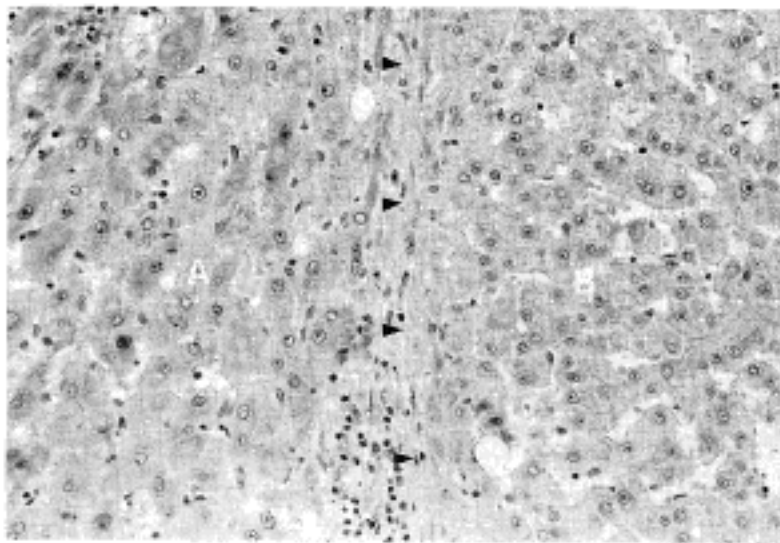


Fig. 5. The nodule-in-nodule (B) is more cellular and composed of smaller cells with higher N/C ratio than the adenoma (A). At the interface, there is a little amount of connective tissue with some inflammatory cells.

HCA 종괴의 중심에 위치한 작은 결절은 주변의 HCA 조직을 다소 압박하여 그 경계를 알아볼 수 있었다 (Fig. 4). 일부에서는 염증세포를 동반한 소량의 섬유조직이 경계를 이루고 있었으나 연속적인 섬유성 격막은 뚜렷하지 않았다. 결절의 세포밀도는 평균 174 개/HPF (158-185 개/HPF)로서 주변 HCA의 71 개/HPF (60~80 개/HPF)보다 2.5배 가량 높았으며, 구성 세포들은 작고 핵/세포질의 비가 상대적으로 높아 (Fig. 5) 비정형 선종성 증식 (atypical adenomatous hyperplasia, AAH)의 조직학적 소견과 같았다. 세포들의 형태는 균일하여 HCA를 구성하는 부위에 비하여 비정형 세포학적 변화가 훨씬 드물었다. 대개의 세포들이 한층의 코오드 모양으로 배열하고 있으

나 reticulin 염색상 2~3층의 두꺼운 코오드를 형성하거나 가성 소포상 배열을 보이는 곳도 있었다 (Fig. 6). HCA 부위와 마찬가지로 담관-담소관은 발견되지 않았고, 철분침착, 지방변성, Mallory 소체 등도 없었으며 담즙정체도 없었다.

HCA 종괴의 주변 간조직에는 만성 염증세포들이 침윤되어 있었으나 간경변증의 소견은 볼 수 없었다.

고 찰: HCA는 대개 경구피임제를 사용한 여성에 발생하며 드물게는 Ia형 당원축적증 환자나 성인 남자에 자연 발생한다. HCA의 선행여건에 따라 HCC로 발전하는 비율에 차이가 있지만¹¹⁾ 악성 전환을 경험한 학자들은 HCA를 일종의 전암병변이라고 주장한다. 그러나 경구피임제 사용과 관련하여 발생한 경우 피임제 사용을 중단하면 크기가 감소할 수 있는 반면¹⁷⁾, 대사성 질환을 가진 환자에 발생한 HCA에서 비교적 자주 HCC가 발생하는 것으로 보아^{5~9)} 아직도 HCA를 HCC의 전암병소로 단정하기는 어려운 실정이다.

본 증례는 당원축적증의 병력이나 동화성 스테로이드 사용경력이 없는 남자에 발생한 HCA로서 그 중심부에 결절내 결절 형태의 비정형 결절이 생긴 점과 부분적으로 종양세포들이 가성 소포상 배열을 취한 점을 특징으로 하고 있다. 주 종괴인 HCA에 담관-담소관이 없고 종괴 주변에 경변성 변화가 없는 점으로 보아 선종성 증식 (adenomatous hyperplasia, AH)과 구별된다^{18~22)}. 결절내 결절에 지방변성과 철분침착이 없었던 점은 AAH와 다르지만 높은 세포밀도와 핵/세포질 비를 보이는 점은 AAH의 조직학적 소견과 유사하다. 또한 가성 소포상 배열을 극도로 분화한 HCC의 형태학적 표현이라고 할 때^{23~27)} 이러한 일련의 소견은 마치 경변성 변화가 있는 간에서 AH와 AAH의 과정을 거쳐 HCC가 발생하는 것^{18~20)}과 맥을 같이

한다. 즉 본 증례는 HCA로부터 비정형결절 단계를 거쳐 부분적으로 초기 HCC의 소견을 보인 것이라 할 수 있다.

그러나 HCA에서 HCC로의 악성전환에 관하여 지금까지 보고된 문헌들을 조사해 본 결과 악성전환과정이 조직학적으로 자세하게 기술된 것이 없으며, 본 증례와 같이 결절내 결절형태로 나타난 것은 1예에 불과하다¹⁾. 뿐만 아니라 Ferrell¹⁾의 예에서는 결절내 결절의 종양세포들이 4~6층 두께의 간세포 코오드로 이루어져 있어 HCC로 진단하기에 어려움이 없으나 HCA와 HCC 사이에 AAH 또는 이에 상응하는 중간단계가 기술되어 있지 않다. 그러므로 본 증례의 경우 결절내 결절의 조직검사상 가성 소포상 배열을 취하는 일부를 제외한 나머지 부분이 AAH와 같은 전암단계의 소견을 보인 점은 매우 특이하다. 종괴안에서 결절내 결절 형태로 성장하는 병소는 대개 주변보다 분화가 나쁜 점^{24,25)}을 고려하면 본 증례는 HCA를 구성하는 종양세포들 중에서 성장속도가 빠른 아클론이 결절내 결절 형태로 나타날 수 있고 HCC는 이러한 클론선택의 반복에 의한 것임을 의미한다.

HCC의 주변 간세포들에서 세포의 비대, 정상 범위의 핵/세포질 비, 핵의 다형성, 농염성 및 다핵성, 뚜렷한 핵소체 등의 소견을 볼 수 있다. 그러므로 이러한 변화들의 집합을 소위 이형성 변화라 하여 전암병변으로 취급해 왔다. 경구피임제와 관련한 HCA로부터 HCC가 발생한 경우에도 HCA에서 같은 세포학적 변화를 자주 볼 수 있기 때문에^{1,2,29,30)} 이형성 변화를 악성전환의 증거로 삼고 있다. 그러나 이형성 변화를 보이는 간세포들의 세포증식능이 그렇지 않은 세포들에 비해 높지 않기 때문에³¹⁾ 전암병변일 가능성이 매우 희박하다. 오히려 세포밀도의 증가와 높은 핵/세포질 비를 특징으로 하는 AAH가 가성 소포상 배열과 같은 고분화 HCC의 소견을 자주 동반하는 것으로 보아²⁵⁻²⁷⁾ 세포밀도 및 핵/세포질 비의 증가가 진정한 전암성 변화라고 생각한다.

저자들은 42세 남자에 발생한 HCA에서 결절내 결절 형태로 발생한 비정형결절을 경험하고 이 결절에서 발견된 높은 세포밀도와 핵/세포질 비, 그리고 가성 소포상 배열이 HCA로부터 HCC로 진행되는 일련의 과정에 대한 형태학적 증거라고 생각하여 보고하였다.

참 고 문 헌

- 1) Ferrell LD. *Hepatocellular carcinoma arising in a focus of multilobular adenoma. Am J Surg Pathol* 1993; 17: 525-9.
- 2) Tesluk H, Lawrie J. *Hepatocellular adenoma: Its transformation to carcinoma in a user of oral contraceptives. Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 296-9.
- 3) Gyorffy EJ, Bredfeldt JE, Black WC. *Transforma-*

- tion of hepatic cell adenoma to hepatocellular carcinoma due to oral contraceptives use. Ann Intern Med* 1989; 110: 489-90.
- 4) Gordon SC, Reddy KR, Livingstone AS, Jeffers LJ, Schiff ER. *Resolution of a contraceptive-steroid-induced hepatic adenoma with subsequent evolution into hepatocellular carcinoma. Ann Intern Med* 1986; 105: 547-9.
- 5) Zangench F, Limbeck GA, Brown BI, Emch JR, Arcasoy MM, Goldenberg VE, Kelley VC. *Hepatorenal glycogenosis (type 1 glycogenosis) and carcinoma of the liver. J Pediatr* 1969; 74: 73-83.
- 6) Grossman H, Ram PC, Coleman RA, Gates G, Rosenberg ER, Bowie JD, Wilkinson RH. *Hepatic ultrasonography in type 1 glycogen storage disease (von Gierke disease). Radiology* 1981; 141: 753-6.
- 7) Howell RR, Stevenson RE, Ben-Menachem Y, Phyliky RL, Berry DH. *Hepatic adenomata with type 1 glycogen storage disease. JAMA* 1976; 236: 1481-4.
- 8) Miller JH, Gates GF, Landing BH, Kogut MD, Roe TF. *Scintigraphic abnormalities in glycogen storage disease. J Nucl Med* 1978; 19: 354-8.
- 9) Coire CI, Quizil bash AH, Castelli MF. *Hepatic adenomata in type 1a glycogen storage disease. Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 166-9.
- 10) Gold JH, Guzman IJ, Rosai J. *Benign tumors of the liver: Pathologic examination of 45 cases. Am J Clin Pathol* 1978; 70: 6-17.
- 11) Peters RL. *Hepatocellular adenoma. In: Peters RL, Craig JR, eds- Liver Pathology, Contemporary Series in Surgical Pathology, vol. 8. New York: Churchill Livingstone, 1986: 337-42.*
- 12) Klatskin G. *Hepatic tumors: Possible relationship to use of oral contraceptives. Gastroenterology* 1977; 73: 386-94.
- 13) Tao LC. *Oral contraceptives-associated liver cell adenoma and hepatocellular carcinoma: Cytomorphology and mechanism of malignant transformation. Cancer* 1991; 68: 341-7.
- 14) Parfrey PS, Squier M. *Thalassemia minor, iron overload, and hapatoma. Br Med J* 1978; 18: 416.
- 15) Powell LW, Bassett ML, Halliday JW. *Hemochromatosis: 1980 Update. Gastroenterology* 1980; 78: 374-81.
- 16) Cannon RO, Dusheiko GM, Long JA, Ishak KG, Kapur S, Anderson KD, Nienhuis AW. *Hepatocellular adenoma in a young woman with beta-thalassemia and secondary iron overload. Gastroenterology* 1981; 81: 352-5.
- 17) Edmondson HA, Reynolds TB, Henderson B, Benton B. *Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. Ann Intern Med* 1977; 86:

180-2.

- 18) 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.
- 19) Nakanuma Y, Terada T, Ueda K, Terasaki S, Nonomura A, Matsui O. *Adenomatous hyperplasia of the liver as a precancerous lesion*. *Liver* 1993; 13: 1-9.
- 20) Nakanuma Y, Terada T, Terasaki S, Ueda K, Nonomura A, Kawahara E, Matsui O. *'Atypical adenomatous hyperplasia' in liver cirrhosis: low-grade hepatocellular carcinoma or borderline lesion?* *Histopathology* 1990; 17: 27-35.
- 21) Nagato Y, Kondo F, Kondo Y, Ebara M, Ohto M. *Histological and morphometrical indicators for a biopsy diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma*. *Hepatology* 1991; 14: 473-8.
- 22) Furuya K, Nakamura M, Yamamoto Y. *Macroregenerative nodule of the liver: A clinicopathologic study of 345 autopsy cases of chronic liver disease*. *Cancer* 1988; 61: 99-105.
- 23) Okuda K, Kojiro M. *Small hepatocellular carcinoma*. In: Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the Liver*. Tokyo: Springer-Verlag, 1987: 215-26.
- 24) Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. *Early stage of multistep hepatocarcinogenesis: Adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma*. *Hum Pathol* 1991; 22: 172-8.
- 25) Itoh A, Taniguchi H, Sawai K. *A case report of hepatocellular carcinoma within adenomatous hyperplasia: Is adenomatous hyperplasia a precancerous lesion or not?* *Gastroenterol Jpn* 1991; 26: 536-42.
- 26) Kondo F, Hirooka N, Wada K, Kondo Y. *Morphological clues for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma*. *Virchows Arch Histopathol* 1987; 411: 15-21.
- 27) Kondo F, Wada K, Nagato Y, Nakajima T, Kondo Y, Hirooka N, Ebara M, Ohto M, Okuda K. *Biopsy diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma based on new morphological criteria*. *Hepatology* 1989; 9: 751-5.
- 28) Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M. *Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma(HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC*. *Liver* 1987; 7: 18-26.
- 29) Giannini A, Zampi G, Bartoloni F. *Morphological precursors of hepatocellular carcinoma: A morphological analysis*. *Hepatogastroenterology* 1987; 34: 95-7.
- 30) Galloway S, Casarella W, Lattes R, Seaman W. *Minimal deviation hepatoma: a new entity*. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975; 125: 184-92.
- 31) 송상용, 김용일. 간세포이형성: 조직병리학적 특성 및 증식능 조사를 중심으로 한 141예의 분석. *대한병리학회지* 1992; 26: 338-47.