

이번 호의 간 병리(37)

고분화도 간세포암종: 침생검 검체에 대한 병리학적 진단

연세대학교 의과대학 병리학교실 및 소화기병연구소

석재연 · 박영년

Well differentiated hepatocellular carcinoma: Pathological diagnosis of needle biopsied liver tissue

Jae Yeon Seok, M.D., Young Nyun Park, M.D., Ph.D.

Department of Pathology, and Institute of Gastroenterology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)을 조기에 발견하여 치료하기 위하여 만성 간염 및 간경변 환자에서 영상검사를 주기적으로 시행하게 되면서 작은 결절성 병변을 발견하는 빈도가 증가하고 있다. 국제적인 간암 진료지침에서는 2 cm 이하의 작은 결절이 발견되었을 때 영상 소견이 HCC의 전형적인 소견을 보이지 않는 경우에는 결절에 대한 생검을 시행하여 병리 소견을 확인하도록 권장하고 있다.¹

이러한 간의 결절성 병변은 HCC, 형성이상 결절(dysplastic nodule)이거나 거대 재생결절(large regenerative nodule)일 가능성이 있다. HCC의 초기 단계인 early HCC는 장경 1.0~1.5 cm 정도로 크

기가 작고 분화가 매우 좋다. 따라서 특히 침생검 검체에서는 병변의 일부분만을 검색하게 되므로 경험이 많은 간병리 전문의라도 진단이 매우 어려운 경우가 많다. 고분화도의 HCC는 고등도(high grade)의 형성이상 결절과의 감별이 어려운데, 이는 두 병변의 조직학적인 소견이 유사한 점이 많기 때문이다. 즉 두 병변 모두 클론성 성장 양식과 핵의 과염색성, 핵막이 불규칙해지고 세포밀도가 증가하는 소견을 보이며, 그 정도의 차이가 적기 때문이다. 감별에 도움이 되는 병리 소견으로 세포밀도가 2배 이상으로 증가하였거나, 암세포의 간질조직 침윤(stromal invasion)을 관찰할 수 있으면 HCC로 진단할 수 있다.² 암세포의 간질조직 침윤은 early HCC에서는 부분적으로만 존재하기 때문에 생검된 조직에서는 그 부위가 관찰되지 않는 경

Key words: Carcinoma, hepatocellular; Liver; Biopsy; Pathology; Tumor Markers, Biological

◇ Abbreviations: anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; anti-HBe, antibody to HBeAg; anti-HBs, antibody to HBsAg; anti-HCV, antibody to hepatitis C virus; GS, glutamine synthetase; HCC, hepatocellular carcinoma; HSP 70, heat shock protein 70; PIVKA II, prothrombin induced by vitamin K absence/antagonist-II.

◇ Corresponding author: Young Nyun Park, E-mail: young0608@yuhs.ac; Phone: (02) 2228-1768; Fax: (02) 362-0860
주소: 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 병리학교실 (우)120-752

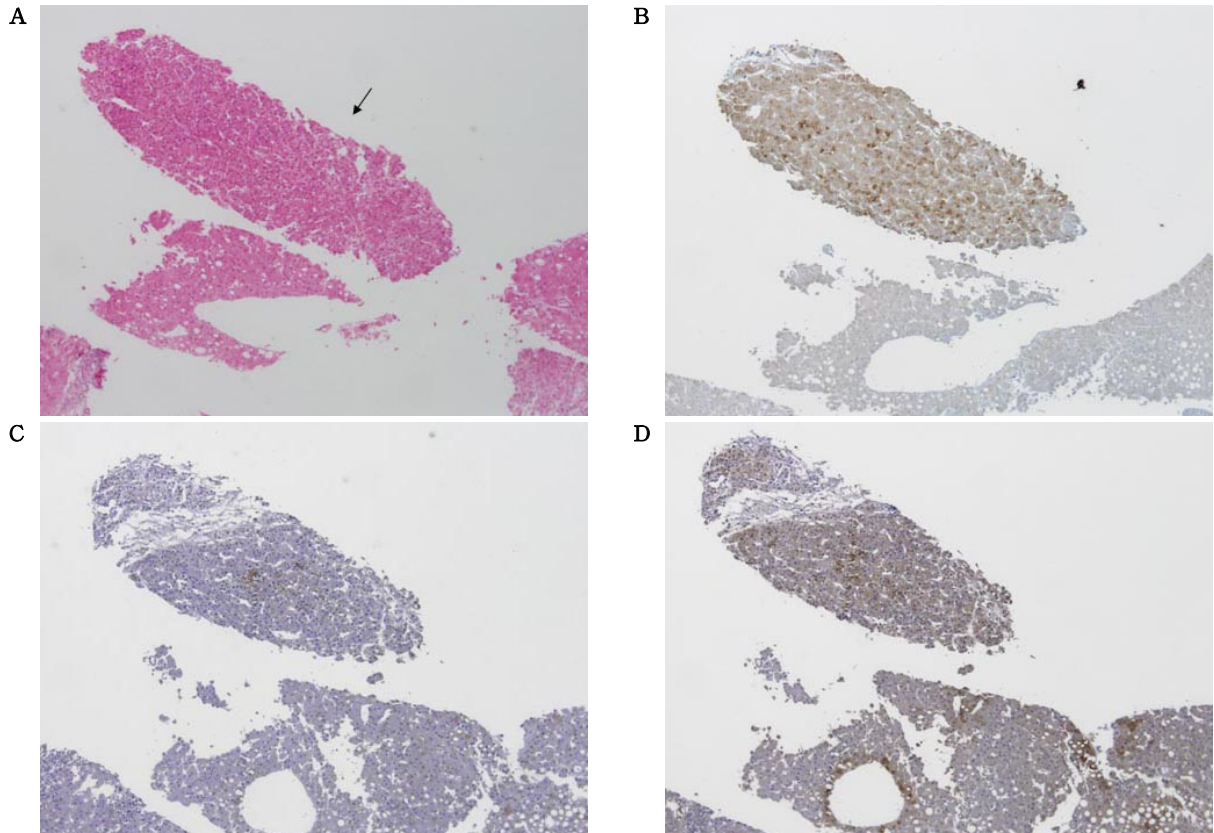


Figure 1. Hepatocellular carcinoma, well differentiated (case 1). (A) A small piece of biopsied liver tissue showing increased cellularity and mildly increased N/C ratio (arrows) (HE, $\times 40$). The tumor cells are diffusely immunoreactive for glypican-3 (B) and negative for heat shock protein 70 (C) and glutamine synthetase (D).

우가 많으며, 세포밀도의 증가는 병변과 주변 간조직을 비교하여 판별하여야 하나 생검 조직에서는 비교가 어려운 경우가 많다.

최근 분화가 좋은 HCC의 진단에 도움이 되는 간암 표지자가 보고되었으며, glypican-3, heat shock protein 70(HSP 70), glutamine synthetase(GS) 등이 있다. 저자들은 진단이 어려웠던 고분화도의 HCC 생검 사례 2예를 통해 간생검 조직에서의 HCC 병리진단 시에 중요한 소견 및 도움이 되는 간암표지자에 대해 소개하고자 한다.

사 례 1

48세 남자가 2년 전부터 만성 B형간염 및 2형 당뇨병으로 진단받고 치료받던 중, 복부초음파검사 및 복부전산화단층촬영에서 1.5 cm 크기의 종괴가 관

찰되어 HCC 의심하에 간생검을 시행하였다. 환자는 2년 전에 결핵성 농흉을 치료받은 과거력이 있으며, 음주력은 15년간 주 5회 소주 1병씩 마셨으며, 흡연력은 30갑년이었다. 혈청생화학검사서 총 단백 8.5g/dL, 알부민 2.6 g/dL, 총 빌리루빈 2.6 mg/dL, aspartate aminotransferase 109 IU/L, alanine aminotransferase 25 IU/L, alkaline phosphatase 304 IU/L, gamma-glutamyl transpeptidase 525 IU/L, glucose 295 mg/dL, BUN 12.2 mg/dL, creatinine 0.8 mg/dL, Na 128 mmol/L, K 4.8 mmol/L, Cl 90 mmol/L, total CO₂ 34 mmol/L, Ca 8.2 mg/dL, inorganic P 4.2 mg/dL, ammonia 138 μ g/dL였으며, B형간염바이러스(hepatitis B virus, HBV) 검사에서 HBsAg 양성, anti-HBs 음성, anti-HBc 양성, HBeAg 양성, anti-HBe 양성이었으며, C형간염바이러스(hepatitis C virus, HCV)

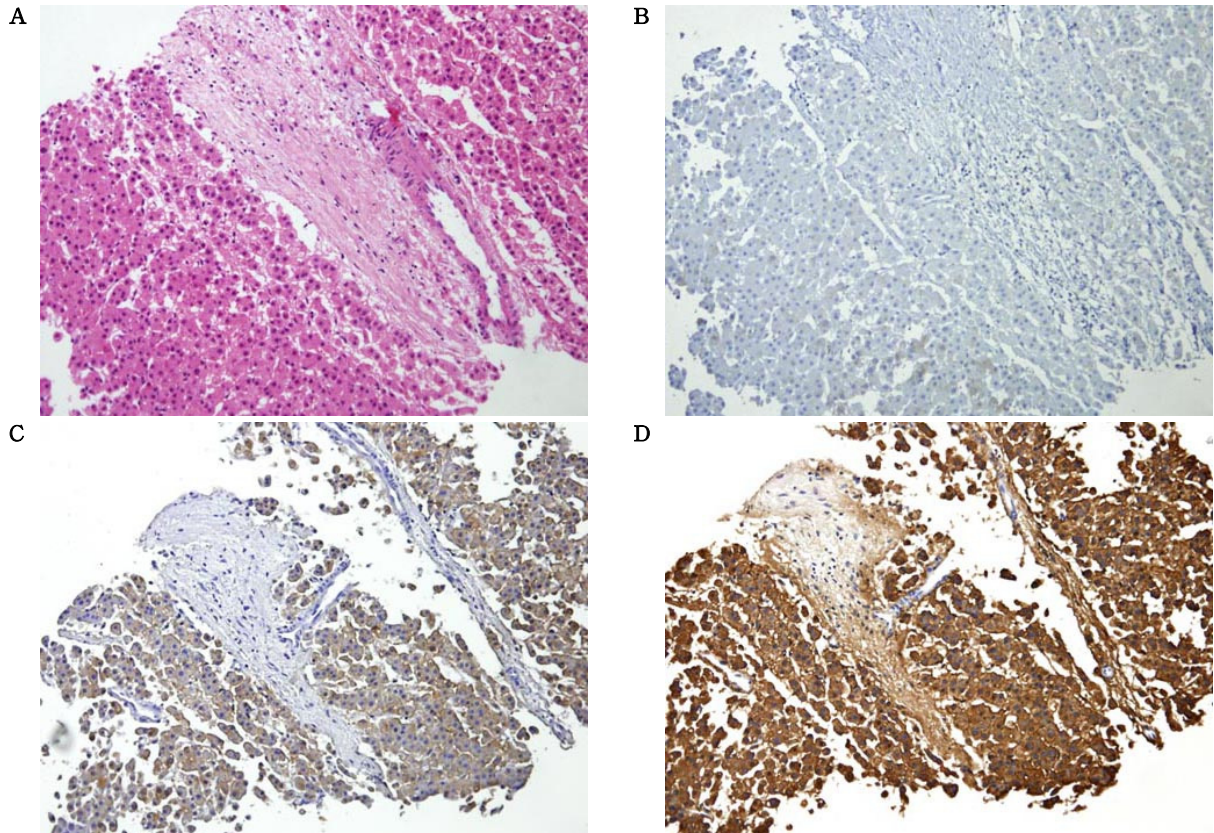


Figure 2. Hepatocellular carcinoma, well differentiated (case 2). (A) A small fragment of biopsied liver tissue showing increased cellularity and mild nuclear irregularity (HE, $\times 100$). The tumor cells are negative for glypican-3 (B), weakly positive for heat shock protein 70 (C) and strong positive for glutamine synthetase (D).

에 대한 항체(anti-HCV)는 음성이었다. 혈청 HBV DNA 수치는 426.8 pg/mL였다. 혈청 종양표지자는 혈청 알파태아단백 4.91 IU/mL, PIVKA-II 38 mAU/mL였다.

생검된 간조직은 3개의 core로 구성되어 있었으며, 그 중 한 개의 core에서 분화 좋은 HCC가 의심되는 소견이 관찰되었다. HCC로 의심되는 병변은 세포밀도가 주변 조직보다 2배 이상 높았으나, 세포의 이형성은 미약하였고 핵 대 세포질의 비율도 미약하게 증가되어 있었다. HCC와 고등도의 형성 이상 결절의 감별이 필요하였고, 면역조직화학염색 결과, glypican-3에 양성, HSP 70에 음성, GS에 음성이었다. GS는 정상적으로 중심정맥 주위의 간세포나 격막 주위의 간세포에서 부분적인 양성 반응을 보이므로 10% 이상의 종양세포에서 강한 표현을 보이는 경우를 양성으로 판정하였다. CD34에

대한 면역조직화학염색상 간세포 코오드 사이에 증가된 모세혈관화(sinusoidal capillarization)가 관찰되었다. 생검 조직에서 간질조직 침윤 소견은 관찰되지 않았다. 조직 소견 및 면역조직화학염색 소견을 종합하여 분화 좋은 HCC으로 진단하였다(그림 1). 이후 환자는 4차례의 간동맥색전술을 시행받고 추적관찰 중이다.

사 례 2

65세 남자가 8년 전 만성 C형간염으로 진단받았으며, 1년 전 간경변증로 진행되어 추적관찰하던 중 복부초음파검사서 간에 결절이 발견되어 간생검을 시행하였다. 복부자기공명영상에서는 HCC가 의심되는 1.7 cm 크기의 결절이 간우엽에서 관찰되었다. 환자는 40년 전 간농양으로 수술받은 과

거력이 있으며, 음주력은 없었다. 혈청생화학검사에서 총 단백 7.3 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL, aspartate aminotransferase 74 IU/L, alanine aminotransferase 86 IU/L, alkaline phosphatase 72 IU/L, glucose 124 mg/dL, BUN 21.7 mg/dL, creatinine 1.1 mg/dL, Na 141 mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cl 103 mmol/L, total CO₂ 26 mmol/L, Ca 9.0 mg/dL, inorganic P 3.3 mg/dL였으며, 혈청 HBsAg 음성, anti-HCV 양성이었다. 혈청 HCV RNA 수치는 96,900 IU/mL였다. 혈청 종양표지자는 혈청 알파태아단백 4.54 IU/mL, PIVKA-II 42 mAU/mL였다.

간생검 소견에서 주위 조직에 비하여 세포밀도가 2배 이상 증가된 병변이 관찰되었으나, 세포의 이형성 정도는 미약하였다. 면역조직화학염색 결과 병변은 glypican-3에 음성, HSP 70에 양성, GS에 강양성이었다. CD34에 대한 면역조직화학염색상 종양의 간세포 코오드 사이에 증가된 모세혈관화가 관찰되었다. 생검 조직에서 종양세포의 간질조직 침윤 소견은 관찰되지 않았다. 조직 소견 및 면역조직화학염색 소견을 종합하여 분화 좋은 HCC으로 진단하였다(그림 2).

이후 환자는 간동맥색전술을 시행받고 추적관찰하다가 6개월 후 촬영한 복부전산화단층촬영에서 HCC의 재발 소견이 관찰되어 고주파열치료술을 시행하였다.

고 찰

만성 간염 및 간경변증 환자에서 관찰되는 2 cm 이하의 작은 결절성 병변은 HCC, 형성이상 결절 혹은 거대 재생결절일 가능성이 있다. 형성이상 결절은 주변 간조직과 크기, 색깔, 절단면에서 튀어나오는 정도 등이 확연히 구분되는 1 mm 이상의 결절로서 저등도(low grade) 및 고등도(high grade)로 구분된다.²⁻⁴ 고등도의 형성이상 결절은 세포학적 및 구조학적 형성이상(dysplasia)이 관찰되지만 HCC으로 진단하기에는 부족한 소견을 보인다. 세포학적 형성이상의 소견으로는 핵의 과염색성

(nuclear hyperchromasia), 불규칙한 핵의 모양, 호염기성 세포질(basophilic cytoplasm) 및 핵 대 세포질 비율의 증가이며, 대부분 정상 간조직과 비슷한 두께의 육주 배열을 보인다. 특히 작은 간세포 변화(small liver cell change)가 중요한 병리 소견이며, 이는 핵의 크기가 주위 간세포와 비슷하지만 세포질이 적어서 핵 대 세포질의 비율이 증가되어 세포밀도가 증가한 소견이다. 고등도의 형성이상 결절은 세포밀도가 주위 간조직보다 1.3배에서 2배까지 증가되어 있다.

Early HCC는 임상적으로 진단할 수 있는 가장 초기 단계의 HCC로서 거의 대부분의 경우 전이를 하지 않으므로 이 단계에서 진단하여 치료할 수 있다면 매우 효과적이다. Early HCC는 크기가 1.0~1.5 cm 정도로 작고, 맨눈관찰 소견에서 주위 간조직과의 경계가 불명확하고 피막을 형성하지 않는 특징을 보인다.² 현미경 소견에서는 분화가 매우 좋은 암종세포가 1~2층 정도의 얇은 육주를 형성한다. 종양세포는 핵의 크기가 주위 간세포와 비슷하지만 세포질이 적어서 핵 대 세포질의 비율이 증가되어 세포밀도가 주위 간조직보다 2배 이상 증가된 소견을 보인다. 주위 간조직으로 치환성 성장(replacing growth)을 하고, 간혹 주위 문맥역이나 간질조직으로 종양세포가 침윤한 모습(stromal invasion)을 관찰할 수 있으며, 이러한 소견이 관찰되면 진단적 가치가 높으나 병변의 일부만을 포함하는 간생검 조직에서는 관찰되는 경우가 드물다.

분화가 좋은 HCC의 경우 특히 고등도의 형성이상 결절과의 감별이 어렵기 때문에 여러 가지 간암표지자에 대한 면역염색을 하여 진단의 정확성을 향상시키려는 연구들이 보고되었으며, 다음의 면역염색을 수행하면 진단에 도움이 될 수 있다.

1. CD34에 대한 면역염색을 수행하면 신생혈관(담관을 동반하지 않은 unpaired artery)의 증식 및 동양구조의 모세혈관화(sinusoidal capillarization)를 검색할 수 있다. 형성이상 결절 고등도에서 저등도 보다 의미 있게 증가되어 있으며, HCC에서

가장 높은 신생혈관 및 모세혈관화를 보이므로 감별진단에 도움이 된다.⁵

2. 암종세포의 간질조직 침윤(stromal invasion)은 HCC를 진단하는 데 진단적 가치가 높은 소견이나, HCC의 분화가 매우 좋은 경우 정상 간세포와 유사하게 보여 감별이 어렵다. 또한 HCC의 흔한 기저 질환인 만성 간염 및 간경변증에서는 조각괴사(piecemeal necrosis)가 흔히 관찰되는데, 조각괴사를 보이는 부위가 암세포의 간질조직 침윤과 감별이 어려울 때가 있다. 이런 경우 cytokeratin (CK)7 또는 CK19를 표지자로 이용하면 CK7/19가 표지되는 담소관 반응(ductular reaction)이 조각괴사 주위에서는 흔히 관찰되는 반면 암세포가 간질조직을 침윤한 부위에서는 관찰되지 않아 감별에 도움이 된다.⁶

3. 최근 HCC의 표지자로 glypican-3, HSP 70, 및 glutamine synthetase(GS)가 보고되었으며, 간절제 조직에서 고분화도의 HCC에 대한 민감도와 특이도는 glypican-3가 69%와 91%, HSP70이 78%와 95%, GS가 59%와 86%로 보고되었다. 특히 이러한 3개의 표지자를 같이 적용하여 이 중 2개가 양성 반응을 보일 경우 고분화도 HCC의 진단에 대한 민감도와 특이도를 72%와 100%로 향상시킬 수 있다. 두 개의 표지자를 적용하였을 때는 glypican-3와 HSP70을 병합하였을 때 가장 민감도가 높았다.⁷ 이들 표지자를 간침생검 검체에 적용하면 고분화도 HCC에 대한 민감도는 49%로 감소되었으나 특이도는 100%로 유지되었고, 진단의 정확도는 73%였다. 따라서 간의 결절성 병변에 대한 진단이 어려운 경우 glypican-3, HSP 70, 및 GS 표지자를 적용하여 2개 이상의 표지자가 양성 반응을 보일 경우 HCC의 가능성을 시사한다.⁸ 이러한 표지자는 분화가 매우 좋은 HCC 진단뿐만 아니라 침생검에 HCC 병변이 매우 조금 포함되어

있거나 조직의 변성이 심하여 병리학적 소견을 자세히 관찰하기 어려운 경우에도 진단에 도움이 된다. 한편, 만성 C형간염에서 염증이 심한 경우 비종양성 간세포에서 glypican-3가 표지된다는 보고가 있어⁹ 단순히 면역조직화학염색 결과만으로 분화 좋은 HCC를 진단하는 것은 무리가 있으며, 조직학적인 소견을 토대로 이들 표지자를 추가적으로 적용하면 진단에 도움을 받을 수 있다.

색인단어: 간세포암종, 간, 생검, 병리, 종양표지자

참고문헌

1. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-1236.
2. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis* 2005;25:133-142.
3. Hytirogrou P, Park YN, Krinsky G, Theise ND. Hepatic precancerous lesions and small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:867-887.
4. Theise ND, Park YN, Kojiro M. Dysplastic nodules and hepatocarcinogenesis. *Clin Liver Dis* 2002;6:497-512.
5. Park YN, Yang CP, Fernandez GJ, Cubukcu O, Thung SN, Theise ND. Neoangiogenesis and sinusoidal "capillarization" in dysplastic nodules of the liver. *Am J Surg Pathol* 1998;22:656-662.
6. Park YN, Kojiro M, Di Tommaso L, Dhillon AP, Kondo F, Nakano M, et al. Ductular reaction is helpful in defining early stromal invasion, small hepatocellular carcinomas, and dysplastic nodules. *Cancer* 2007;109:915-923.
7. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:725-734.
8. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Balladore E, Terracciano L, Sangiovanni A, et al. The application of markers (HSP70, GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008; 50:746-754.
9. Abdul-Al HM, Makhlof HR, Wang G, Goodman ZD. Glypican-3 expression in benign liver tissue with active hepatitis C: implications for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2008;39:209-212.