

간세포암종 병리의 최신 지견

연세대학교 의과대학 병리학교실, Brain Korea 21 의과학사업단 및 연세간암연구회

박 영 년

Pathology of Hepatocellular Carcinoma: Recent Update

Young Nyun Park, M.D., Ph.D.

Department of Pathology, Brain Korea 21 Project for Medical Science, and Liver Cancer Study Group,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

In recent years, growing number of literatures have supported the concept that large nodules usually found in cirrhotic livers represent premalignant lesions in the setting of chronic liver disease. With the use of advanced imaging techniques, nodules suspicious for malignancy have often been identified and resected. While some resected lesions were found to be small hepatocellular carcinomas (HCCs), others were not. Some of these non-malignant nodules were devoid of atypia, some had architectural or cytological atypia insufficient for a diagnosis of HCC though they are suggestive of a premalignant state, while others contained microscopic sub-nodules of HCC. In follow-up studies and series of explants from liver transplant centers, the occasional finding of microscopic foci of HCC in the nodules was confirmed and significant associations with HCC elsewhere in the same liver were established. Such findings suggested that these nodular lesions, which are referred as “dysplastic nodules” (or adenomatous hyperplasia), are probably a frequent pathway in human hepatocarcinogenesis. We discuss the pathological characteristics of dysplastic nodules and small HCCs. (**Korean J Gastroenterol 2005;45:227-233**)

Key Words: Dysplastic nodule; Hepatocellular carcinoma; Hepatocarcinogenesis; Pathology

인체의 간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)은 일련의 동물실험에서 밝혀졌듯이 다단계의 발생단계를 거치며, 적어도 일부는 전암병변인 형성이상결절(dysplastic nodule, adenomatous hyperplasia)을 거쳐 소간세포암종(small HCC)로 진행된다. 최근 영상 진단학의 발달로 이러한 간세포암종 발생 과정 중 조기 병변에 해당하는 결절 병변에 대한 진단율이 증가되고 있다. 그러나 전 세계적으로 이러한 경계영역 병변에 대한 용어, 진단 기준 및 분류법에 다소 차이가 있어 혼돈스러운 점이 있다. 이번 논문에서는 이러한 간의 결절 병변들에 대한 병리 특성 및 진단기준을 살펴봄으로써

간세포암종의 조기발생 단계에 대한 이해를 넓히고자 한다.¹⁻³

1. 형성이상결절

형성이상결절은 구성하는 간세포가 세포 및 구조 형성이상을 보이나 암종의 소견은 보이지 않는 결절 병변이며 일본 간암연구회의 분류로 adenomatous hyperplasia가 상응되는 병변이다.³⁻⁵ 1 mm 이하의 병변은 형성이상병소라 한다. 형성이상이란 추정 또는 증명된 유전 이상에 의한 조직 변화를 의미하며, 앞으로 간세포암종이 발생할 가능성이 높은 전암병변임을 의미한다. 실제로 형성이상결절의 내부에서

연락처: 박영년, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 병리학교실
Tel: (02) 361-5663, Fax: (02) 362-0860
E-mail: young0608@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Young Nyun Park, M.D., Ph.D.
Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine
134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-361-5663, Fax: +82-2-362-0860
E-mail: young0608@yumc.yonsei.ac.kr

간세포암종의 발생이 관찰되는 경우도 있다. 형성이상결절은 간경변 환자의 14-25%에서 관찰되며, 간세포암종 주위에서 더 자주 발견된다. 주로 B형 간염, C형 간염, 알코올 간경변 등에서 발생하며, 드물게는 간경변이 없는 만성 간질환 환자에서도 발생할 수 있다.

육안 소견에서 형성이상결절은 대부분 주위 간조직과 색, 성상 등이 다르며 절단면이 불룩하게 나오는 특징을 보인다(Fig. 1). 병리조직 특성을 관찰하여 그 정도에 따라 저등도(low grade)와 고등도(high grade)로 분류할 수 있다. 형성이상결절 저등도에서는 결절을 구성하는 간세포의 세포 및 구조 이형성이 적으며, 고등도에서는 형성이상이 중등도 이상으로 관찰되나 암종으로 진단하기에는 부족한 소견이다. 중요한 병리소견으로 작은 간세포 변화(small liver cell change)가 있다. 이는 핵의 크기는 정상 간세포와 비슷하나 세포질이 적어서 핵 대 세포질의 비가 증가되어 있는 소견으로 단위 면적당 세포밀도가 증가된다. 고등도의 형성이상결절에서는 결절 내부의 세포밀도가 주위 간조직에 비하여 1.3배 이상 증가되며, 2배 이상 증가할 때는 간세포암종으로 진단할 수 있다. 그 밖에 형성이상결절에서 자주 관찰되는 소견은 지방변성, Mallory 소체의 출현, 형성이상결절 내 철분 축적 증가, 철분이 과축적된 결절 내에서 철분의 축적이 없는 병소의 출현 등이다(Table 1, Fig. 2). 이러한 병리조직 차

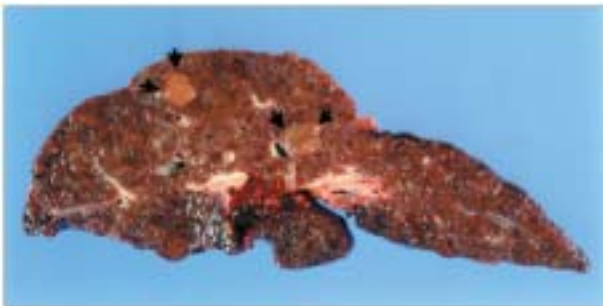


Fig. 1. Dysplastic nodule in hepatitis B viral cirrhosis. Two nodules (arrows) distinct from surrounding cirrhotic nodules in size are easily seen; however, confirmation requires histological examination.

이를 검색하기 위해서는 결절 내외부의 병리소견을 비교 검색하는 것이 도움이 되며, 특히 침샘검을 할 때에는 결절 내부와 외부조직을 모두 포함하도록 주의해야 한다.

추적관찰 연구보고에 의하면 형성이상결절에서 간세포암종으로 진행되는 경우는 약 15-30% 정도이다. 간의 결절 90 예를 평균 33개월간 추적 관찰한 보고에서 형성이상결절 고등도 중 63%에서 간세포암종이 발생한 반면, 형성이상결절 저등도 및 거대 재생결절은 25%에서만 암종으로 진행되었고, 18%에서는 추적 관찰 도중 소실되었다. 따라서 형성이상결절 중 고등도는 치료가 필요한 전암병이며, 저등도는 암종으로의 진행 위험도가 높지 않으므로 3개월 간격으로 추적 관찰한다.^{6,7}

2. 소간세포암종

소간세포암종은 장경 2 cm 이하의 간세포암종을 지칭하며, 종양 변연부의 소견에 따라 병리 특성이 차이가 있다. 경계가 명확한 소간세포암종은 장경 1.5-2.0 cm로서 약 절반에서 섬유 격막을 보인다(Fig. 3). 암종의 분화 정도는 과반수에서 중등도 이상이며, 암종의 문맥 침윤이 27%에서, 간내 전이가 10%에서 관찰된다. 따라서 경계가 명확한 소간세포암종은 크기는 작으나, 진행된 간세포암종과 그 특성이 비슷하다. 이에 반하여 경계가 불명확한 소간세포암종은 장경 1.0-1.5 cm로 대부분 종양 피막이 없고 암종세포가 주위 비종양 간조직의 육주구조로 치환 성장을 하여 종양의 경계가 뚜렷하지 않다(Fig. 4). 대부분 분화가 매우 좋아서 정상 간세포와 유사한 종양 세포가 2층 정도로 두껍지 않은 육주구조를 형성하며, 40%에서 지방 변성을 보인다. 문맥 침윤은 5% 미만에서 관찰되며, 간내 전이는 거의 관찰되지 않는다. 대부분 저혈관성으로 혈관조영상에서 종양염색이 잘 안되지 않는다.⁸ 경계가 불분명한 소간세포암종에 대한 자료를 기초로 하여 조기 간세포암종(early HCC)이 정의되었으며, 가장 초기 단계의 간세포암종이라는 데 그 의미가 있다.⁵ 그러나 조기 간세포암종은 정의에 따라 진단하기 위하여 병변 전체에 대한 병리 검사가 필요하며, 생검조직에서는 진단이 불가능한 제한점이 있다. 또한 조기 간세포암종

Table 1. Features that May be Found in Low Grade and High Grade Dysplastic Nodules

Low grade dysplastic nodule	High grade dysplastic nodule
Normal architecture	Diffuse small cell-change
Normal cytology or large cell change	Nodule-in-nodule lesions with small cell change
Iron accumulation in otherwise non-siderotic liver	Iron accumulation
Iron resistance in otherwise siderotic liver	Iron resistance in siderotic nodule
Diffuse fatty change	Fatty change
Copper accumulation	Clear cell change
	Mallory body clustering

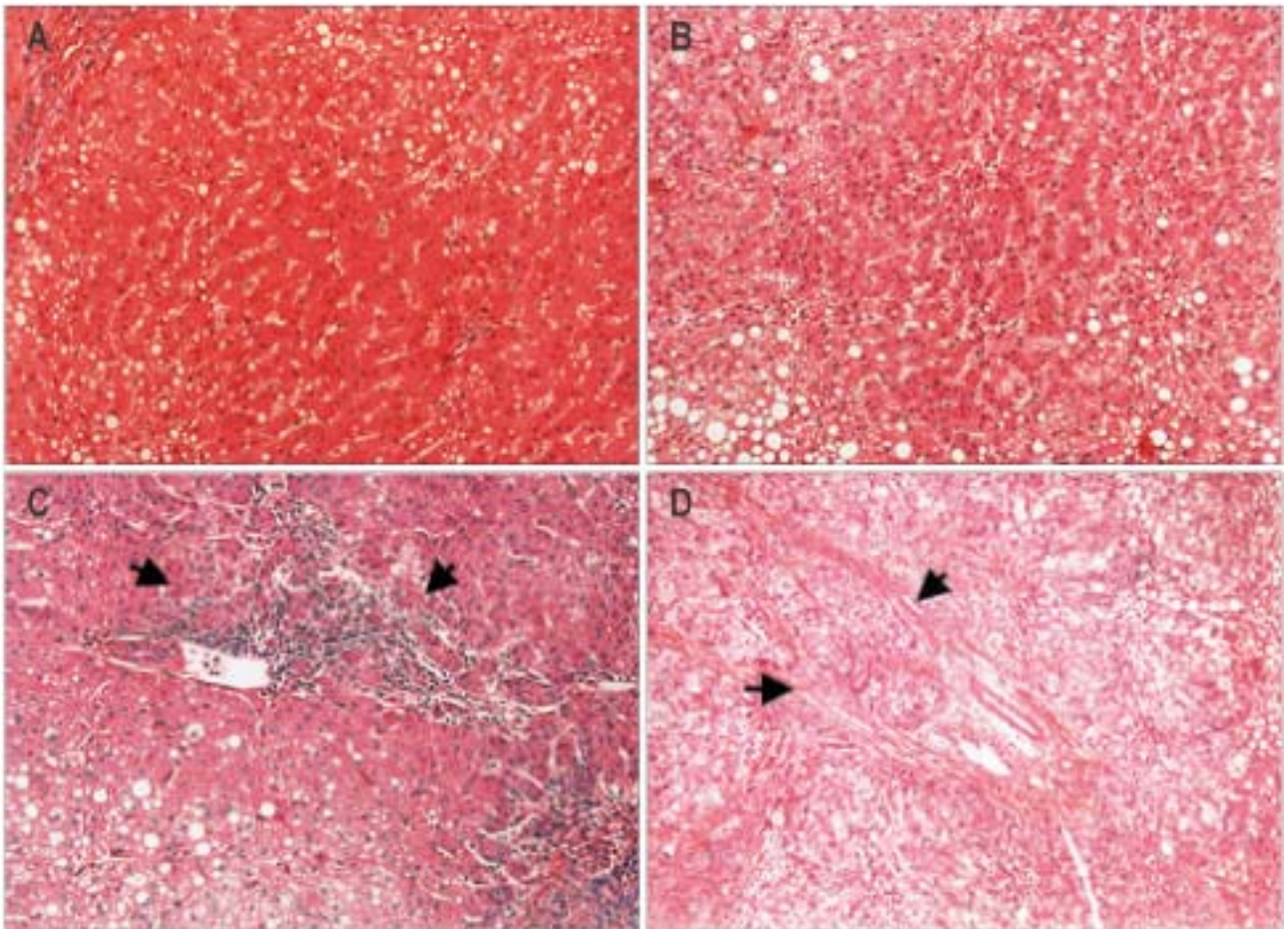


Fig. 2. Pathological features of low grade dysplastic nodule (A), high grade dysplastic nodule (B), well differentiated hepatocellular carcinoma (C) and moderately differentiated hepatocellular carcinoma (D). Stromal invasion of tumor cells (arrows) into the entrapped portal tracts are seen in hepatocellular carcinomas.



Fig. 3. Small hepatocellular carcinoma with distinct margin. The tumor shows an multinodular confluent gross feature with well demarcated margin.

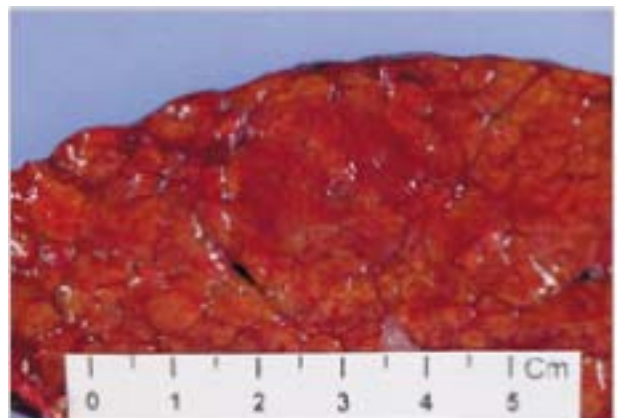


Fig. 4. Small hepatocellular carcinoma with indistinct margin. The tumor shows vaguely nodular gross feature without tumor capsule.

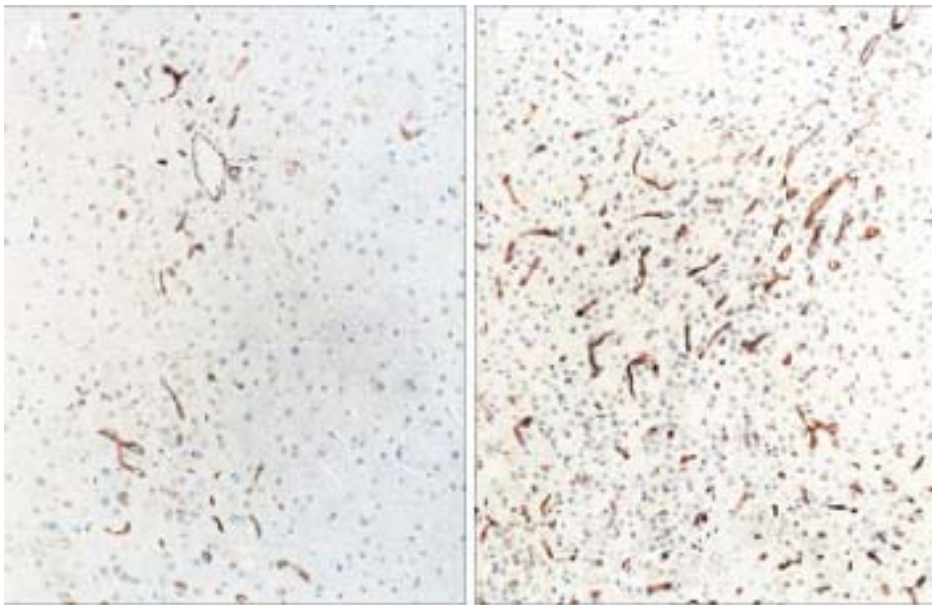


Fig. 5. CD34 positive sinusoidal capillarization. Sinusoidal capillarization is low in low grade dysplastic nodule (A), and is increased in high grade dysplastic nodule with a foci of hepatocellular carcinoma (B).

이라는 진단명은 구미의 의사들이 주축인 International Working Party에서는 사용하고 있지 않으며, 분화가 좋은 간세포암종의 일부가 이에 해당한다.³

형성이상결절 고등도는 분화가 좋은 간세포암종과 병리 소견이 유사해 감별 진단하는 것이 어려운 경우가 많다. 세계 여러 나라의 간병리 전공 학자들이 모여 경계영역 병변에 대한 진단의 일치율을 비교하여 본 결과, 구미의 병리의사가 형성이상결절 고등도로 진단한 것을 일본의 병리의사는 분화가 좋은 조기 간세포암종으로 진단하는 경향이 있었으며, 이러한 진단의 불일치는 절제된 간조직보다 생검조직을 대상으로 하는 경우 더 높았다.⁹ 그 이유로는 간암의 발생은 일련의 연속적인 진행과정으로 병리소견도 점진적으로 변화한다는 점과 구미의 연구는 주로 간이식이 시행된, 진행된 간경변을 대상으로 수행되었고, 일본 연구는 수술 및 생검조직을 대상으로 수행됨으로써 대상 연구 검체의 차이를 들 수 있다. 또한 조기 간세포암종이라는 용어를 구미에서는 사용하지 않는 점도 있다. 따라서 보다 객관적인 병리 지표의 개발이 필요하며 종양세포의 기질 침윤이 간세포암종의 진단기준으로 제시되었다(Fig. 2).¹⁰ 간의 결절 병변에 대한 통일된 진단기준을 도출하기 위하여 국제적인 연구팀이 구성되어 토의 중이며, 가까운 시일 내에 좀더 유용한 진단기준의 개발이 기대된다.

3. 간세포암종의 다발성 발생

여러 개의 결절 병변이 관찰될 경우 간세포암종의 간내전 이와 다중심 발생(multicentric occurrence)의 가능성이 있다. B형 간염바이러스의 통합, 유전체 대립유전자 소실, 종양억제 유전자의 변이 등의 연구보고에서 간세포암종의 독립적

인 다중심 발생이 증명되었으며, 형태 소견으로는 다음과 같은 점이 감별에 도움이 된다. 간내 전이의 경우는 문정맥의 종양색전에서 자라난 종양, 주 종괴 주위에서 여러 개의 위성결절로 존재하는 경우 및 주 종괴 주위에 단독 결절로 보이는 경우에는 주 종괴와 비슷한 조직 소견을 보이거나 분화가 나쁜 경우이다. 반면 형성이상결절에서 간세포암종의 병소가 발생한 병변, 분화가 매우 좋은 간세포암종 및 분화가 좋은 간세포암종의 내부에 중등도 또는 분화가 나쁜 암종이 발생한 병변은 간내 전이 병변이라기보다는 그곳에서 발생하여 증식한 병변으로 간주한다. 따라서 이와 같은 병변이 2개 이상 발생하는 경우는 다중심 발생으로 생각할 수 있다.^{4,5} 간세포암종의 다중심 발생으로 치료 후 암종의 재발이 증가하며, 완치가 어렵다. 간이식 시 적출된 146개의 간 조직에 대한 연구 보고에 의하면 55%에서 간세포암종이 다발성으로 발생되었으며, 그 중 30%에서는 형성이상결절에서 발생한 간세포암종 병소(carcinoma in situ)가 관찰되었다. 또한 형성이상결절이 발생한 간경변 30예에 대한 연구에서는 형성이상결절이 다발성으로 발생한 경우가 33%였으며, 형성이상결절의 수는 평균 3.5개였다. 그중 60%에서 형성이상결절에서 간세포암종이 발생하였고, 80%에서 간세포암종이 동반되어 있었다. 따라서 형성이상결절은, 특히 간경변에서 다발성으로 발생한 경우, 간세포암종의 다중심 발생기전에 중요한 역할을 하는 것 같다.

4. 인체의 다단계 간세포암종 발생 진행에 따른 병리 특성의 변화

인체의 간세포암종 발생과정 중 일부는 저등도 형성이상결절, 고등도 형성이상결절(atypical adenomatous hyperplasia)

의 전암병변의 단계를 거쳐 분화가 좋은 간세포암종이 발생하며, 그 내부에서 분화가 좋지 않은 간세포암종이 발생하는 다단계의 발생과정을 거치는 것으로 생각한다. 각 단계에서의 병리 특성을 살펴보면 다음과 같다.

1) 병변의 크기와 분화도

결절의 크기만으로 형성이상의 정도나 암종의 발생 여부를 알 수는 없으나, 형성이상결절은 대부분 장경 1 cm 전후이다. 결절의 크기가 1.3-1.5 cm로 커지면, 간세포암종이 발생되었을 가능성이 높다. 암종의 크기가 점차 증가함에 따라 분화도가 나쁜 부분이 점차 발생하는데, 대부분 결절 안쪽에서 발생하여 분화가 좋은 암종 내에 분화도가 나쁜 결절이 생기는 “결절 내 결절” 모양을 흔히 보인다. 크기가 1 cm 이하의 암종은 분화가 좋은 간세포암종으로 이루어진 경우가 많고, 1-3 cm 정도가 되면 2가지 이상의 분화도를 보이고, 분화가 좋은 암종의 부분은 점차 감소되어 3 cm 이상이 되면 대부분 중등도 이상의 분화도를 보인다.¹¹

2) 세포증식능 및 세포자멸사

저등도의 형성이상결절은 세포증식과 세포자멸사가 적어서 낮은 세포 역동성을 보이며, 세포증식능은 주위 간경변에 비하여 증가되지 않으나 세포자멸사는 주변의 간경변에 비해 저하된 경향을 보인다. 형성이상결절 고등도에서 세포증식과 세포자멸사가 점차 증가되며, 간세포암종에서 가장 높은 세포증식과 세포자멸사의 역동성을 보인다. 각 결절 병변에서 세포증식과 세포자멸사의 차이를 검색하여 세포 획득 정도를 비교하여 보면 간경변, 형성이상결절 저등도, 형성이상결절 고등도로 진행될수록 점차 증가되어 간세포암종에서 가장 높다.¹²

3) 신생혈관의 증식

혈관신생은 종양의 발생에 필수적이며, 간에서는 담관을 동반하지 않는 동맥(unpaired artery)과 동양구조의 모세혈관화(sinusoidal capillarization) 정도를 관찰함으로써 알 수 있다. Unpaired artery는 간경변에서는 거의 관찰되지 않고, 형성이상결절 저등도에는 발달이 미미하며 그 수가 매우 적다. 고등도의 형성이상결절에서는 점차 증가하며, 간세포암종으로 진행되면 많은 수의 unpaired artery가 관찰된다. CD34를 이용한 면역염색을 하면 모세혈관화를 관찰할 수 있으며, 간세포암종 발생의 진행에 따라 점차 증가한다(Fig. 5).¹³ 신생혈관 형성을 촉진시키는 대표적인 인자인 혈관내피세포 성장인자도 간세포암종 발생과정이 진행됨에 따라 점차 증가되며, 간세포암종에서 가장 높다.¹⁴

4) Telomere 길이 감소와 telomerase 재활성

Telomere 길이 감소와 telomerase 재활성은 암종 발생에 필수적인 요소이다. Telomerase 재활성은 간세포암종 발생과정 중 형성이상결절 저등도에서 고등도로 진행되는 단계에서 급격히 증가하며, 간세포암종에서 가장 높다. Telomere는 간경변 환자에서 서서히 감소되어, 저등도 형성이상결절에서 고등도 형성이상결절로 진행되는 단계에서 급격히 감소하며, 간세포암종에서 변화가 가장 크다. Telomere 길이 조절 인자로 알려진 telomeric repeat binding protein (TRF)1, TRF2, TRF1-interacting nuclear protein 2는 telomere 길이 감소에 따라 점진적으로 증가한다. 한편 저등도의 형성이상결절의 17%에서는 고등도 형성이상결절과 비슷한 정도로 telomere 길이가 감소되고, 7%에서는 telomerase 활성도가 증가된다. 이러한 소견을 보이는 저등도의 형성이상결절은 아직 형태 변화는 일어나지 않았으나, 생물학 특성은 고등도 형성이상결절에 가깝다.^{15,16}

5. 감별 진단

형성이상결절과 간세포암종은 다음과 같은 간의 결절 병변과 감별이 필요하다.

1) 거대 재생결절(Large regenerative nodule)

거대 재생결절이란 간경변의 재생결절들 중 장경 약 0.5 cm 이상의 큰 크기의 결절로서, 결절을 구성하는 간세포는 주위 간경변 결절의 간세포와 동일하다. 그러나 실제로는 간생검 조직에서 병리의사가 거대 재생결절과 형성이상이 미약한 저등도의 형성이상결절을 감별하는 것은 어려운 경우가 많으며, 이런 경우 hepatocellular nodule of uncertain type 또는 hepatocellular nodule of uncertain malignant potential으로 잠정적인 진단을 한 후 추적 관찰하는 것이 바람직하다.

거대 재생결절의 자연경과에 대한 보고는 적으나, 17명의 간경변 환자에서 발생한 거대 재생결절들을 치료하지 않고 13-52개월간 추적 관찰한 연구에서 24%의 결절은 관찰기간 중 소실되어 더 이상 방사선 검사에서 관찰되지 않았으며, 76%는 크기의 변화가 없었다.¹⁷ 거대 재생결절의 발생과정은 잘 알려져 있지 않으나, 혈액공급의 부분적인 장애로 인한 간세포의 활발한 증식 또는 괴사 후 간세포 재생에 의한 것으로 생각한다.

2) 국소결절증식(Focal nodular hyperplasia, FNH)과 국소결절증식양 결절(FNH-like nodule)

FNH는 그 중심부에서 시작하는 방사선의 섬유화가 특징이며, 섬유조직 내에는 다수의 벽이 두터운 동맥들이 존재하며 담관과 담소관의 증식이 관찰된다. 주변 간조직은 대

부분 정상 소견을 보인다. 이에 반하여 형성이상결절에서는 비교적 정상적인 모습의 문맥역들이 관찰되고, 주위 간조직은 대부분 간경변의 소견을 보이는 차이점이 있다.

최근 간경변 환자에서 FNH-like nodule이 보고되었는데, 혈관 조영에서 과다혈관 병변이므로 간세포암종, 형성이상결절과 감별에 주의를 요한다. 이러한 결절은 특히 알코올 간경변에서 발생하는데, 기형적인 동맥이 있는 방사선의 섬유화 및 결절 내부의 철분 침착이 FNH-like nodule을 진단하는데 도움이 된다.^{18,19} 그러나 간생검 조직에서는 이러한 섬유화 부분이 관찰되지 않을 수 있으며, 또한 FNH, FNH-like nodule에서도 작은 간세포 변화를 보일 수 있어 감별진단에 주의가 필요하다.

3) 간세포선종(Hepatocellular adenoma)

간세포선종은 대체로 크기와 모양이 균일한 간세포로 이루어진 양성 종양이다. 종양 내부에 문맥역의 구조가 존재하지 않으므로 형성이상결절과 감별이 가능하며, 국소결절 증식의 특징적인 방사선 섬유화가 관찰되지 않는다. 그러나 분화가 매우 좋은 간세포암종과의 감별은 어려워서 생검소견만으로 감별이 거의 불가능한 경우가 있으며, 임상소견을 참조하는 것이 도움이 된다.

4) 간세포암종과 담관상피암종의 중간형

간의 원발 암종은 간세포암종과 담관상피암종으로 대별된다. 간혹 간세포암종과 담관상피암종의 중간형태의 병리 특성을 보이는 경우가 있다. 조직은 비교적 작은 크기의 종양세포가 육주상 또는 위선형을 구성하고, 섬유 기질을 보이며, 점액의 형성은 관찰되지 않는다. 또한 종양은 AFP, anti-hepatocyte 등의 간세포 표지자와 cytokeratin 7번, 19번 등의 담관상피 표지자를 모두 표현한다. 간세포와 담관상피세포로 모두 분화할 수 있는 원시 모세포에서 기원한 종양으로 간세포암종과 담관상피암종의 중간 정도의 생물학 특성을 보이는 것으로 추정되며, 좀더 연구가 필요하다.²⁰

결 론

만성 간염 및 간경변에서 발생하는 형성이상결절은 전암 병변으로, 고등도 형성이상결절은 간세포암종과 비슷한 병리생물학 특성을 보이며 암종 발생 위험도가 높은 반면, 저등도는 암종 발생 가능성이 낮다. 조기 간세포암종은 대부분 분화가 매우 좋고 종양의 경계가 불명확한 특징을 보이며, 진행 간세포암종과 생물학 특성의 차이를 보인다. 따라서 간의 결절 병변이 발견되면, 생검을 시행하여 병리 소견을 확인함으로써 각 결절의 병리생물학 특성에 맞는 치료계획을 수립하는 것이 바람직하다.

참고문헌

1. Theise N, Park YN, Kojiro M. Dysplastic nodules and hepatocarcinogenesis. *Clin Liver Dis* 2002;6:497-512.
2. Park YN. Borderline lesion of hepatocellular nodule (dysplastic nodule): Terminology and significance as precancerous lesion. *Med Postgraduate* 1998;6:358-364.
3. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesion. *Hepatology* 1995;22:983-993.
4. Korean Liver Cancer Study Group. The general rules for the study of primary liver cancer. 2nd ed. Seoul: Sungmoongak, 2004.
5. The Liver Cancer Study Group of Japan. Classification of primary liver cancer. 1st English ed. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd., 1997.
6. Borzio M, Fargion S, Borzio F, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003;39:208-214.
7. Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, Nonomura A, Nakanuma Y. Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules: a prospective study. *Gastroenterology* 1998;115:1216-1222.
8. Nakashima O, Sugihara S, Kage M, Kojiro M. Pathomorphologic characteristics of small hepatocellular carcinoma: A special reference to small hepatocellular carcinoma with distinct margins. *Hepatology* 1995;22:101-105.
9. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view. *Liver Transpl* 2004;10(suppl):3S-8S.
10. Park YN, Kojiro M, Kondo F, et al. High grade dysplastic nodules vs. early hepatocellular carcinoma: detection of true stromal invasion by immunostain for biliary type cytokeratins. *Hepatology* 2004;40(abstr):227A.
11. Hirohashi S, Blum HE, Ishak KG, et al. Hepatocellular carcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. 1st ed. Lyon: IARC Press, 2000:159-172.
12. Park YN, Chae KJ, Kim YB, Park C, Theise N. Apoptosis and proliferation in hepatocarcinogenesis related to cirrhosis. *Cancer* 2001;92:2733-2738.
13. 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.
14. Park YN, Kim YB, Yang KM, Park C. Increased expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the

- early stage of multistep hepatocarcinogenesis. Arch Pathol Lab Med 2000;124:1061-1065.
15. Oh BK, Chae KJ, Park C, et al. Telomere shortening and telomerase reactivation in dysplastic nodules of human hepatocarcinogenesis. J Hepatol 2003;39:786-792.
 16. Oh BK, Kim YJ, Park C, Park YN. Upregulation of telomere binding proteins, TRF1, TRF2 and TIN2 is related to telomere shortening during human multistep hepatocarcinogenesis. Am J Pathol 2005;166:73-80.
 17. Kondo F, Ebara M, Suigiura N, et al. Histologic features and clinical course of large regenerative nodules: evaluation of their precancerous potentiality. Hepatology 1990;12:592-598.
 18. Guaglia A, Tibballs J, Grasso A, et al. Focal nodular hyperplasia-like areas in cirrhosis. Histopathology 2003;42:14-21.
 19. Nakashima O, Kurogi M, Yamaguchi R, et al. Unique hypervascular nodules in alcoholic liver cirrhosis: identical to focal nodular hyperplasia-like nodules? J Hepatol 2004;41:992-998.
 20. Kim H, Park C, Han KH, et al. Primary liver carcinoma of intermediate (hepatocyte-cholangiocyte) phenotype. J Hepatol 2004;40:298-304.
-