

## 경계영역성 간세포결절(이형성 결절)

- 용어의 선택과 간세포암종의 전암성 병변으로서의 의의 -

### Borderline Lesion of Hepatocellular Nodule (Dysplastic Nodule)

- Terminology and Significance as Precancerous Lesion -

박 영 년 \*

최근 간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)의 조기 및 전암 병변을 진단하고자 하는 노력 및 영상 진단학의 발달로 만성 간질환에서, 특히 간경변에서 발생하는 비교적 큰 크기의 결절에 대해 관심이 집중되고 있다. 이러한 결절이 발견되어 병리조직학적으로 살펴보면, 소간세포암종(small HCC)인 경우도 있으나, 그 밖에 결절내부에 비교적 정상 크기의 문맥역(portal tract)들이 존재하며 결절을 구성하는 간세포들에서 세포학적 및 구조적 비정형성이 관찰되지 않거나, 비정형성이 관찰되나 HCC의 진단에는 부족한 경우가 있다. 이러한 병변들은 장경 0.8cm 또는 1cm 이상의 결절들을 대상으로 할 때 간경변증 환자의 14-25%에서 발생되며, 이러한 결절성 병변들이 간세포암종의 전암병변임을 입증하는 많은 연구들이 보고되었다<sup>1-18)</sup>.

그동안 이러한 병변들이 다양한 이름으로 보고되어서 다소 혼동을 유발한 점이 없지 않으므로, 이러한 경계영역성 간세포결절에 대한 용어의 선택과 간세포암종의 전암성 병변으로서의 의의에 대하여 정리해보고자 한다.

#### 용어의 선택

##### 1. 이형성 결절(Dysplastic nodule)의 정의

이러한 결절성 병변들은 선종성 과증식(adenomatous hyperplasia, AH)<sup>1-3,7,15)</sup>, 거대증식성 결절(macroregenerative nodule, MRN)<sup>6,8,10)</sup>, hepatocellular pseudotumor<sup>12)</sup>, borderline lesion<sup>13)</sup> 등의 이름으로도 불려져 왔다. AH는 Edmondson이 한정된 성장능을 가진 병변이란 의미로 처음 기술한 이래 주로 일본의 연구자들 사이

에 널리 사용되어 왔으며<sup>1-3,7,15)</sup>, MRN은 구미의 연구 논문에서 주로 쓰여 왔다<sup>6,8,10)</sup>. 그러나 이러한 명칭들은 병변의 특성을 나타내는데 다소 부적절한 점이 있어, 1994년 World Congress of Gastroenterology에서 Working International Party는 '이형성 결절(dysplastic nodule)'로 명명하기를 제안하였다<sup>14)</sup>. 이형성(dysplasia)이란 추정 또는 증명된 유전학적 이상에 의한 조직학적 변화를 의미한다. 이는 생물학적 특성에 중점을 둔 명칭으로서 현재로서는 양성인지 악성인지 확실히 결정하기 어려우나 앞으로 간세포암종이 발생할 가능성이 높은 전암 병변임을 의미한다<sup>14)</sup>.

그 동안의 연구보고에서는 MRN 또는 AH를 장경 0.8cm<sup>9,15)</sup> 또는 1.0cm 이상<sup>6,8,10)</sup>의 결절로 제한하였으나, Working International Party의 새로운 정의에서는 장경 1mm 이상은 '이형성 결절'로, 그 이하는 '이형성 병소(dysplastic foci)'로 정의하였다. 간암 발생과정을 고려하면 육안적으로 관찰 가능한 크기의 이형성 결절이 형성되기 이전에 더 작은 크기의 병소의 발생이 선행될 것이다. 따라서 이형성 결절을 진단하는데 결절의 크기가 중요한 진단 기준은 되지 않을 것으로 생각된다<sup>11,14)</sup>.

##### 2. 이형성 결절의 분류 및 병리학적 소견

이형성 결절은 간의 결절성 병변으로서 대부분 간경변증에서 발생하며, 육안 소견상 대부분 주위 간조직과 색, 성상 등이 틀리고 절단면이 불룩하게 나오는 특징을 보인다(Fig. 1). 이형성 결절의 내부에서는 비교적 정상 크기의 문맥역(portal tract)이 존재하는 것이 특징적이다.

이형성 결절은 구성하는 간세포의 이형성 정도에 따라 저등도(low grade)와 고등도(high grade)로 분류된다. 즉 이형성 결절 저등도(dysplastic

\* 연세대학교 의과대학 병리학교실



Fig. 1. Dysplastic nodule (arrows), measuring 1.6cm in diameter, showing bulging cut surface and distinct color and texture from surrounding cirrhotic nodules due to chronic hepatitis B and chronic hepatitis D

nodule, low grade)에서는 간세포의 이형성이 적으며, 이형성 결절 고등도(dysplastic nodule,

high grade)는 중등도 이상의 이형성을 보이거나 악성의 진단에는 부족한 소견을 보인다(Fig. 2). 이것을 이전의 분류와 비교하여 보면 대략 다음과 같이 연관지어 볼 수 있다.

① Type I MRN - ordinary AH - dysplastic nodule, low grade

② Type II MRN - atypical AH - dysplastic nodule, high grade

이형성 결절의 병리조직학적 진단기준은 학자들 간에 다소 다를 수 있으나, 기본적인 진단기준은 Table 1과 같다<sup>14)</sup>. 소간세포 이형성(small liver cell dysplasia, SCD)은 고등도 이형성 결절의 소견으로서, 핵의 크기는 정상 간세포와 비슷하나 세포질의 양이 적어져서 핵 대 세포질의 비가 증가된다<sup>7,10,11,19)</sup>. 반면 대간세포 이형성(large liver cell dysplasia, LCD)은 간세포의 세포질과 핵의 크기가 증가되고 핵의 과염색성, 다형성 등이 관찰되는 소견이다. Anthony 등은 LCD가 정상 간, 간경변증 및 HCC로 진행됨에 따라 발생빈도가 증가하는 것을 관찰 보고하고, 이러한 소견을 전

Table 1. Histological Criteria to Distinguish Hepatocellular Nodules<sup>14)</sup>

Histologic Features	Large Regenerative Nodule	Dysplastic Nodule, Low Grade	Dysplastic Nodule, High Grade	Well Differentiated HCC	Moderately Differentiated HCC
Primary group					
Mitotic figures, at least moderate (>5/10HPF)	-	-	-	-	+
Cell density more than twice normal <sup>a</sup>	-	-	-	+	+
Nuclear hyperchromasia	-	-	+	+	+
Irregular nuclear contour, at least moderate	-	-	-	+	+
Clone-like populations	-	+	+	+	+
Plates more than 3 cells wide	-	-	-	-	+
Secondary group					
Cell density more than 1.3 times normal	-	-	+	+	+
Irregular nuclear contour, at least mild	-	-	+	+	+
Pseudogland formation	+ <sup>b</sup>	-	+	+	+
Cytoplasmic basophilia	-	-	+	+	+
Cytoplasmic clear cell change	-	-	+	+	+
Reticulin less than normal	-	-	-	-	+
Resistance to iron accumulation	-	?	+	+	+
Mitotic figures, occasional (1-5/10 HPF) <sup>c</sup>	-	-	+	+	+
Invasion of stroma or portal tracts	-	-	-	+	+

The presence of any one feature in the primary group is highly suggestive of one of the lesions with a '+' sign in that row. Features in the secondary group have differential value but are individually less significant. If a lesion lacks a feature listed with a '+' sign, this does not exclude the diagnosis. Invasion is tentatively placed in the secondary group until there is more published experience with this feature.

HCC : hepatocellular carcinoma, HPF : high power field (10x40)

<sup>a</sup> As a measure of increased nuclear to cytoplasmic ratio

<sup>b</sup> Especially when cholestasis present.

<sup>c</sup> Mitoses may occur in any lesion in the presence of cholestasis or recent necrosis.

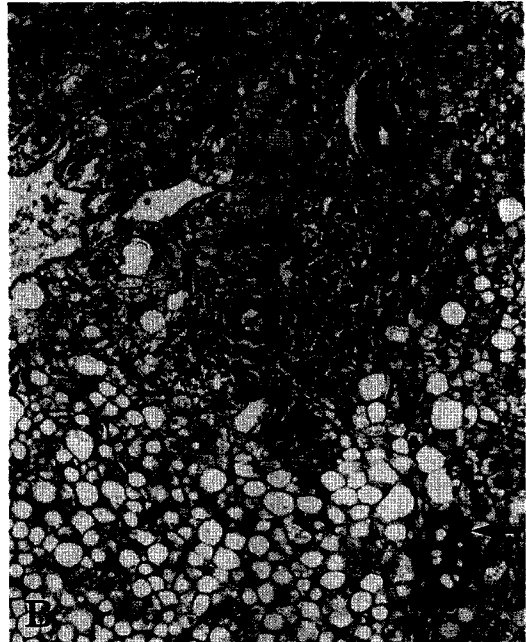
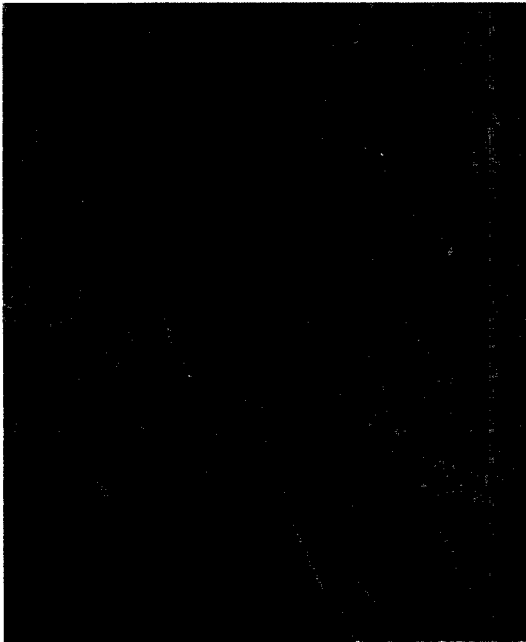


Fig. 2. Microscopic feature of dysplastic nodule. A. Dysplastic nodule low grade (arrows) showing portal tracts in the nodule (H&E, x40), B. Dysplastic nodule high grade showing small liver cell dysplasia in the upper part, fatty change in the lower part and unpaired arteries (arrows) (H&E, x100)

암병변의 하나로 기술하였다<sup>20)</sup>. 그러나 그 후 LCD는 B형 및 C형 만성 간염에서 자주 관찰되고, LCD에서 HCC로의 발생이 관찰되지 않는 경우가 많이 있으며, LCD의 염색체는 이배수체 (aneuploidy)가 아니라 다배수체 (multiploidy) 상태임이 밝혀졌다<sup>21,22)</sup>. 또한 LCD에서 관찰되는 핵의 변화는 조기 간세포암종에서 관찰되는 핵의 모습과는 차이가 있다. 따라서 LCD는 전암병변의 소견이 아니라 반응성 변화 (reactive change)라는 견해가 지배적이며, 이에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.

거대 재생결절 (large regenerative nodule)은 간경변의 재생결절들 중 장경 0.5cm 이상의 큰 결절로서<sup>23,24)</sup>, 거대 재생결절과 이형성 결절의 감별 진단에 도움이 되는 병리학적 소견은 Table 2와 같다<sup>17)</sup>. 그러나 실제로는, 특히 세침 생검된 조직의 경우에는, 거대 재생결절과 이형성이 미약한 저등도의 이형성 결절의 감별이 어려운 경우가 많다. 이런 경우 'hepatocellular nodule of uncertain type' 또는 'hepatocellular nodule of uncertain malignant potential'로 잠정적으로 진단할 수 있

으며 추적조사가 필요하다<sup>14)</sup>.

### 이형성 결절의 간세포암종 전암성 병변으로서의 의의

#### 1. 이형성 결절의 전암성 병변으로서의 증거

현재 이형성 결절, 특히 이형성 결절 고등도는 전암성 병변으로 생각되며, 이를 지지하는 소견들은 다음과 같다.

① 이형성 결절은 주로 HCC가 발생한 간의 종괴 주변에서 발견되며, 이는 통계학적으로 의의가 있다<sup>8,10)</sup>.

② 이형성 결절에서 한개 또는 서너개 가량의 microscopic HCC의 발생이 관찰되는 경우가 있다.<sup>1,3,4,6,15,16,25)</sup>

③ 분자병리학적 연구를 통해 이형성 결절이 단일 클론의 증식임이 증명되었다<sup>26,27)</sup>.

④ 이형성 결절 고등도에서 비배수성의 발생이 증가된다<sup>28,29)</sup>.

⑤ 이형성 결절의 세포증식능의 증가는 이형성 결절 저등도, 고등도 및 HCC가 발생함에 따라 의

**Table 2.** Features Distinguishing Dysplastic Nodules from Regenerative Nodules<sup>17)</sup>

Dysplastic nodules
Clone-like features in the entire nodule or clone-like domains of cells within the nodule
Unpaired arteries (i.e., without accompanying bile ducts)
Dysplasia, focal or diffuse, particularly of small cell type
Compression of portal structures
Dysplastic nodules are usually few in number (<10) within a liver
Large regenerative nodules
Sinusoidal dilatation
Often seen diffusely (uncountable numbers) in a cirrhotic, posthepatic liver
Absence of features of dysplastic nodules

의있게 증가된다<sup>30-33)</sup>.

⑥ 그 밖에 이형성 결절, 특히 이형성 결절 고등도에서는 전암병변의 특성으로 알려진 다음과 같은 병리조직학적 소견이 자주 관찰된다; 소간세포 이형성(small liver cell dysplasia)<sup>3,10,15)</sup>, Mallory 소체의 출현<sup>34,35)</sup>, 이형성 결절 내 철분 축적 증가<sup>36)</sup>, 철분이 과축적된 결절 내에서 철분의 축적이 없는 병소의 출현<sup>37,38)</sup>, 이형성이 심해질수록 동양구조의 모세혈관화 즉, 혈관내피세포의 유창 감소, 기저막 축적, factor VIII 및 CD34의 표현 등의 증가<sup>39, 40)</sup>, perisinusoidal cell의 감소<sup>41)</sup> 및 지방변성<sup>42)</sup>.

⑦ 신생혈관의 증식 즉, 담관을 동반하지 않는 muscular artery(unpaired artery)의 증식이 간경변 결절, 이형성 결절 저등도, 이형성 결절 고등도, HCC가 발생함에 따라 의의있게 증가된다<sup>43)</sup>.

⑧ Insulin-like growth factor II gene의 allelic imbalance가 이형성 결절과 간세포암종에서 관찰된다<sup>44)</sup>.

이형성 결절 저등도에서는 위에 기술한 이형성 결절 고등도에서 자주 관찰되는 전암병변의 병리조직학적 특성들 및 세포증식능의 증가, DNA의 비배수성의 출현 등이 관찰되지 않으며, 세포증식능이 주위 간경변 결절과 비슷하므로 전암병변으로서의 의의에 대한 의문점이 제기될 수 있다<sup>28,32)</sup>. 그러나 이형성 결절 저등도가 HCC의 발생과 의의 있는 연관성을 보이며<sup>8,10)</sup>, 이형성 결절 저등도에서 주위의 간경변 결절에 비해 의의있게 증가된 신생혈관의 증식을 보이는 점<sup>43)</sup>은 이형성 결절 저등도가 아직 병리조직학적 비정형성은 미약하나 전암병변일 가능성을 시사한다.

이상과 같이 이형성 결절, 특히 이형성 결절 고등도와 HCC는 긴밀한 연관관계를 가지고 있어, 적어도 이형성 결절의 존재는 앞으로 HCC가 발생할 가능성이 높은 것을 예견하는 지표로 생각된다.

이형성 결절 고등도를 절제한 후 3년간 추적 관찰한 연구보고에 따르면 이형성 결절 고등도에서 microscopic HCC가 관찰된 경우에는 모든 예(3/3)에서, microscopic HCC가 관찰되지 않는 경우에는 36%(4/11)에서 HCC가 발생되었다<sup>2)</sup>. 또한 방사선학적 검사에서 이형성 결절 고등도가 관찰되어 연속 생검을 통해 추적 관찰한 보고에 의하면 HCC가 발생되기까지의 최단 기간은 4개월이었다<sup>3)</sup>.

그러나 아직 모든 이형성 결절 고등도에서 장차 악성 종양이 발생할 것인지 또는 HCC의 어느 정도가 이형성 결절에서 발생된 것인지는 확실하지 않으며, 이들 병변의 생물학적 특성을 규명하기 위해서는 분자병리학적 연구를 포함한 좀 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

## 2. 다단계 간암 발생에서 이형성 결절의 의의

동물의 간암 발생실험에서 밝혀졌듯이 인체의 간암 발생과정도 다단계의 발생과정을 거쳐 발생할 수 있을 것으로 생각된다<sup>5,17,41)</sup>. 이형성 결절, 특히 고등도의 이형성 결절에서 microscopic HCC가 발생하거나, 또는 HCC의 변연부에서 이형성 결절의 자취가 관찰되는 경우와 같은 병리학적 소견은 이형성 결절이 다단계 간암 발생의 조기단계임을 뒷받침한다. 또한 쥐의 간암 발생 과정 중 초기에 관찰되는 현미경적 소견인 변이 간세포 병소(foci of altered hepatocyte)에 상응하는 병변이 인체의 간에서도 연구 보고되었다<sup>11)</sup>.

이형성 결절에서 HCC가 발생하는 경우에는 기본 간엽구조의 파괴없이 대부분 normotrabeular type의 분화가 좋은 HCC(Edmondson Steiner grade I)가 발생하며, 병변내에 부분적으로 문맥역이 존재하는 것이 특징적이다. 이러한 병변을 조기 간세포암종(early HCC)으로 부르기도 하나<sup>5)</sup>, International Working Party에서는 그러

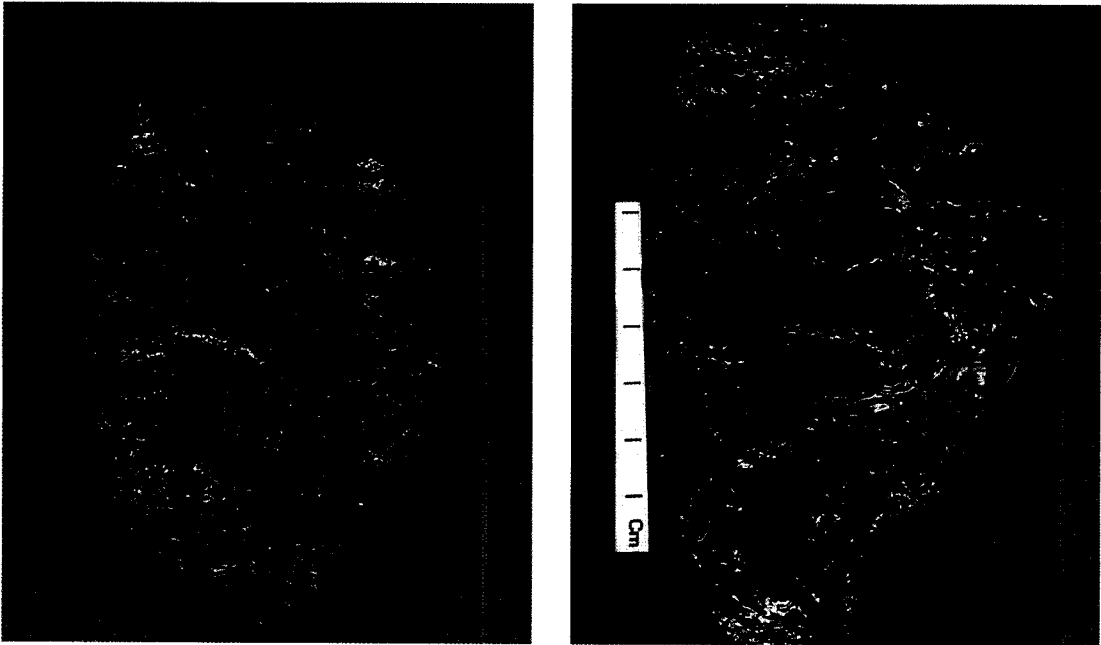


Fig. 3. Synchronous multicentric hepatocellular carcinomas in macronodular cirrhosis due to chronic hepatitis B. There were three well differentiated hepatocellular carcinomas arising in dysplastic nodule high grade (short arrows), a dysplastic nodule high grade (long arrows) and a dysplastic nodule low grade (arrow heads).

한 명칭의 사용을 권장하지 않고 있다<sup>47)</sup>.

### 다발성 간세포암종 발생에서 이형성 결절의 의의

최근 조기 병변에 대한 진단 기술 및 병리학적인 연구의 발달로 간세포암종의 다발성 발생에 대한 이해가 높아지고 있다. 분화가 매우 좋은 HCC의 경우에는 대부분 전이를 일으키지 않으므로 병리학적인 소견상 이형성 결절에서 분화가 매우 좋은 간세포암종의 병소가 발생한 경우 간내 전이성 병변이라기보다는 그 곳에서 발생하여 증식한 병변으로 간주할 수 있다. 따라서 위와 같은 병리소견을 보이는 병변이 2개 이상 관찰되면 다발성 간세포암종으로 간주할 수 있다 (Fig. 3)<sup>45,46)</sup>. 또한 이러한 소견을 보이는 병변들이 다발성 기원인이 분자생물학적 연구 보고들에 의하여 밝혀졌다<sup>46,47)</sup>.

최근 간이식시 직출된 146개의 간 조직에 대한 연구 보고에 의하면 55%에서 간세포암종이 다발성으로 발생되었으며, 그 중 30%에서는 이형성 결절에서 발생한 간세포암종 병소(carcinoma in situ)가 관찰되었다<sup>48)</sup>. 또한 이형성 결절이 발생한

간경변증 30예에 대한 연구에서는 이형성이 다발성으로 발생한 경우가 33%이었으며, 이형성 결절의 수는 평균 3.5개였다. 그 중 60%가 이형성 결절에서 HCC의 발생이 관찰되었고, 80%에서 HCC가 동반되어 있었다<sup>49)</sup>. 따라서 이형성 결절은, 특히 간경변증 환자에서 다발성으로 발생한 경우, HCC의 다발성 발생기전에 중요한 역할을 하는 것 같다.

### 결 론

간암의 발생과정에는 일련의 동물실험에서 밝혀졌듯이, 간암종의 형성 이전에 형태학적 변화를 동반하거나 동반하지 않는 유전생물학적 변이가 실행될 것으로 생각된다. 만성 간질환에서 발생하는 이형성 결절, 특히 고등도의 이형성 결절은 전암병변으로서 다단계 간암 발생 과정의 초기 변화로 생각된다. 이러한 병변에 대한 연구를 통해 인체의 간암 발생과정에 대한 이해를 높일 수 있을 것으로 생각되며, 또한 전암 및 조기 간암종의 진단 및 치료의 새로운 도약이 기대된다.

## REFERENCES

1. Arakawa M, Kage M, Sugihara S, Nakashima T, Suenaga M, Okuda K (1986) : Emergence of malignant lesions within an adenomatous hyperplastic nodule in a cirrhotic liver ; observation in five cases. *Gastroenterology*, **91** : 198-208
2. Kaji K, Terada T, Nakanuma Y (1994) : Frequent occurrence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers after surgical resection of atypical adenomatous hyperplasia (borderline hepatocellular lesion) : a follow-up study. *Am J Gastroenterol*, **89** : 903-908
3. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S et al. (1990) : Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet*, **336** : 1150-1153
4. Wada K, Kondo F, Kondo Y (1988) : Large regenerative nodules and dysplastic nodules in cirrhotic livers : a histopathologic study. *Hepatology*, **8** : 1684-1688
5. Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y (1991) : Early stages of multistep hepatocarcinogenesis : adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol*, **22** : 172-178
6. Furuya K, Nakamura M, Yamamoto Y, Toge K, Otsuka H (1988) : Macroregenerative nodule of the liver. A clinicopathological study of 345 autopsy cases of chronic liver disease. *Cancer*, **61** : 99-105
7. Terada T, Terasaki S, Nakanuma Y (1993) : A clinicopathologic study of adenomatous hyperplasia of the liver in 209 consecutive cirrhotic livers examined by autopsy. *Cancer*, **72** : 1551-1556
8. Theise ND, Schwartz M, Miller C, Thung SN (1992) : Macroregenerative nodules and hepatocellular carcinoma in forty-four sequential adult liver explants with cirrhosis. *Hepatology*, **16** : 949-955
9. Ferrell L, Wright T, Lake J, Roberts J, Ascher N (1992) : Incidence and diagnostic features of macroregenerative nodules vs small hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers. *Hepatology*, **16** : 1372-1381
10. Hytioglou P, Theise ND, Schwartz M, Mor E, Miller C, Thung SN (1995) : Macroregenerative nodules in a series of adult cirrhotic liver explants : issues of classification and nomenclature. *Hepatology*, **21** : 703-708
11. Su Q, Benner A, Hofmann W, Otto G, Pichlmayr R, Bannasch P (1997) : Human hepatic preneoplasia : phenotypes and proliferation kinetics of foci and nodules of altered hepatocytes and their relationship to liver cell dysplasia. *Virchows Arch*, **431** : 391-406
12. Nagasue N, Akamizu H, Yukaya H, Yuuki I (1984) : Hepatocellular pseudotumor in the cirrhotic liver. report of three cases. *Cancer*, **54** : 2487-2494
13. Ferrell LD, Crawford JM, Dhillon AP, Scheuer PJ, Nakanuma Y (1993) : Proposal for standardized criteria for the diagnosis of benign, borderline and malignant hepatocellular lesions arising in chronic advanced liver disease. *Am J Surg Pathol*, **17** : 1113-1123
14. International Working Party (1995) : Terminology of nodular hepatocellular lesion. *Hepatology*, **22** : 983-993
15. Nakanuma Y, Terada T, Terasaki S et al. (1990) : "Atypical adenomatous hyperplasia" in liver cirrhosis : low grade hepatocellular carcinoma or boderline lesion? *Histopathology*, **17** : 27-35
16. Theise ND, Lapook JD, Thung SN (1993) : A macroregenerative nodule containing multiple foci of hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic liver. *Hepatology*, **17** : 993-996
17. Theise ND (1995) : Macroregenerative (dysplastic) nodules and hepatocarcinogenesis : theoretical and clinical considerations. *Semin Liver Dis*, **15** : 360-371
18. 박영년 (1997) : 간의 이형성 결절. *한국간담췌외과학회지*, **1** : 159-170
19. Watanabe S, Okita K, Harada T et al. (1983) : Morphological studies of the liver cell dysplasia. *Cancer*, **51** : 2197-2205
20. Anthony PP (1976) : Precursor lesions for liver cancer in humans. *Cancer Res*, **36** : 2579-2582
21. Crawford JM (1990) : Pathological assessment of liver cell dysplasia and benign liver tumors : differentiation from malignant tumors. *Semin Diagn Pathol*, **7** : 115-128
22. Rubin EM, DeRose PB, Cohen C (1994) : Comparative image cytometric DNA ploidy of liver cell dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol*, **7** : 677-680
23. Piao Z, Park YN, Kim H, Park C (1997) : Clonality of large regenerative nodules in liver cirrhosis. *Liver*, **17** : 251-256
24. Kondo F, Ebara M, Suigiura N et al. (1990) : Histologic features and clinical course of large regenerative nodules : evaluation of their precancerous potentiality. *Hepatology*, **12** : 592-598
25. Nakanuma Y, Terada T, Ueda K, Terasaki S, Nonomura A, Matsui O (1993) : Adenomatous hyperplasia of the liver as a precancerous lesion. *Liver*, **13** : 1-9
26. Aihara T, Noguchi S, Sasaki Y, Nakano H, Monden M, Imaoka S (1996) : Clonal analysis of precancerous lesion of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, **111** : 455-461
27. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Terada M, Hasegawa H (1988) : Clonal origin of atypical adenomatous hyperplasia of the liver and clonal identify with hepa-

- tocellular carcinoma. *Gastroenterology*, **95** :1664-1666
28. Orsatti G, Theise ND, Thung SN, Paronetto F (1993) : DNA image cytometric analysis of macroregenerative nodule (adenomatous hyperplasia) of the liver : evidence in support of their preneoplastic nature. *Hepatology*, **17** : 621-627
  29. Terasaki S, Terada T, Nakanuma Y, Nonomura A, Unoura M, Kobayashi K (1991) : Argyrophilic nucleolar organizer regions and alpha-fetoprotein in adenomatous hyperplasia in human cirrhotic livers. *Am J Clin Pathol*, **95** : 850-857
  30. Grigioni WF, D'Errico A, Bacci F et al. (1989) : Primary liver neoplasms : evaluation of proliferative index using MoAb Ki67. *J Pathol*, **158** : 23-29
  31. Terada T, Nakanuma Y (1992) : Cell proliferative activity of adenomatous hyperplasia of the liver and small hepatocellular carcinoma. an immunohistochemical study demonstrating proliferating cell nuclear antigen. *Cancer*, **70** : 591-598
  32. Theise ND, Marcelin K, Goldfischer M et al. (1996) : Low proliferative activity in macroregenerative nodules : evidence for an alternate hypothesis concerning human hepatocarcinogenesis. *Liver*, **16** : 134-139
  33. Le Bail B, Belleannee G, Bernard PH, Saric J, Balabaud C, Bioulac-Sage P (1995) : Adenomatous hyperplasia in cirrhotic livers : histological evaluation, cellular density, and proliferative activity of 35 macronodular lesions in the cirrhotic explants of 10 adult French patients. *Hum Pathol*, **26** : 897-906
  34. Nakanuma Y, Ohta G (1984) : Is Mallory body formation a preneoplastic change? A study of 181 cases of the liver bearing hepatocellular carcinoma and 82 cases of cirrhosis. *Cancer*, **55** : 2400-2404
  35. Terada T, Hosono M, Nakanuma Y (1989) : Mallory body clustering in adenomatous hyperplasia in human cirrhotic livers : report of four cases. *Hum Pathol*, **20** : 886-890
  36. Terada T, Nakanuma Y (1989) : Survey of iron-accumulative macroregenerative nodules in cirrhotic livers. *Hepatology*, **5** : 851-854
  37. Terada T, Nakanuma Y (1989) : Iron-negative foci in siderotic macroregenerative nodules in human cirrhotic livers : a marker of incipient pre-neoplastic or neoplastic lesions. *Arch Pathol Lab Med*, **113** : 916-920
  38. Deugnier YM, Charalambous P, Le Quilleuc D et al. (1993) : Preneoplastic significance of hepatic iron-free foci in genetic hemochromatosis : a study of 185 patients. *Hepatology*, **18** : 1363-1369
  39. Terada T, Nakanuma Y (1991) : Expression of ABH blood group antigens, receptors of Ulex europaeus agglutinin I, and factor VIII-related antigen on sinusoidal endothelial cells in adenomatous hyperplasia in human cirrhotic livers. *Hum Pathol*, **22** : 486-493
  40. Dhillon AP, Colombari R, Savage K, Scheuer PJ (1992) : An immunohistochemical study of the blood vessels within primary hepatocellular tumors. *Liver*, **12** : 311-318
  41. Park YN, Yang CP, Cubukcu O, Thung SN, Theise ND (1997) : Hepatic satellite cell activation in dysplastic nodules : evidence for an alternative hypothesis concerning human hepatocarcinogenesis. *Liver*, **17** : 271-274.
  42. Terada T, Nakanuma Y, Hosono M, Saito K, Sasaki M, Nonomura A (1989) : Fatty macroregenerative nodule in non-steatotic liver cirrhosis. a morphologic study. *Virchows Arch A Pathol Anat*, **415** : 131-136
  43. Park YN, Yang CP, Cubukcu O, Thung SN, Theise ND (1998) : Neoangiogenesis and sinusoidal "capillarization" in dysplastic (macroregenerative) nodules. *Am J Surg Pathol*, **22** : 656-662
  44. Aihra T, Noguchi S, Miyoshi Y, Nakano H, Sasaki Y, Nakamura Y, Monden M, Imaoka S (1998) : Allelic imbalance of insulin-like growth factor II gene expression in cancerous and precancerous lesions of the liver. *Hepatology*, **28** : 86-89
  45. Kojiro M, Nakashima O (1996) : Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma : in terms of pathology study. *J Hep Bil Pancr Surg*, **3** : 442-446
  46. Tsuda H, Oda T, Sakamoto M, Hirohashi S (1992) : Different pattern of chromosomal allele loss in multiple hepatocellular carcinoma as evidence of their multifocal origin. *Cancer Res*, **52** : 1504-1509
  47. Takenaka K, Adachi E, Nishizaki T, Hiroshige K, Ikeda T, Tsuneyoshi M, Sugimachi K (1994) : Possible multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma : A clinicopathological study. *Hepatology*, **19** : 889-894
  48. Saxena R, Suriawinata A, Schwartz M, Min AD, Thung SN (1997) : An analysis of incidental, multifocal and in-situ hepatocellular carcinoma in liver explant. *Hepatology*, **26** : 240A
  49. Terada T, Nakanuma Y (1995) : Multiple occurrence of borderline hepatocellular nodules in human cirrhotic nodules : possible multicentric origin of hepatocellular carcinoma. *Virchow Arch*, **427** : 379-383