

전암병변의 병리 - 이형성 결절 -

연세대학교 의과대학 병리학 교실

박영년

Pathology of Pre-malignant Lesion in Liver Dysplastic nodule

Young Nyun Park M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea.

서 론

최근 간세포암종 (hepatocellular carcinoma, HCC)의 조기 및 전암 병변을 진단하고자 하는 노력 및 영상 진단학의 발달로 만성 간질 환에서, 특히 간경변증에서 발생하는 비교적 큰 크기의 결절에 대해 관심이 집중되고 있다. 이러한 결절이 발견되어 병리조직학적으로 살펴보면, 소간세포암종 (small HCC)인 경우도 있으나, 그 밖에 결절 내부에서 비교적 정상 크기의 문맥역 (portal tract)들이 존재하며, 결절을 구성하는 간세포들에서 세포학적 및 구조적 비정형성이 관찰되지 않거나, 비정형성이 관찰되나 HCC의 진단에는 부족한 경우 등이 있다. 이러한 결절들은 그 동안의 추적 관찰을 통하여 간의 다른 부위에 HCC가 존재하거나 또는 발생할 가능성이 높음이 알려졌으며, 이러한 결절의 내부에서 microscopic HCC의 발생이 관찰되는 경우도 있다.¹⁻¹¹

이 병변들은 그 동안 다양한 이름으로 보고되었는데 ‘선종성 과증식 (adenomatous hyperplasia, AH)은 Edmondson이 한정된 성장능을

가진 병변이란 의미로 처음 기술한 이래 주로 일본의 연구자들 사이에 널리 사용되어 왔으며,^{1-3, 7, 15} 거대증식성 결절(macroregenerative nodule, MRN)^{6, 8, 10}은 구미의 연구 논문에서 주로 쓰여 왔다. 그 밖에 hepatocellular pseudotumor,¹² borderline lesion¹³ 등의 이름으로도 불려져 왔다. 그러나 이러한 명칭들은 병변의 특성을 나타내는데 다소 부적절한 점이 있어, 최근 working international party에서 이형성 결절 (dysplastic nodule)로 명명하기를 제안하였다.¹⁴

이형성 결절 (Dysplastic nodule)의 정의

1994년 world congress of gastroenterology에서 working international party에 의해 제정한 새로운 명칭인 이형성 결절은 현재로서는 양성인지 악성인지 확실히 결정하기 어려우나 앞으로 HCC가 발생될 가능성이 높다는 생물학적 특성에 중점을 둔 명칭이다.¹⁴ 이형성 (dysplasia)은 추정된 또는 증명된 또는 유전학적 이상에 의한 조직학적 변화를 의미한다.

이형성 결절 (dysplastic nodule)은 이형성을

동반한 장경 1mm 이상인 간의 결절성 병변으로서 확실한 악성의 조직학적 소견은 없으며, 대부분 간경변증에서 발생한다. 육안 소견상 이형성 결절은 대부분 주위 간조직과 색, 성상 등이 틀리며 절단면이 불룩하게 나오는 특징을 보인다 (Figure 1). 이형성 병소 (dysplastic foci)는 장경 1mm 이하의 간세포 군집으로 이형성을 관찰되나, 확실한 악성의 조직학적 소견은 없다.

그 동안 여러 논문에서 쓰여져 왔던 MRN 또는 AH은 장경 0.8cm^{9, 15} 또는 1.0cm 이상^{6, 8, 10}

의 결절만을 지칭하였으나, 새로운 정의에서는 장경 1mm 이상은 이형성 결절로, 그 이하는 이형성 병소로 정의함으로써 이형성 결절을 진단하는데 병변의 크기는 중요성이 적어졌다.¹⁴

이형성 결절의 발생 빈도

이형성 결절의 발생빈도는 간경변증 환자의 14% - 25%으로, 이는 장경 0.8cm 또는 1cm 이상의 결절만을 연구대상으로 한 보고들에 의한 것이다.⁶⁻¹⁰

이형성 결절은 대부분 간경변증 환자에서 발생되나, 드물게는 간경변증이 없는 만성 간질환 환자에서도 발생될 수 있다.¹⁶ 이형성 결절이 발생된 경우 간경변증 및 만성 간질환을 일으킨 원인은 다양하며, 미국에서 간이식을 시행한 환자 155예를 대상으로 한 연구 보고에 의하면, 그 중 44예 (28%)에서 이형성 결절이 발생되었으며, 원인별로는 B형 간염에서 67%, 알코올성 간질환에서 33%, C형 간염에서 27%, 자가면역성간염에서 20%, 원발성 경화성 담관 염에서 18%, 원발성 담즙성 간경변증에서 12%의 이형성 결절의 발생율을 보였으며, 원인을 알 수 없는 간경변증에서도 60%의 높은 발생율을 보였다¹⁰. 우리나라에서 저자가 경험한

Figure 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.

Table 1. Features Distinguishing High-Grade from Low-Grade Dysplastic Nodules¹⁷

High-grade dysplastic nodules currently defined by :

- High nuclear-to-cytoplasmic ratio
- Nuclear hyperchromasia
- Irregular nuclear contours
- Liver cell plates more than two cells thick
- Pseudogland formation
- Cytoplasmic basophilia
- Resistance to iron accumulation compared with surrounding tissue
- Absence of overt hepatocellular carcinoma

Suggested additional criteria :

- Nodule in nodule lesions with features of increased proliferation (e.g., compression of intervening portal structures, increased immunohistochemical staining for proliferation markers)

이형성 결절은 B형 간염에 의한 간경변증 환자에서 발생된 것이 대부분이었다.

이형성 결절의 분류 및 감별 진단

1. 이형성 결절의 분류

이형성 결절은 병리조직학적 특성에 따라 저등도 (low grade)와 고등도 (high grade)로 분류된다. 즉 이형성 결절 저등도 (dysplastic nodule, low grade)는 결절내의 이형성이 적은 경우이며,

이형성 결절 고등도 (dysplastic nodule, high grade)는 결절내에 중등도 이상의 이형성이 관찰되나 악성종양의 진단에는 부족한 경우이다 (Figure 3).

이것을 이전의 분류와 비교하여 보면 대략 다음과 같이 연관지어 볼 수 있다.

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

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

이형성 결절의 분류에 따른 병리조직학적 진

Table 2. Histological Criteria to Distinguish Hepatocellular Nodules¹⁴

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*	-	-	-	+	+
Nuclear hyperchromasia	-	-	+	+	+
Irregular nuclear contour, at least moderate	-	-	-	+	+
Clonelike 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	+†	-	+	+	+
Cytoplasmic basophilia	-	-	+	+	+
Cytoplasmic clear cell change	-	-	+	+	+
Reticulin less than normal	-	-	-	-	+
Resistance to iron accumulation	-	?	+	+	+
Mitotic figures, occasional (1-5/10 HPF) ††	-	-	+	+	+
Invasion of stroma or portal tracts	-	-	-	+	+

NOTE. 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.

Abbreviations : HCC, hepatocellular carcinoma; HPF, high power field (10 x 40).

* As a measure of increased nuclear to cytoplasmic ratio.

† Especially when cholestasis present.

†† Mitosis may occur in any lesion in the presence of cholestasis or recent necrosis.

단기준은 학자들간에 다소 다를 수 있으나, 기본적인 진단기준은 Table 1 및 Table 2 와 같다^{14, 18}.

2. 대간세포 이형성 (Large liver cell dysplasia)과 소간세포 이형성 (small liver cell dysplasia)

대간세포 이형성 (large liver cell dysplasia, LCD)은 간세포 세포질과 핵의 크기가 증가되며 핵의 과염색성, 다형성 등이 관찰되는 소견으로, Anthony 등은 LCD가 정상 간, 간경변증 및 HCC으로 진행됨에 따라 발생빈도가 증가하는 것을 관찰 보고하며, 이러한 소견을 전암 병변의 하나로 기술하였다.¹⁸ 그러나 그 후 LCD는 B형 및 C형 만성간염에서 자주 관찰되고 LCD에서 HCC로의 발생이 관찰되지 않는 경우도 많이 있으며, LCD의 염색체는 aneuploidy라기보다는 multiploidy 상태임이 밝혀졌다.^{19, 20} 또한 LCD에서 관찰되는 핵의 변화는 조기 간세포암종에서 관찰되는 핵의 모습과는 차이가 있다. 따라서 현재는 LCD를 반응성 변화 (reactive change)로 생각하는 견해가 지배적이나, 이에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.

소간세포 이형성 (small liver cell dysplasia, SCD)는 Watanabe 등이 간세포암종의 발생시 핵의 크기는 정상 간세포와 비슷하나 세포질이 적어져서, 핵 대 세포질의 비가 증가된 세포의 출현을 보고하며 처음 기술하였다.²¹ 그 동안의 연구보고들에서 SCD가 이형성 결절 고등도 소견의 하나임이 밝혀졌으며, 전암병변의 중요한 병리학적 소견으로 생각된다.^{7, 10, 11}

3. 조기 간세포암종 (Early hepatocellular carcinoma)

International working party에서는 조기 간세포암종 (early HCC)이란 용어를 사용하지 않도록 권장하고 있으나,¹⁴ 이러한 용어가 아직 많이 사용되고 있으므로 그 정의에 대하여 살펴보자 한다. 조기 간세포암종이란 기본 간엽구조의 파괴없이 장경 2cm (또는 3cm) 이하의 HCC가 발생된 것을 지칭하며, 대부분 normotrabecular type의 분화가 좋은 HCC (Edmondson-Steiner grade I)가 발생하며, 간혹 microacini를 형성한다. 병변내에 문맥역이 존재하거나 부분적으로 이형성 결절이 관찰되는 것이 특징적이다 (Figure 2, Figure 3). 조기 간세포암종은 HCC의 다단계 발생과정 중 이형성 결절과 소간세포암종 (small HCC)의 중간 단계로 생각된다.^{5, 22}

Figure 2. Synchronous multicentric early hepatocellular carcinomas of mass 1 (small arrows) and mass 2 (large arrows), each measuring 2cm and 3cm in diameter and dysplastic nodule (arrow heads) measuring 1cm in diameter in macronodular liver cirrhosis due to chronic hepatitis B.

이에 반하여 소간세포암종 (small HCC)은 이러한 조기 병변, 즉 이형성 결절의 소견없이 전체 병변이 HCC의 소견을 보이는 장경 2cm 이하의 결절을 지칭한다.

이들 병변을 방사선학적 소견 또는 육안 소견만으로 이형성 결절, early HCC 또는 small

Figure 3. Early hepatocellular carcinomas (A, mass 1; B, mass 2) and dysplastic nodule high grade (C) in macronodular cirrhosis. Early hepatocellular carcinomas showing microscopic foci of well differentiated hepatocellular carcinoma with focal pseudoglandular formation, small liver cell dysplasia and fatty change (D, mass 1) and preservation of preexisting lobular architecture with portal tracts (arrows) within the mass (arrow heads) (E, mass 2). Dysplastic nodule high grade showing portal tract (arrows) and small liver cell dysplasia in the middle portion (F).

HCC인지 감별하는 것은 대부분의 경우 불가능하며, 정확한 진단을 위해서는 병리조직학적 검색이 필수적이다.

4. 거대 재생결절 (Large regenerative nodule)과의 감별

거대 재생결절이란 간경변의 재생결절들 중 장경 약 0.5cm 이상의 큰 크기의 결절로서, 결절의 내부에 문맥역들이 산재되어 있고 결절을 구성하는 간세포는 주위 간경변 결절의 간세포와 동일하다. 세포증식능은 주위 간경변의 재생결절과 동일하거나 감소되어 있다. 거대 재

생결절과 이형성 결절의 감별진단에 도움이 되는 병리학적 소견은 Table 3과 같다.¹⁷ 그러나 실제로는 거대 재생결절과 이형성이 미약한 저등도의 이형성 결절은 감별하기 어려운 경우가 많으며, 특히 세침 생검된 조직의 경우 진단에 필요한 소견이 불충분한 경우가 많이 있다. 이런 경우 hepatocellular nodule of uncertain type 또는 hepatocellular nodule of uncertain malignant potential으로 진단할 수 있다.¹⁴

Hytiroglou 등은 155 예의 간이식시 적출된 간 조직을 검색한 결과, 10예에서 무수히 많은 결절의 발생이 관찰되었으며, 육안 및 현미경적 소견이 이형성 결절 저등도와 유사하

Table 3. Features Distinguishing Dysplastic Nodules from Regenerative Nodules¹⁷**Dysplastic nodules**

- Clonelike 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, posthepatitic liver
- Absence of features of dysplastic nodules

였다.¹⁰ 이 예들은 모두 간염으로 인한 괴사후 발생된 간경변에서 관찰되었으며, 발생 연령이 통상의 이형성 결절이 발생된 환자들에 비해 의의 있게 낮았다 (평균연령 31세 vs. 48세). 또한 이 예들에서의 HCC의 발생 빈도는 10%로 전체 간경변증 환자의 HCC의 발생 빈도인 8%와 비슷하였다. 이상의 소견으로 이들 병변은 거대 재생결절일 가능성이 높을 것으로 추정하였으며, 이와 같이 간염에 의한 괴사후 발생된 간경변증에서 10개 이상의 결절의 발생이 관찰되는 경우는 이형성 결절이라 기보다는 거대 재생결절일 가능성이 더 높음을 시사하였다.

더욱 정확한 감별 진단을 위해서는 분자병리학적 검색이 도움이 될 것으로 생각되며, 최근의 연구 보고에 의하면 이형성 결절은 단클론성 병변임에 반해 거대 재생결절은 다클론성 병변으로 생각된다.^{23, 24}

거대 재생결절의 운명에 대한 연구는 적으나, Kondo 등은 17명의 간경변증 환자에서 발생한 거대 재생결절들을 치료하지 않고 13 - 52 개월간 추적 관찰한 연구에서 4개의 결절은 관찰기간 중 소실되어 더 이상 방사선학적 검사상 관찰이 되지 않았으며, 나머지 결절들도 크기의 변화를 보이지 않았다.²⁵ 또한 병변의 생검 소견상 비정형성이 관찰되지 않아 이 결절들은 전암병변으로서의 특성이 없는 것으로

보고하였다.

거대 재생결절의 발생과정에 대해서는 잘 알려져있지 않으나, 혈액공급의 부분적인 장애로 인한 간세포의 활발한 증식 또는 부분적인 괴사 후 간세포 재생에 의한 것으로 생각된다.

이형성 결절의 특성

1. 이형성 결절의 전암병변으로서의 의의 및 증거

현재 이형성 결절, 특히 이형성 결절 고등도는 전암병변으로 생각되며, 이를 지지하는 소견들은 다음과 같다. 1) 이형성 결절은 주로 HCC가 발생된 간의 종괴 주변에서 발견되며, 이는 통계학적으로 의의가 있다.^{8, 10} 2) 이형성 결절에서 한개 또는 서너개의 microscopic HCC의 발생이 관찰되는 경우가 있다.^{1, 3, 4, 6, 15, 16, 26, 27} 3) 분자병리학적 연구를 통해 이형성 결절이 단일 클론의 증식임이 증명되었다.^{23, 28} 4) 이형성 결절 고등도에서는 비배수성(aneuploidy)의 발생이 증가된다.^{29, 30} 5) 이형성 결절의 세포증식능의 증가는 이형성 결절 저등도, 고등도 및 HCC가 발생함에 따라 의의 있게 증가된다.³¹⁻³³ 6) 그 밖에 이형성 결절, 특히 이형성 결절 고등도에서는 전암병변의 특성으로 알려진 다음과 같은 병리조직

학적 소견이 자주 관찰된다; 소간세포 이형성 (small liver cell dysplasia),^{3, 10, 11, 15} Mallory 소체의 출현,^{34, 35} 이형성 결절 내 철분 축적 증가,³⁶ 철분이 과축적된 결절 내에서 철분의 축적이 없는 병소의 출현,^{37, 38} 이형성이 심해질 수록 동양구조의 모세혈관화 즉 혈관내피세포의 유창 감소, 기저막 축적, factor VIII 및 CD34의 표현 등의 증가³⁹⁻⁴¹ 및 지방변성.⁴²

이형성 결절 저등도에서는 위에 기술한 이형성 결절 고등도에서 자주 관찰되는 전암병변으로서의 병리학적 특성들 및 DNA의 비배수성의 출현 등이 관찰되지 않으며, 세포증식 능이 주위 간경변증의 결절과 비슷하여^{29, 33} 이형성 결절 저등도의 전암병변으로서의 의의에 대한 의문점이 제기될 수 있다. 그러나 이형성 결절 저등도에서도 HCC의 발생과 의의 있는 연관성을 보이며,^{8, 10} 이형성 결절 저등도에서 주위의 간경변 결절에 비해 의의있게 증가된 신생혈관의 증식을 보이는 점⁴¹은 이형성 결절 저등도가 아직 병리조직학적 비정형성은 미약하나 전암병변일 가능성성을 시사한다.

이상과 같이 이형성 결절, 특히 이형성 결절 고등도와 HCC는 긴밀한 연관관계를 가지고 있어, 적어도 이형성 결절의 존재는 앞으로 HCC가 발생될 가능성이 높을 것을 예전하는 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 발생되었으나, 이형성 결절 저등도 10예에서는 HCC가 발생되지 않았다.² 또한 방사선학적 검사에서 이형성 결절 고등도가 관찰되어 연속 생검을 통해 추적 관찰한 보고에 의하면 HCC가 발생되기까지의 최단 기간은 4개월이었다.³

그러나 아직 모든 이형성 결절 고등도에서 장차 악성 종양이 발생될 것인지 또는 HCC의

어느 정도가 이형성 결절에서 발생된 것인지 확실하지 않으며, 이들 병변의 생물학적 특성을 규명하기 위해서는 분자병리학적 연구를 포함한 좀 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

2. 이형성 결절의 혈액공급의 특성

이형성 결절의 형태구축학적 연구를 통해 이형성 결절의 혈관과 담관은 주위 간조직의 문맥역과 연결되어 있음이 밝혀졌으며, 이형성 결절내에서는 주위 간경변과 비교하여 문맥 (portal vein)의 총단면적은 감소되어 있으나 동맥의 총단면적은 비슷하거나 증가되어 있다. 이에 반하여 HCC는 동맥혈만을 공급받는다.²⁶ 또한 신생혈관의 증식 즉, 담관을 동반하지 않는 muscular artery의 증식이 간경변 결절, 이형성 결절 저등도, 이형성 결절 고등도, HCC가 발생함에 따라 의의있게 증가됨이 보고되었다.⁴¹

그러나 이형성 결절의 이중 혈액공급구조 (동맥혈과 문맥혈의 공급)가 동맥혈의 공급으로만 바뀌어도, 이것이 꼭 악성으로의 전환을 의미하지는 않는다. 양성 종양인 간세포선종 (hepatocellular adenoma)의 경우는 동맥혈만 공급받는다.⁴³

다발성 간세포암종 발생에서 이형성 결절의 의의

최근 조기 병변에 대한 진단기술 및 병리학적 연구의 발달로 HCC의 다발성 발생에 대한 이해가 높아지고 있다. 일본 간암연구회의 조기 HCC 연구에 바탕을 둔 진단기준에 의하면 이형성 결절에서 HCC의 병소가 발생된 경우, 분화가 좋은 HCC가 발생된 경우, 분화가 좋은 HCC 내부에 중등도 또는 분화가 나쁜 HCC가 발생된 경우에는 간내 전이성 병변이라기 보다는 그 곳에서 발생하여 증식한 병변

으로 간주할 수 있으며, 이러한 병변이 2개 이상 발생된 경우를 다발성 HCC으로 정의하였다 (Figure 2, Figure 3).⁴⁴

간이식시 적출된 146개의 간 조직에 대한 연구 보고에 의하면 55%에서 HCC가 다발성으로 발생되었으며, 그 중 30%에서는 이형성 결절에서 발생된 HCC 병소 (*carcinoma in-situ*)가 관찰되었다.⁴⁵ 또한 이형성 결절이 발생된 간경변증 부검 30예에서 대한 연구에서는 이형성 결절이 다발성으로 발생된 경우가 33%이었으며, 이형성 결절의 수는 평균 3.5개였다. 그 중 60%의 이형성 결절에서 HCC의 발생이 관찰되었고, 80%에서 HCC가 동반되어 있었다.⁴⁶ 따라서 이형성 결절은, 특히 간경변증에서 다발성으로 발생된 경우, HCC의 다발성 발생기전에 중요한 역할을 하는 것 같다.

결절의 세침 생검의 유용성

간 생검조직의 병리 진단시 도움이 되는 소견은 세포밀도로서 주위의 간조직에 비하여 2배 이상 증가시에는 HCC로 진단하여야 하며, 1.3배 이상 증가시에는 *borderline lesion* 즉 이형성 결절 고등도 이상으로 간주하여야 한다.^{14, 47} 이때 생검된 검체 내에 이형성 결절 부위와 주변 간조직이 포함되어 있으면 두 병변을 비교하여 검색할 수 있으므로 진단에 도움이 된다. 그 밖에 간세포 육주(*trabecula*)를 구성하는 간세포가 3층 이상 일때는 HCC로 진단할 수 있다. 그러나 early HCC의 경우에는 대부분 2층 정도로 이루어진 *normotrabecular pattern*이 대부분이어서 생검시 진단이 어려운 경우가 많으며, *microacini* 형성이 관찰되면 early HCC의 진단에 도움이 된다.

이형성 결절 및 early HCC 환자들의 혈청 alpha-fetoprotein (AFP)에 대한 연구보고에 의하면 대부분의 환자 (82%)에서 혈청 AFP 수치가 20ng/ml 이하로 정상이었으며, AFP에 대

한 면역조직화학염색을 시행하여 본 결과 이형성 결절 부위에서는 AFP가 표지되지 않았다.^{30, 48} 따라서 혈청 AFP 수치가 정상이어도 이형성 결절 또는 early HCC의 발생 가능성은 배제할 수 없으며, AFP에 대한 면역조직화학검색은 이형성 결절의 진단에 도움이 되지 않는다.

대부분 결절성 병변의 크기가 0.4cm-3cm 정도로 크기가 작으므로, 결절에서 정확히 생검되었느냐 하는 것이 진단에 가장 중요하다. 이형성 결절을 세침생검조직을 이용하여 진단시, 진단의 sensitivity 및 specificity에 대한 연구 보고는 아직 없다. 또한 악성에 대한 진단 기준도 학자간에 다소 다르며, 반응성 변화와의 감별이 어려운 경우가 많아 생검조직만으로는 진단이 어려운 경우도 있다.

결 론

간암의 발생과정에는 일련의 동물실험에서 밝혀졌듯이, 간암종의 형성 이전에 형태적 변화를 동반하거나 동반하지 않는 유전생물학적 변이가 선행될 것으로 생각된다. 만성 간질환에서 발생되는 이형성 결절, 특히 고등도의 이형성 결절은 전암병변으로서 다단계 간암발생 과정의 조기 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.

참 고 문 헌

1. Arakawa M, Kage M, Sugihara S, Nakashima T, Suenaga M, Okuda K. Emergence of malignant lesions within an adenomatous hyperplastic nodule in a cirrhotic liver: observation in five cases. Gastroenterology 1986;91: 198-208.

2. Kaji K, Terada T, Nak numa Y. 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* 1994;89:903-908.
3. Takayama T, Makuchi M, Hirohashi S, et al. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990;336:1150-1153.
4. Wada K, Kondo F, Kondo Y. Large regenerative nodules and dysplastic nodules in cirrhotic livers: a histopathologic study. *Hepatology* 1988;8:1684-1688.
5. Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 1991;22: 172-178.
6. Furuya K, Nakamura M, Yamamoto Y, Togei K, Otsuka H. Macroregenerative nodule of the liver. A clinicopathological study of 345 autopsy cases of chronic liver disease. *Cancer* 1988;61:99-105.
7. Terada T, Terasaki S, Nakanuma Y. A clinicopathologic study of adenomatous hyperplasia of the liver in 209 consecutive cirrhotic livers examined by autopsy. *Cancer* 1993;72:1551-1556.
8. Theise ND, Schwartz M, Miller C, Thung SN. Macroregenerative nodules and hepatocellular carcinoma in forty-four sequential adult liver explants with cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:949-955.
9. Ferrell L, Wright T, Lake J, Roberts J, Ascher N. Incidence and diagnostic features of macroregenerative nodules vs small hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers. *Hepatology* 1992;16:1372-1381.
10. Hytioglou P, Theise ND, Schwartz M, Mori E, Miller C, Thung SN. Macroregenerative nodules in a series of adult cirrhotic liver explants: issues of classification and nomenclature. *Hepatology* 1995;21:703-708.
11. Le Bail B, Belleannee G, Bernard P-H, Saric J, Balabaud C, Bioulac-Sage P. 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* 1995;26:897-906.
12. Nagasue N, Akamizu H, Yukaya H, Yuuki I. Hepatocellular pseudotumor in the cirrhotic liver. Report of three cases. *Cancer* 1984;54: 2487-2494.
13. Ferrell LD, Crawford JM, Dhillon AP, Schaeuer PJ, Nakanuma Y. Proposal for standardized criteria for the diagnosis of benign, borderline and malignant hepatocellular lesions arising in chronic advanced liver disease. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1113-1123.
14. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesion. *Hepatology* 1995;22:983-993.
15. Nakanuma Y, Terada T, Terasaki S, et al. "Atypical adenomatous hyperplasia" in liver cirrhosis: low grade hepatocellular carcinoma or borderline lesion? *Histopathology* 1990;17: 27-35.
16. Theise ND, Lapook JD, Thung SN. A macroregenerative nodule containing multiple foci of hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic liver. *Hepatology* 1993;17:993-996.
17. Theise ND. Macroregenerative (dysplastic) nodules and hepatocarcinogenesis: theoretical and clinical considerations. *Seminars in Liver Dis* 1995;15:360-371.
18. Anthony PP. Precursor lesions for liver cancer in humans. *Cancer Research* 1976;36: 2579-2582

19. Crawford JM. Pathological assessment of liver cell dysplasia and benign liver tumors: differentiation from malignant tumors. *Sem Diagn Pathol* 1990;7:115-128.
20. Rubin EM, DeRose PB, Cohen C. Comparative image cytometric DNA ploidy of liver cell dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol* 1994;7:677-680.
21. Watanabe S, Okita K, Harada T, et al. Morphological studies of the liver cell dysplasia. *Cancer* 1983;51:2197-2205.
22. Kanai T, Hirohashi S, Upton MP et al. Pathology of small hepatocellular carcinoma. A proposal for a new gross classification. *Cancer* 1987;60:810-819.
23. Aihara T, Noguchi S, Sasaki Y, Nakano H, Monden M, Imaoka S. Clonal analysis of precancerous lesion of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1996;111:455-461.
24. Piao Z, Park YN, Kim H, Park C. Clonality of large regenerative nodules in liver cirrhosis. *Liver* 1997;17:251-256.
25. 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.
26. 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.
27. Harada K, Terada T, Nakanuma Y, Furukawa Y, Kurumaya H. A case of swall combined hepatocellular and cholangio cellular careimowa ansing in a nodull of atypical adeuwatous upcplasin of the liver. *An J Gastrocteral* 1993;88:1968-1969.
28. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Terada M, Hasegawa H. Clonal origin of atypical adenomatous hyperplasia of the liver and clonal identify with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1988;95:1664-1666.
29. Orsatti G, Theise ND, Thung SN, Paronetto F. DNA image cytometric analysis of macroregenerative nodule (adenomatous hyperplasia) of the liver : evidence in support of their preneoplastic nature. *Hepatology* 1993; 17:621-627.
30. Terasaki S, Terada T, Nakanuma Y, Nonomura A, Unoura M, Kobayashi K. Argyrophilic nucleolar organizer regions and alpha-fetoprotein in adenomatous hyperplasia in human cirrhotic livers. *Am J Clin Pathol* 1991;95:850-857.
31. Grigioni WF, D'Errico A, Bacci F, et al. Primary liver neoplasms : evalution of proliferative index using MoAb Ki67. *J Pathol* 1989;158:23-29.
32. Terada T, Nakanuma Y. Cell proliferative activity of adenomatous hyperplasia of the liver and small hepatocellular carcinoma. An immunohistochemical study demonstrating proliferating cell nuclear antigen. *Cancer* 1992;70: 591-598
33. Theise ND, Marcellin K, Goldfischer M, et al. Low proliferative activity in macroregenerative nodules: evidence for an alternate hypothesis concerning human hepatocarcinogenesis. *Liver* 1996;16:134-139.
34. Nakanuma Y, Ohta G. Is Mallory body formation a preneoplastic change? A study of 181 cases of the liver bearing hepatocellular carcinoma and 82 cases of cirrhosis. *Cancer* 1984;55:2400-2404.
35. Terada T, Hoso M, Nakanuma Y. Mallory body clustering in adenomatous hyperplasia in human cirrhotic livers: report of four cases. *Hum Pathol* 1989;20:886-890.
36. Terada T, Nakanuma Y. Survey of iron-accumulative macroregenerative nodules in

- cirrhotic livers. *Hepatology* 1989;5:851-854.
37. Terada T, Nakanuma Y. Iron-negative foci in siderotic macroregenerative nodules in human cirrhotic livers: a marker of incipient pre-neoplastic or neoplastic lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113:916-920.
38. Deugnier YM, Charalambous P, Le Quillec D, et al. Preneoplastic significance of hepatic iron-free foci in genetic hemochromatosis: a study of 185 patients. *Hepatology* 1993;18: 1363-1369.
39. Terada T, Nakanuma Y. 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* 1991;22:486-493.
40. Dhillon AP, Colombari R, Savage K, Schreuer PJ. An immunohistochemical study of the blood vessels within primary hepatocellular tumors. *Liver* 1992;12:311-318.
41. Park Y, Yang C-P, Cubukcu O, Thung SN, Theise ND. Neoangiogenesis and sinusoidal "capillarization" in dysplastic (macroregenerative) nodules. *Am J Surg Pathol* 1997 [in press].
42. Terada T, Nakanuma Y, Hoso M, Saito K, Sasaki M, Nonomura A. Fatty macrорegenerative nodule in non-steatotic liver cirrhosis. A morphologic study. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1989;415:131-136.
43. Goodman ZD, Mikel UV, Lubbers PR, et al: Hepatocellular adenoma. *Am J Surg Pathol* 1987;11: 191-6.
44. Kojiro M, Nakashima O. Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma: In terms of pathology study. *J Hep Bil Pancr Surg* 1996;3:442-446.
45. Saxena R, Suriawinata A, Schwartz M, Min AD, Thung SN. An analysis of incidental, multifocal and in-situ hepatocellular carcinoma in liver explant. *Hepatology* 1997;26: 240A.
46. Terada T, Nakanuma Y. Mutiple occurrence of borderline hepatocellular nodules in human cirrhotic nodules: possible multicentric origin of hepatocellular carcinoma. *Virchow Arch* 1995;427:379-383.
47. 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;14:473-478.
48. Theise ND, Fiel IM, Hytiroglou P, et al. Macroregenerative nodules in cirrhosis are not associated with elevated serum or stainable tissue alpha-fetoprotein. *Liver* 1994;15 :30-34.