

다중심 간세포암종과 다발 형성이상 결절 -B형 바이러스 간경변에 생긴 큰 결절 병변의 스펙트럼-

아주대학교 의과대학 병리학교실, 연세대학교 의과대학 병리학교실 및 연세 간암클리닉*

석재연 · 김상겸* · 박영년*

Multicentric Hepatocellular Carcinomas and Multiple Dysplastic Nodules - Spectrum of Nodular Lesions in Hepatitis B-viral Cirrhotic Liver -

Jae Yeon Seok, M.D., Sang Kyum Kim, M.D.*, and Young Nyun Park, M.D., Ph.D.*

Department of Pathology, Ajou University College of Medicine, Suwon, Department of Pathology,
Yonsei University College of Medicine and Yonsei Liver Cancer Special Clinic*, Seoul, Korea

증례: 60세 남자 환자가 간이식을 위해 내원하였다. 과거력에서 15년 전부터 hepatitis B virus 보균자였고, 30년간 매일 소주 3병씩 마신 음주력이 있었다. 2006년 3월 시행한 복부초음파 및 복부전산화단층촬영에서 간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)으로 의심되는 결절이 S8, S5/6 구역에서 발견되었고, S7/S8 구역에 다수의 약 1 cm 크기의 결절 병변이 관찰되어 형성이상 결절(dysplastic nodule)이 의심되었다. 이후 2006년 6월부터 2008년 8월까지 5차례의 transarterial chemoembolization을 시행하였으나 지속적으로 간세포암종이 여러 개 관찰되어 간이식을 시행하였다. 간이식 직전 시행한 MRI에서 다수의 과혈관 결절이 S8과 좌엽에서 관찰되었고, S5/6에서는 결절 내 결절(nodule-in-nodule) 형태의 병변이 관찰되었으며, S6에서 다수의 결절이 있었고, 모두 간세포암종에 합당한 소견이었다. 또한 전엽에 걸쳐 수많은 결절이 관찰되었는데, 형성이상 결절이 의심되었다.

일반혈액검사서 백혈구 2,320/mm³, 혈색소 11.8 g/dL, 혈소판 146,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사서 total protein 7 g/dL, albumin 3.5 g/dL, alkaline phosphatase 149 IU/L, AST 64 IU/L, ALT 24 IU/L, total bilirubin 0.8 mg/dL, gamma-GT 527 IU/L였으며, 혈청 HBsAg 양성, anti-HBc 양성, anti-HBs 음성, HBeAg 양성, anti-HBe 음성, anti-HCV 음

성이었다. 혈청 종양표지자는 AFP 4.91 IU/mL, PIVKA-II 38 mAU/mL이었다.

적출된 간의 무게는 439 gm이었고, 대결절 간경변의 소견을 보였다. 다수의 약 1 cm 크기의 결절 병변이 관찰되었으며, S8에서 3.8 cm의 가장 큰 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 조직검사 소견에서 3개의 간세포암종, 7개의 조기 간세포암종(early hepatocellular carcinoma), 8개의 고등도의 형성이상 결절(dysplastic nodule, high-grade), 저등도의 형성이상 결절(dysplastic nodule, low-grade) 및 다수의 거대 재생결절(large regenerative nodule)이 관찰되었다(Fig. 2-4). 비종양 간 조직은 hepatitis B virus 및 알코올로 인한 대결절 간경변의 소견을 보였다.

진단: 다중심 간세포암종과 다발 형성이상 결절

토의: 만성 간질환(바이러스 감염, 알코올 질환, 혈색소병 등)의 기저질환을 앓고 있는 간경변 환자의 간조직에서 약 1 cm 크기의 큰 결절들이 관찰될 수 있다. 이러한 큰 결절들을 조직학적으로 검색하여 보면 간세포암종, 형성이상 결절, 거대 재생결절 등의 다양한 병변일 수 있다.¹⁻⁵

거대 재생결절은 간경변의 재생결절 중 0.5 cm 이상의 큰 결절로 구성하는 간세포는 주위 간경변의 간세포와 같은 소

연락처: 박영년, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 병리학교실
Tel: (02) 2228-1768, Fax: (02) 362-0860
E-mail: young0608@yuhs.ac

Correspondence to: Young Nyun Park, M.D.
Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, 134, Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1768, Fax: +82-2-362-0860
E-mail: young0608@yuhs.ac

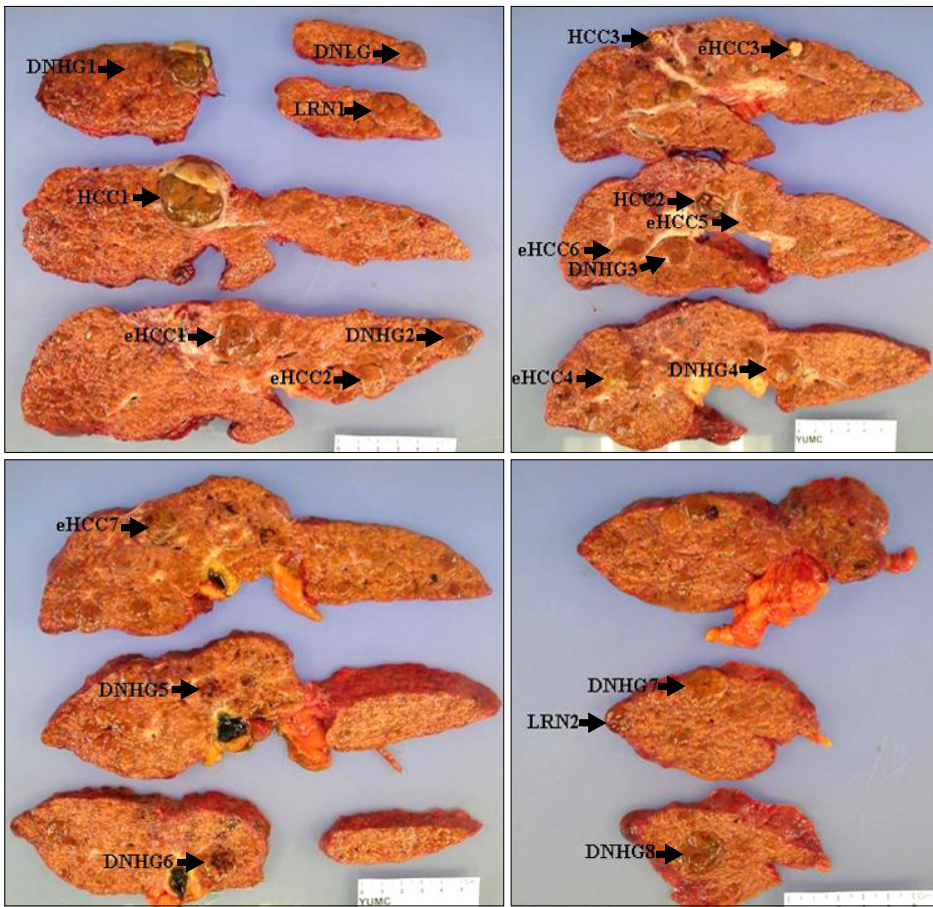


Fig. 1. Gross findings of explanted liver. The serial cut surfaces of the liver showed multiple hepatocellular carcinomas (HCC1-3), early hepatocellular carcinomas (eHCC1-7), high-grade dysplastic nodules (DNHG1-8), low-grade dysplastic nodules (DNLG), and large regenerative nodules (LRN1-2) in the background of B viral and alcoholic macronodular cirrhosis.

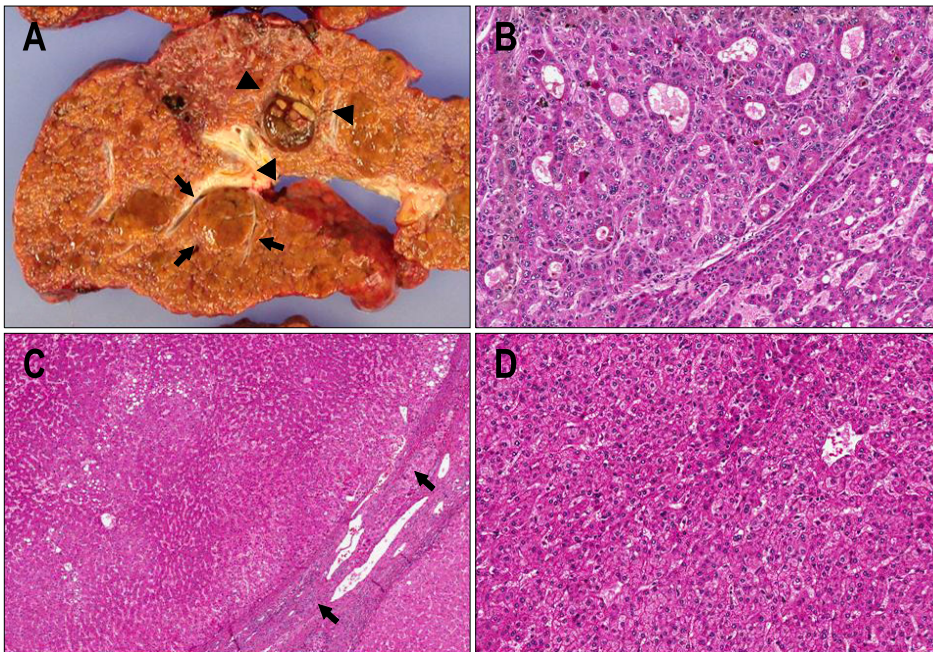


Fig. 2. Hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodule. (A) A 2 cm sized hepatocellular carcinoma (HCC 2 in Fig. 1B, arrow heads) and a 1.5 cm sized high-grade dysplastic nodule (DNHG3 in Fig. 1B) are found grossly. (B) Microscopic finding of hepatocellular carcinoma showed moderate differentiation (H-E, $\times 100$). (C, D) Dysplastic nodule, high grade (arrows) showed increased cellularity compared to surrounding cirrhotic nodules and small liver cell change (C: H-E, $\times 20$; D: H-E, $\times 100$).

견을 보인다. 형성이상 결절은 육안으로 크기가 큰 결절로 주변 실질과 크기, 색, 성상, 절단면에서 튀어나오는 정도가

달라 구별된다. 조직학적으로 관찰하여 형성이상의 정도에 따라 저등도 및 고등도로 나눌 수 있다. 저등도의 형성이상

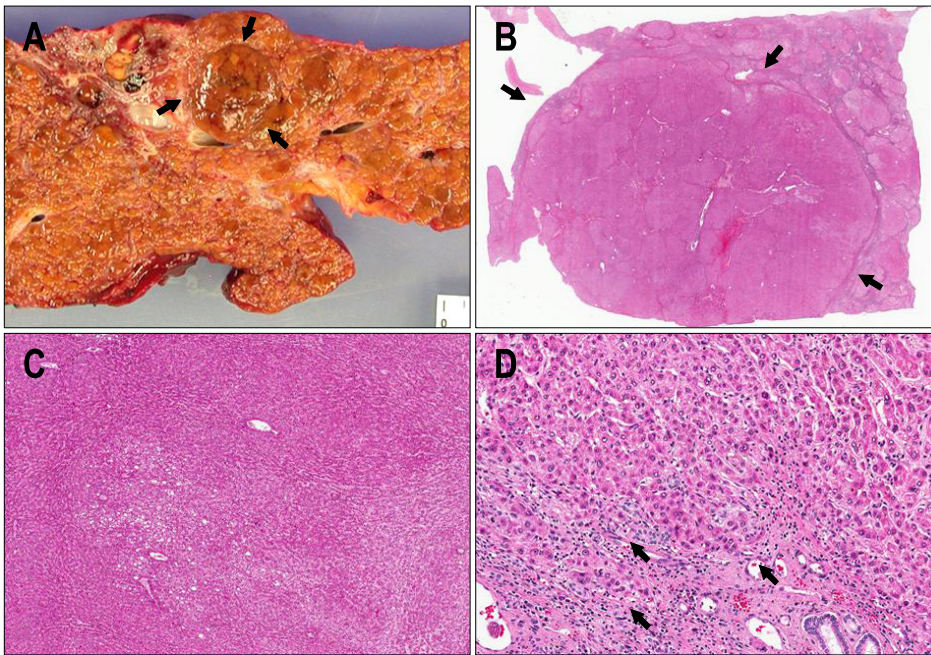


Fig. 3. Early hepatocellular carcinoma. (A) A 2 cm sized and brown colored nodule (arrows) (eHCC1 in Fig. 1A) was noted in the cirrhotic liver. (B) On scan power, nodular lesions (arrows) show cellularity increased more than two times compared to that of cirrhotic nodule, and it is surrounded by fibrous septa of background cirrhosis (H-E, scan power). (C) Well differentiated hepatocellular carcinoma showed non-trabecular pattern, several unpaired arteries without accompanying bile duct and stromal invasion of tumor cells (arrows) (C: H-E, ×20; D: H-E, ×100).

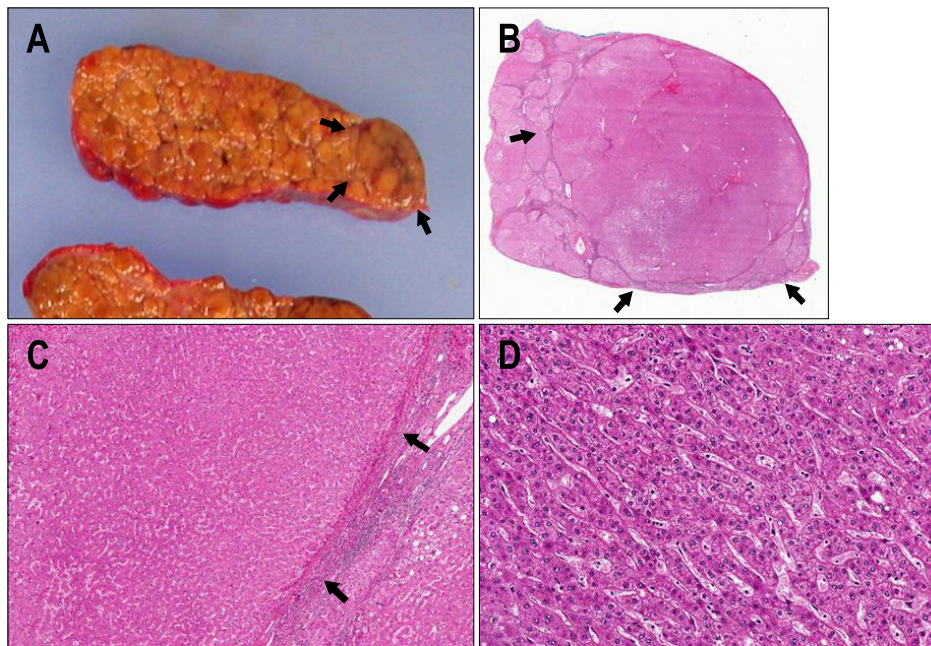


Fig. 4. Low-grade dysplastic nodule. (A) A 1 cm sized, large nodule (DNLG in Fig. 1A) (arrows) is noted under the Glisson's capsule grossly. This nodule was distinguished from the adjacent cirrhotic nodules due to its size, color, and bulging out texture. (B-D) The low grade dysplastic nodule (arrows) showed mild dysplasia and a slightly increased cellularity compared to surrounding cirrhotic nodules. Several portal tracts were found in the dysplastic nodule (B, H-E, scan power; C: H-E, ×20; D: H-E, ×100).

결절에서는 세포학적인 이형성은 미미하며, 구조학적인 이형성도 미약하다. 고등도의 형성이상 결절은 주위 조직보다 세포밀도가 1.3에서 2배 가량 증가하고, 작은 간세포변화 (small liver cell change)의 소견을 보인다. 또한 지방변성, 투명세포변화 (clear cell change), Mallory 소체 등이 관찰될 수 있다.

조기 간세포암종 (early HCC)은 육안으로 경계가 불명확하고 피막이 없으며, 크기가 1-1.5 cm로 작다. 그러나 진행된 간경변증에서 발생하는 경우에는 간경변 결절의 섬유 격막

으로 인하여 경계가 비교적 명확한 결절 병변으로 관찰되는 경우도 있다. 현미경 관찰 소견에서 대부분 분화가 좋으며 (Edmondson-Steiner grade I), 주위 간조직으로 치환 성장을 보이며, 혈관 침윤은 거의 관찰되지 않는다.¹ 따라서 조기 간세포암종은 다른 장기의 'carcinoma in situ'에 대응하는 병변으로 생각할 수 있다. 반면 육안 소견에서 경계가 명확한 소간세포암종은 약 60%에서 중등도의 분화를 보이는 부분이 관찰되고, 약 27%에서 혈관 침윤을 보여, 크기가 2 cm 이하로 작은 것 외에는 통상의 진행된 간세포암종과 같은

병리 생물학적인 특성을 가진다.

간세포암종이 형성이상 결절의 전암단계를 거쳐 다단계로 발생할 수 있다는 연구 보고들이 점차 증가하고 있으며, 인체의 다단계 간암발생의 단계별 병변의 병리학적인 특성을 살펴보면 다음과 같다. 세포증식능 및 세포자멸사는 저등도의 형성이상 결절, 고등도의 형성이상 결절, 간세포암종으로 발생함에 따라 점점 증가된다.⁶ 동양구조의 모세혈관화(sinusoidal capillarization) 및 담관을 동반하지 않은 동맥(unpaired artery) 등의 신생혈관 발생은 저등도의 형성이상 결절에서는 거의 관찰되지 않으나 고등도의 형성이상 결절에서 증가하고 간세포암종에서 현저하게 증가하여, 과혈관성의 특성을 보이게 된다.⁷ 결절 병변의 크기가 커짐에 따라 간세포암종이 발생되었을 가능성이 증가된다. 즉 형성이상 결절은 대부분 1 cm 정도의 크기이고, 크기가 1.3 cm 이상으로 증가되면 간세포암종이 발생했을 가능성이 크다. 결절성 병변에서 “결절 내 결절(module in nodule)”의 형태를 보일 경우는 내부에 암종이 발생되었을 가능성이 높으며, 대부분 안쪽의 결절이 좀 더 진행된 병변의 특성을 보인다.

간세포암종의 다중심 발생(multicentricity)에 대한 보고도 점차 증가하고 있다. 다중심 발생을 정확히 판정하기 위해서는 분자병리학적 검사에 필요하나, 2개 이상의 병변이 관찰되는 경우, 그중 1개 이상의 결절이 조기간세포암종의 소견을 보이는 경우는 다중심 발생으로 간주할 수 있다.

분화가 좋은 간세포암종과 고등도의 형성이상 결절과의 감별은 쉽지 않으며, 특히 간생검의 경우는 더욱 감별진단이 어렵다. 분화가 좋은 간세포암종은 세포밀도가 주변 간조직에 비하여 2배 이상 증가하며, 기질 내로 중앙세포가 침윤되는 소견은 간세포암종의 진단에 매우 도움이 된다.⁸ 따라서 간 결절의 생검 시에는 결절 및 결절 주위의 간조직이 모두 포함되도록 하는 것이 중요하다. 최근 간암의 표지자가 개발되고 있으며, glypican-3, heat-shock protein-70 및 glutamine synthetase를 panel로 면역 검사하는 것이 감별진단에 도움이 된다.⁹

이번 증례는 B형 간염 및 알코올로 인한 간경변증에서

여러 개의 간세포암종과 형성이상 결절이 다중심성으로 발생하여, 간암의 다단계 발생과정의 각 단계별 병변을 모두 관찰할 수 있는 흥미로운 증례로 생각하여 이 달의 이미지로 소개하고자 한다.

참고문헌

1. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658-664.
2. Hytiroglou P, Park YN, Krinsky G, Theise ND. Hepatic precancerous lesions and small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36:867-887.
3. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Sem Liv Dis* 2005;25:133-142.
4. Theise ND, Park YN, Kojiro M. Dysplastic nodules and hepatocarcinogenesis. *Clin Liver Dis* 2002;6:497-512.
5. Terminology of nodular hepatocellular lesions. International working party. *Hepatology* 1995;22:983-993.
6. Theise N, Park C, Kim YB, Chae KJ, Park YN. Apoptosis and proliferation in hepatocarcinogenesis related to cirrhosis. *Cancer* 2001;92:2733-2738.
7. Theise ND, Thung SN, Cubukcu O, Fernandez GJ, Yang CP, Park YN. Neovascularization and sinusoidal “capillarization” in dysplastic nodules of the liver. *Am J Surg Pathol* 1998;22:656-662.
8. Park YN, Kojiro M, Di Tommaso L, et al. Ductular reaction is helpful in defining early stromal invasion, small hepatocellular carcinomas, and dysplastic nodules. *Cancer* 2007; 109:915-923.
9. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *M J Hepatol* 2009;50: 746-754.