



Pathology of Hepatocellular Carcinoma - an Overview

김 혜 령

분당서울대학교병원 병리과

간의 결절성 병변에 대한 용어 정리는 1995년도에 International Working Party (IWP)에 의하여 이루어졌고, 동양과 서양간의 격차를 줄이기 위하여 최근 몇 년간 현재 활동하고 있는 IWP 회원들을 포함하여 세계 각국의 간병리 전문가들이 모여 consensus 작업을 한 결과 2009년 조기 간세포암종(early hepatocellular carcinoma, HCC)이라는 용어를 인정하기로 하였고, 그 내용이 2009년 말에 발표된 바가 있다(1, 2). 또한 2010년 새로 개정된 WHO 분류에 간 분야에 관한 내용이 상당히 많이 추가되었는데, 몇 가지 예를 들면 조기 간세포암종이 자세하게 소개되었으며, 신설된 “Malignancy-associated and premalignant lesions”이란 항목 아래에 큰 간세포 변화(large cell change), 작은 간세포 변화(small cell change) 및 저등도 및 고등도 형성이상결절(low grade and high grade dysplastic nodule)이 포함되었다(3). 필자는 간세포암종의 다단계 발생 과정 및 조기 간세포암종의 병리학적 소견에 대하여 설명하고, 최근에 점점 더 주목받고 있는 혼합 간세포-담관상피암종에 대하여 간단히 소개하고자 한다.

간세포암종의 다단계 발생 과정(multistep hepatocarcinogenesis)

대부분의 간세포암종은 만성 간질환의 배경에서 발생하고, 대체로 다단계 발생 과정을 따르는 것으로 생각되고 있다. 즉, 만성 간염 또는 간경변에서 이형성 간세포(dysplastic hepatocyte)가 어느 시점에서 생기고, 시간이 흐름에 따라 점차적으로 간세포암종으로 발전한다는 것이다(4). B형 및 C형 간염 바이러스 등에 의한 만성 간 손상이 초래되면서 간 조직의 괴사와 재생이 반복되고, 섬유화에 관여하는 별모양 세포(stellate cell)들이 활성화되면서 간경변으로 진행하고, 염색체 불안정성, 세포주기점검 기능의 비활성화, 비정상적인 과메틸화 등의 후생유전적 변화(epigenetic change)와 같은 다양한 변화들이 축적되면서 간세포암종이 발생하게 된다. 또한 CpG섬의 과메틸화는 주로 초기단계에서 발생하여 조기 간세포암종에서 가장 많이 관찰되고, p53 돌연변이는 aflatoxin에 의한 간세포암종을 제외한 대부분의 진행된 간세포암종(progressed HCC)에서 관찰되는 점을 보면 같은 간세포암종이라도 진행 단계에 따라 그 분자유전학적 기전들이 다르다는 것을 알 수 있다(5).

조기 간세포암종(early hepatocellular carcinoma)

최근 영상진단학의 발달과 건강에 대한 관심이 급격히 증대됨에 따라 만성 간염 환자에 대한 선별검사가

활발해졌으며, 이에 따라 간세포암종 발생 과정 중 초기 및 전암 병변에 해당하는 결절에 대한 진단율이 늘어나고 있다. 초기 간세포암종과 진행 간세포암종은 예후가 매우 다르기 때문에 이들을 구별하는 것이 중요하며, 특히 초기 간세포암종은 임상적으로 혈청 알파태아단백이나 PIVKA-II의 상승이 거의 없기 때문에 확진을 위하여는 대부분 침생검 조직의 병리학적 검사가 필요하다.

초기 간세포암종은 대부분 크기가 2cm 이내로 작고, 분화가 매우 좋고, 육안적으로 경계가 불분명한 것이 특징이다(2, 3). 이런 초기 간세포암종은 혈관 침습이 매우 드물고, 간내 전이도 거의 안 하기 때문에 'in situ' 혹은 'microinvasive' carcinoma에 해당될 것이라는 의견도 있다. 종괴 내부에 문맥역 구조가 일부 보존되어 있고, 특히 작은 병변에서는 지방 변성이 동반되는 경우가 많다. 현미경 소견으로 가장 특징적인 것은 분화가 매우 좋아서 정상 간세포와 거의 유사하게 생긴 "small hepatocyte-like cells"로 구성되어있고, 종양 피막이 없고 암세포가 주위 간조직으로 치환성 성장(replacing growth)을 하여 그 경계가 뚜렷하지 않다. 또한, 주변 간 실질에 비하여 세포 밀도가 두 배 이상 증가되어 있고, 불규칙적인 육주형 성장 양상을 보이고, 거짓샘형(pseudoglandular) 구조물이 관찰될 수 있는 것도 특징이다. 그리고 최근에 부각되고 있는 중요한 조직학적 소견으로 기질 침윤(stromal invasion)이 있는데, 이는 종괴 내에 남아있는 문맥역 구조 내로 종양세포들이 침윤하는 현상을 지칭하는 것으로 초기 간세포암종과 고등도 형성이상 결절을 감별하는데 있어서 매우 도움되는 소견이다. 조직학적 소견 이외에 면역조직화학검사의 도움도 받을 수 있는데, 최근 glypican-3, heat shock protein 70 및 glutamine synthetase의 진단적인 가치가 매우 높게 평가되고 있으며 이 외에도 keratin 7, CD34, smooth muscle actin을 포함한 다양한 항체들이 초기 간세포암종을 진단하는데 도움이 되고 있다(6, 7).

이에 반하여, 초기 간세포암종에 해당되지 않는 모든 간세포암종을 흔히 진행 간세포암종이라 지칭하고 있는데, 크기가 2cm 이하로 작더라도 경계가 뚜렷한 결절을 형성하거나 조직학적 분화도가 중등도 이상인 간세포암종도 진행된 간세포암종에 해당된다. 이들은 초기 간세포암종에 비하여 혈관 침습이 흔하고, 5년 생존율은 거의 90%에 육박하는 초기 간세포암종의 절반 정도 밖에 안되기 때문에 이들을 구별하는 것이 중요하다(2, 3).

혼합 간세포-담관상피암종(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma)

원발성 간암을 하나의 형태학적인 스펙트럼 상에 놓았을 때 간세포로의 분화가 명확한 암종은 간세포암종으로 명명하고 반대로 담관상피세포로의 분화가 뚜렷하면 담관상피암종이라고 할 수 있으나, 실제로 원발성 간암은 형태학적으로 매우 다양하며, 어느 한 쪽으로의 뚜렷한 분화를 보이지 않는 경우를 의외로 종종 접하게 된다. 병리학적으로 살펴보았을 때 이러한 회색 영역에 있는 원발성 간암으로는 형태학적으로도 간세포암종과 담관상피암종이 혼합된 듯한 양상을 보이는 암종들이 있고, 줄기/전구세포와 유사한 미성숙해 보이는 작은 세포들로 구성되어있는 암종들도 있는데, 이들은 모두 혼합 간세포-담관상피암종에 해당된다(8, 9). 혼합 간세포-담관상피암종은 최신 WHO 분류에서는 크게 전형적인 간세포암종과 담관상피암종이 공존하는 혼합 간세포-담관상피암종(classical type)과 줄기세포의 특징을 보이는 유형(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with stem cell features)으로 분류하고 있다(9). 후자의 경우에는 종양세포들이 간세포와 담관세포의 중간형의 형태를 보이며 풍부한 섬유성 기질과 때로는 작은 관상 구조들을 형성하고 keratin 19 (K19), c-kit (CD117), EpCAM, CD133 등의 줄기/전구세포 표지자를 발현할 수 있다. 이러한 종양의 기원 및 발생과정은 아직 명확하지 않으나, 간세포와 담관상피세포에서 각각 암이 발생하였을 가능성, 간세포암종 혹은 담관상피암종의 진행과정에서 종양세포가 역분화(dedifferentiation)하였을 가능성, 간세포와 담관상피로 모두 분화할 수

있는 줄기/전구세포가 이중분화하였을 가능성 등 다양한 가설들이 제기되고 있으며, 최근에는 간의 줄기/전구세포 기원의 가능성에 더 큰 비중을 두고 있다(8-10).

또한, 보고에 따라 그 빈도의 차이가 있지만 간세포암종 중 10~20% 정도는 간세포암종에 해당되는 조직병리학적 소견을 보이거나 면역조직화학검사상 K19과 같은 줄기/전구세포 표지자를 발현하는 경우가 있다(10, 11). 이들은 일반적인 간세포암종에 비하여 혈관 침윤 및 침습성 성장을 더 흔히 보이고 생존율도 불량한 것으로 나타나 줄기/전구세포 표지자에 대한 추가적인 면역조직화학검사가 간세포암종 환자의 예후를 판단하는데 있어서 유용한 검사가 될 것으로 기대하고 있다.

참고문헌

1. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22:983- 993.
2. 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.
3. Theise ND, Curado MP, Franceschi S et al. Hepatocellular carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th ed. Lyon, France: IARC; 2010:205-216.
4. Hytioglou P, Park YN, Krinsky G, Theise ND. Hepatic precancerous lesions and small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36:867-887.
5. Um TH, Kim H, Oh BK et al. Aberrant CpG island hypermethylation in dysplastic nodules and early HCC of hepatitis B virus-related human multistep hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2011;54:939-947.
6. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:725-734.
7. 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. *J Hepatol* 2008;50:746-754.
8. Roncalli M, Park YN, Di Tommaso L. Histopathological classification of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010;42S:228-234.
9. Theise ND, Nakashima O, Park YN, Nakanuma Y. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th ed. Lyon, France: IARC; 2010:225-227.
10. Durnez A, Verslype C, Nevens F et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006;49:138-151.
11. Kim H, Choi GH, Na DC et al. Human hepatocellular carcinomas with "stemness"-related marker expression: keratin 19 expression and a poor prognosis. *Hepatology* 2011; In press.