

조기 간세포암종의 임상 및 병리학적 특성

성창욱 · 최석진¹ · 박철근

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 병리과
인하대학교병원 병리과

접 수 : 2004년 2월 21일
게재승인 : 2004년 6월 1일

책임저자 : 박 철 근
우 135-710 서울시 강남구 일원동 50
삼성서울병원 병리과
전화: 02-3410-2766
Fax: 02-3410-0025
E-mail: ckpark@smc.samsung.co.kr

Clinicopathologic Features of Early Hepatocellular Carcinoma

Chang Ohk Sung, Suk Jin Choi¹ and Cheol Keun Park

Department of Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ¹Department of Pathology, Inha University Hospital, Incheon, Korea

Background : Early hepatocellular carcinoma (HCC) is an early stage HCC, and it is sometimes difficult to identify the margins of the cancer nodules in the resected specimens. **Methods** : We studied 22 cases of early HCC to investigate the clinicopathologic features of early stage HCC. **Results** : Seven of 22 cases were single HCC, and 15 were multicentric HCC. The average tumor size was 1.34 cm (0.4-2.7 cm). Early HCCs didn't destroy the basic architecture of the liver lobules or pseudolobules and the lesions had an indistinct margin. Most tumors were uniformly composed of well-differentiated cancer tissue that was characterized by an increased cell density and an irregular thin-trabecular pattern. The tumor retained a varying number of portal tracts. There was a replacing growth pattern at the tumor-nontumor boundary without tumor capsule. Three of 22 cases had a "nodule-in-nodule" lesion, and the inner nodules consisted of moderately differentiated HCC without portal tracts. All 22 cases showed no vascular invasion. All 7 patients with single early HCC have survived for the past 11-54 months without any local recurrence. But in one patient with single early HCC, multicentric HCC developed 20 months after surgery. **Conclusion** : The clinicopathologic features of early HCCs are quite different from those of advanced HCCs. The increased recognition of early HCC during routine clinical practice will contribute to improved patient survival.

Key Words : Hepatocellular Carcinoma-Early

1977년 Okuda 등¹은 단일 간세포암종인 경우는 4.5 cm 미만, 2-4개의 종양이 있는 경우는 주 종괴의 크기가 3.5 cm 미만인 간세포암종 20명을 미소간세포암종(minute HCC)으로 보고하였다. 1982년 Chen 등²과 1984년 Shinagawa 등³은 각각 3 cm 이하, 5 cm 미만의 간세포암종을 소간세포암종(small HCC)으로 보고하였다. 1989년 일본 간암연구회에서는 2 cm 이하인 단일 간암을 소간암 (small liver cancer)으로 정의하였다.⁴ 이 정의들은 종양의 크기에 의한 것으로, 크기의 선택 이유는 기술되어 있지 않다. 또한 소간세포암종은 조기 병기(early stage)의 간세포암종으로 받아들여지지만 그렇지 않은 경우도 많다. 2000년 11월 일본 간암연구회에서는 소간암을 삭제하고 조기 병기의 간세포암종인 조기 간세포암종(early HCC)을 정의하였다.⁵

조기 간세포암종에 대한 일본간암연구회의 정의는 다음과 같다.⁵ 1) 육안분류상 경계가 불명료한 소결절형에 해당된다. 2) 주변 간경변 결절의 색조와 크게 다르지 않다. 3) 대개 직경 1.0-1.6 cm 전후의 경계가 불명료한 결절로 보인다. 4) 조직학적으

로 대개는 고분화암 만으로 구성되어 있으나, 내부에 중분화암을 소범위로 포함하는 것도 있다. 5) 결절내부에 다수의 문맥역이 있다. 6) 증식선단에서 고분화 암세포는 팽창성으로 증식하지 않고 치환성으로 증식하기 때문에 경계가 불명료하다.

조기 진행 간세포암종(early advanced HCC)은 조기 간세포암종 내에 소범위의 중분화 간세포암종이 있는 "결절내 결절"병변("nodule in nodule" lesion)을 말하며, 이는 조기 간세포암종에 속한다.^{5,6} 진행 간세포암종은 조기 간세포암종을 제외한 모든 간세포암종을 말한다.⁵ 진행 간세포암종은 팽창성 증식이나 침윤성 증식을 하는데, 팽창성 증식의 경우에는 종양피막이 있고 경계가 분명하나 침윤성 증식은 종양피막이 없고 경계가 불분명하다.

저자들은 조기 병기 간세포암종의 임상 및 병리학적 특성을 알아보기 위하여 본 연구를 수행하였다.

재료와 방법

재료

삼성서울병원에서 1997년 6월부터 2003년 5월까지 6년간, 간세포암종으로 근치적 간절제술을 시행한 633명 중 조기 간세포암종 22명을 대상으로 하였다.

방법

환자의 임상기록지에서 수술 당시의 나이, 성별, 간염 바이러스 감염 여부 등을 조사하였고, 복부 초음파, 복부 전산화단층촬영 및 복부 자기공명영상 소견을 검토하였다. 절제된 간조직을 3-5 mm 간격으로 잘라서 종양의 유무를 관찰하였다. 종양의 크기, 색깔, 개수, 피막 형성 유무, 경계의 명료성 등을 조사하였다. 조직절편을 10% 중성 포르말린 용액에 12시간 이상 고정하여 파라핀에 포매한 후 4 μm 두께로 박절하고 HE 염색을 시행하였다. 광학현미경으로 종양의 피막 형성 유무, 문맥역의 존재, 지방 변화, 혈관 침윤, 간내 전이 유무 등을 관찰하였다. 종양세포의 분화도는 Edmondson & Steiner's grading system에 따라서 나누었다.⁷ 간세포암종을 조기 간세포암종과 진행 간세포암종으로 나누었으며, 조기 간세포암종, 다발성 간세포암종 및 간내 전이는 일본 간암연구회의 기준⁵에 의하여 구별하였다. 다발성 간세포암종에 대한 일본간암연구회의 정의는 다음과 같다.⁵ 1) 종양이 조기 간암인 경우, 2) 중분화 혹은 저분화암의 가장자리에 고분화암이 있을 경우. 간내 전이에 대한 일본간암연구회의 정의는 다음과 같다.⁵ 1) 문정맥 종양색전에서 자라난 종양, 2) 주 종괴 주위에 여러 개의 위성결절로 관찰되는 종양, 3) 주 종괴 주위의 작은 단독 결절의 경우는 주 종괴와 비슷한 조직학적 소견을 보이거나 주 종괴보다 분화가 나쁜 경우.

단일 조기 간세포암종은 수술 후부터 2004년 1월 31일까지 생존과 재발 여부를 추적 관찰하였다.

결 과

임상 소견

간세포암종으로 근치적 간절제술을 시행한 633명 중 22명(3.5%)에서 조기 간세포암종이 관찰되었다. 남녀 비는 19:3이

었고, 연령 분포는 38세부터 78세까지였으며 평균 연령은 55.1세였다. 단일 간세포암종은 평균 연령이 50.9세, 다발성인 경우는 57.1세였다. B형 간염 바이러스와 관련 있는 예는 16예, C형 간염 바이러스는 3예, 나머지 3예는 간염 바이러스 표지자가 음성이었다.

22예 중 3예는 조기 간세포암종 내에 중분화 간세포암종을 소범위로 포함하는 조기 진행 간세포암종이었다. 22예 중 7예는 단일 간세포암종이었고, 15예(조기 진행 간세포암종 3예 포함)는 다발성 간세포암종이었다. 크기는 평균 1.34 cm (0.4-2.7 cm), 단일인 경우 평균 2.01 cm (1.2-2.7 cm), 다발성인 경우는 평균 1.03 cm (0.4-1.8 cm)이었다.

복부 전산화단층촬영에서 조기 간세포암종의 발견율은 68.2% (15/22), 단일인 경우는 100% (7/7), 다발성인 경우는 53.3% (8/15)였다.

단일 조기 간세포암종 7예 모두 복부 초음파 검사와 복부 전산화단층촬영에서 발견되었다. 복부 초음파 검사에서 3예는 고에코, 3예는 저에코, 1예는 동등에코의 병변으로 보였다. 복부 전산화단층촬영 동맥기에서 5예는 고음영, 1예는 저음영의 병변으로 보였으나, 1예는 발견되지 않았다. 평형기에서 6예는 저음영, 1예는 동등음영의 병변으로 보였다. 동맥기에서 발견되지 않은 1예는 평형기에서 경계가 불분명한 저음영의 병변으로 보였다. 자기공명영상을 촬영한 4예 모두에서 고강도 신호를 보였다.

다발성 조기 간세포암종은 복부 초음파 검사에서 3예(20%)에서만 발견되었고 그 3예 모두 고에코의 병변으로 보였다(Fig. 1E). 그리고 복부 전산화단층촬영에서 8예(53.3%)에서만 발견할 수 있었다. 동맥기에서 6예는 고음영(Fig. 1G), 1예는 저음영의 병변으로 보였으나, 1예는 발견되지 않았다. 평형기에서 4예는 저음영(Fig. 1H), 1예는 동등음영의 병변으로 보였으나, 3예에서는 발견되지 않았다. 동맥기에서 발견되지 않은 1예는 평형기에서 저음영의 병변으로 보였다. 자기공명영상을 촬영한 11예 중 7예(63.6%)에서 고강도 신호를 보였고(Fig. 1F) 4예에서는 발견되지 않았다. 조기 진행 간세포암종 3예 중 1예는 자기공명영상에서만 발견되었고, 1예는 복부 전산화단층촬영과 자기공명영상에서 발견되었으며, 1예는 복부 초음파 검사, 복부 전산화단층촬영, 자기공명영상 모두에서 발견되었다(Fig. 2F-I)

병리학적 소견

22예 중 간염 바이러스와 관련 있는 19예는 모두 만성 간질환(간경변증 11예, 만성 간염 8예)을 동반하고 있었고, 간염 바이

Fig. 1. Early HCC. (A) The tumor has an indistinct margin and its color is similar to the surrounding hepatic parenchyma. (B) Early HCC grows in an irregular thin trabecular pattern, showing a replacing growth. (C) The tumor consists uniformly of well differentiated carcinomatous cells. (D) The tumor contains portal tracts inside. (E) Longitudinal sonogram shows a 1.4 cm sized, slightly hyperechoic lesion (arrow) with ill-defined margin in the hepatic angle of the right hepatic lobe. (F) T2-weighted axial MR image shows the same lesion (arrow) with ill-defined margin and slight hyperintensity. (G) Arterial phase helical CT image shows the same lesion (arrow) with ill-defined margin. Note that a part of the lesion is faintly hyperattenuating. (H) Equilibrium phase helical CT image shows the same lesion (arrow) with subtle hypoattenuation.

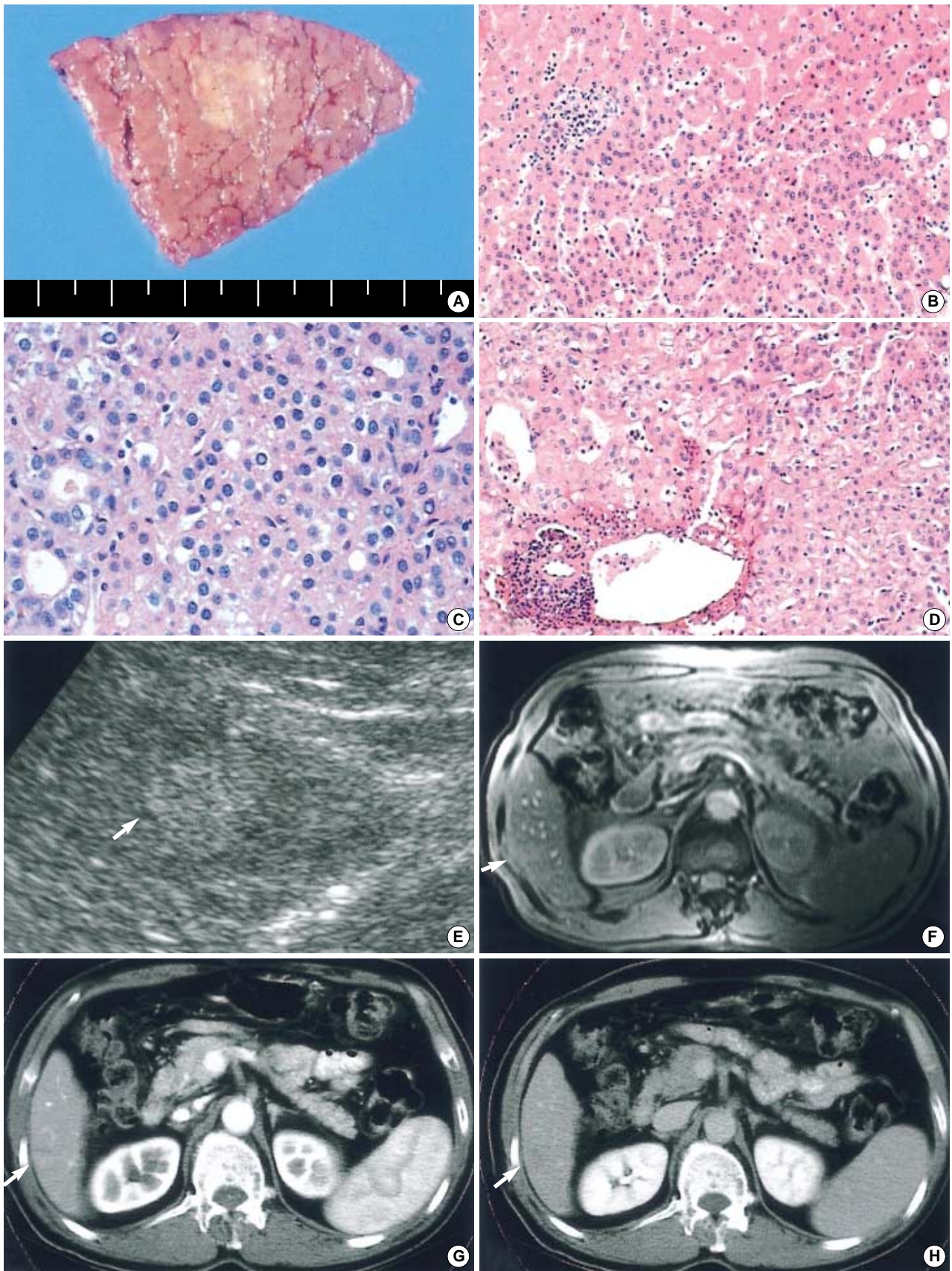


Fig. 1.

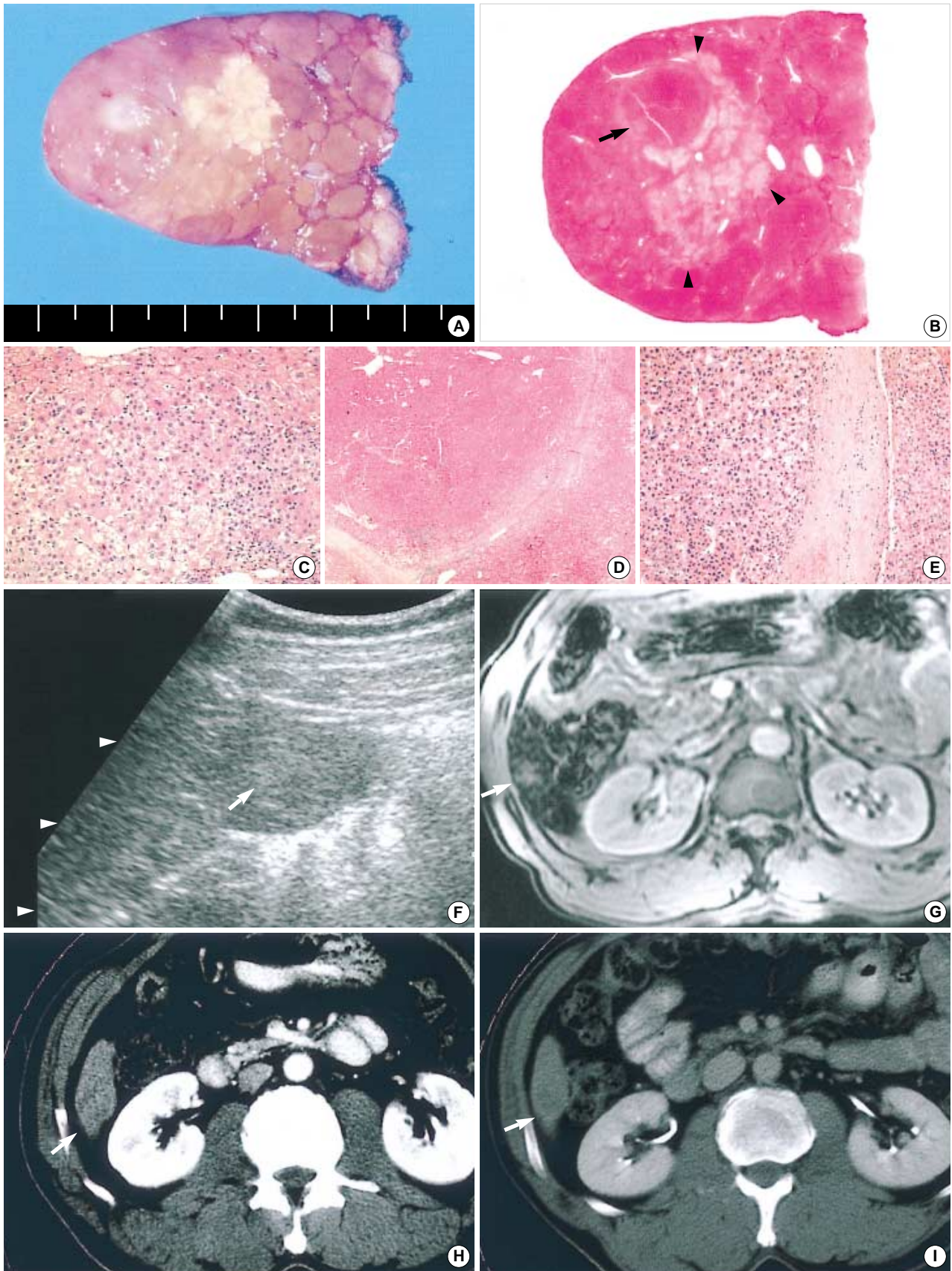


Fig. 2.

러스 표지자 음성인 3예 모두에서 만성 간질환이 없었다.

조기 간세포암종은 육안 소견상 19예에서는 주변 간조직과 같은 황갈색이었고, 3예에서는 암세포의 지방 변성에 의하여 주변 간조직보다 더 노랗게 보였다. 주변 간조직과의 경계가 불명료하였으며 주변 간조직은 압박되지 않았다. 간세포암종의 색조가 주변 간경변 결절과 크게 다르지 않아서 간경변 결절과 구별하기 어려운 경우도 있었다(Fig. 1A). 현미경 소견상 19예에서는 세포이형성과 구조이형성이 적은 2-3층의 판(plate)을 형성하고 있는 분화가 매우 좋은 암세포로만 구성되어 있었다. 종양 내에는 다수의 문맥역이 있었고 종양 피막은 없었다. 종양 둘레의 90% 이상에서 암세포가 치환성으로 증식하였다. 암세포는 핵/세포질 비가 높고 세포 밀도는 주변 간조직의 2배보다 높았으며 주변 간세포보다 호산성으로 염색되었다. 부분적으로 불규칙한 얇은 섬유주 유형과 소포(acini)를 형성하였고, 소포 내에 담즙이 있는 경우는 거의 없었다. 주변 간조직과의 경계는 암세포의 치환성 증식 때문에 불명료하거나 일부에서는 소엽간 섬유조직으로 되어 있었다(Fig. 1B-D).

3예에서는 고분화 암조직의 결절 내에 갈색의 팽창성 증식을 하는 피막으로 둘러싸인 중분화암의 작은 결절이 “결절내 결절” 병변으로 보였다(Fig. 2B). 내부의 중분화암 결절 내에는 문맥역이 없었다(Fig. 2D, E). 조기 진행 간세포암종 3예의 크기는 평균 1.1 cm (0.6-1.8 cm)이었다.

암세포의 지방변성이 17예에서 관찰되었고, 6예(27.3%)에서는 암세포의 1/3 이상에서 지방변성이 관찰되었다. 22예 모두에서 혈관 침윤이나 간내 전이는 없었다.

단일 조기 간세포암종 7예를 추적관찰한 결과 7예 모두 국소 재발 없이 11-54개월 동안 생존하고 있었다. 1예(14.3%)에서만 수술 20개월 후 다발성 간세포암종이 간의 다른 부위에 생겼다.

고 찰

조기 간세포암종은 1987년 Kanai 등⁸에 의해 간소엽 구조를 파괴하지 않는 고분화 암세포로 구성된 간세포암종으로 처음 보고되었으며, 5예 모두에서 문맥 침윤이나 간내 전이는 없었다고 하였다. 조기 간세포암종은 고분화 간세포암종에 속한다. 암세포가 인접한 간세포 판을 치환하며 증식하기 때문에 종양 피막이 없고 간소엽 구조가 유지되며, 암세포가 치환성으로 증식하는 과정에서 문맥역과 간경변 결절의 섬유성 격막이 종양 내

에 말려들게 된다. 고분화 암세포는 2-3층의 불규칙한 얇은 섬유주형(irregular thin trabecular pattern)과 소포 구조를 보이고, 세포 밀도는 주변 간조직의 2배보다 높다.⁹

간세포암종 세포의 증식은 암세포의 역분화와 밀접한 관련이 있다. Kojiro⁹는 2 cm 미만 소간세포암종의 약 20%에서 조직학적으로 두 개 이상의 분화도, 예를 들면 고분화와 중분화 암조직이 함께 있는 예가 관찰되었으며 거의 대부분의 중분화암은 고분화암의 내부에 위치해 있었다고 하였다. 고분화암은 종양의 크기가 증가함에 따라 그 크기가 감소하며, 동시에 중 또는 저분화암의 크기는 점차 증가하게 되고 결국은 고분화암이 중 또는 저분화암으로 대체되었다고 하였다. 크기가 3 cm 이상인 간세포암종의 경우 고분화암은 거의 관찰되지 않는다.¹⁰ 고분화암에서 중분화암으로의 역분화는 종양의 진행에 관여할 것이다.¹⁰ 역분화 과정의 조기 간세포암종은 “결절내 결절” 병변으로 조기 간세포암종 내에 팽창성으로 증식하는 중분화암을 가질 수 있다. 본 연구에서는 조기 간세포암종 내에 소범위의 중분화 간세포암종이 있는 “결절내 결절” 병변을 보이는 조기 진행 간세포암종이 3예 관찰되었다. 조기 진행 간세포암종은 1992년 Rim 등⁶에 의해 처음 보고되었으며, 내부의 진행 간세포암종의 30%는 고분화암종, 57%는 중분화암종, 13%는 저분화암종이라고 하였다.

간세포암종을 크기를 기준으로 2 cm 또는 3 cm 이하인 경우를 소간세포암종으로 분류하고 조기 병기의 간세포암종으로 생각하는 경향이 있다. 삼성서울병원에서 1994년 11월부터 1998년 3월까지 근치적 간절제술을 시행받은 간세포암종 환자 108명에 대하여 16-71개월간의 생존율을 조사한 결과, 2 cm 이하군(24명)과 2.1-16 cm 군(84명) 간 단변량분석에서 누적 생존율이나 무재발 생존율에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.¹¹ 2 cm 이하군 중 단일 조기 간세포암종은 없었다. 또한 삼성서울병원에서 2001년부터 2년간 간세포암종으로 근치적 간절제술을 시행한 1.1-2 cm 크기의 진행 간세포암종의 26.5% (22/83)에서 혈관 침윤이 있었으므로(미발간 자료), 2 cm 이하의 소간세포암종을 조기 병기의 간세포암종으로 보는 것은 적절하지 않다고 생각한다.

조기 간세포암종은 가장 초기의 간세포암종으로 생각된다. 간세포암종의 전암병변으로는 이형성 결절이 있고,¹² 이형성 결절 내에서 조기 혹은 진행 간세포암종이 생길 수 있으며 이를 이형성 결절에서 발생한 간세포암종(HCC in dysplastic nodule)이라고 한다(Fig. 3A-D).¹³⁻¹⁶ Taguchi 등¹⁷은 조기 간세포암종 내에 이형성병변이 있는 경우와 없는 경우의 빈도가 각각 68.8%와 31.2%였다고 하였다. 그리고 전자의 경우 간경변증이나 B형

Fig. 2. Early advanced HCC. (A) The tumor has an indistinct margin and contains yellow-white area indicative of fatty change. (B) A small nodular mass (arrow) is seen inside an early HCC (arrowheads). (C) Early advanced HCC shows a replacing growth at the tumor-nontumor boundary. (D, E) The central nodular mass composed of Edmondson grade II HCC shows expansive growth against the surrounding early HCC of Edmondson grade I. (F) Longitudinal sonogram shows a 1.8 cm sized, slightly hyperechoic lesion (arrow) with ill-defined margin in the hepatic angle of the right hepatic lobe. (G) T2-weighted axial MR image shows the same lesion (arrow) with ill-defined margin and slight hyperintensity. The central portion of the lesion appears to be slightly more hyperintense. (H) Arterial phase helical CT image shows faintly hypoattenuating lesion (arrow) with ill-defined margin. Note that the central portion of the lesion is faintly enhancing. (I) Equilibrium phase helical CT image shows the same lesion (arrow) with slight hypoattenuation, particularly in the central portion.

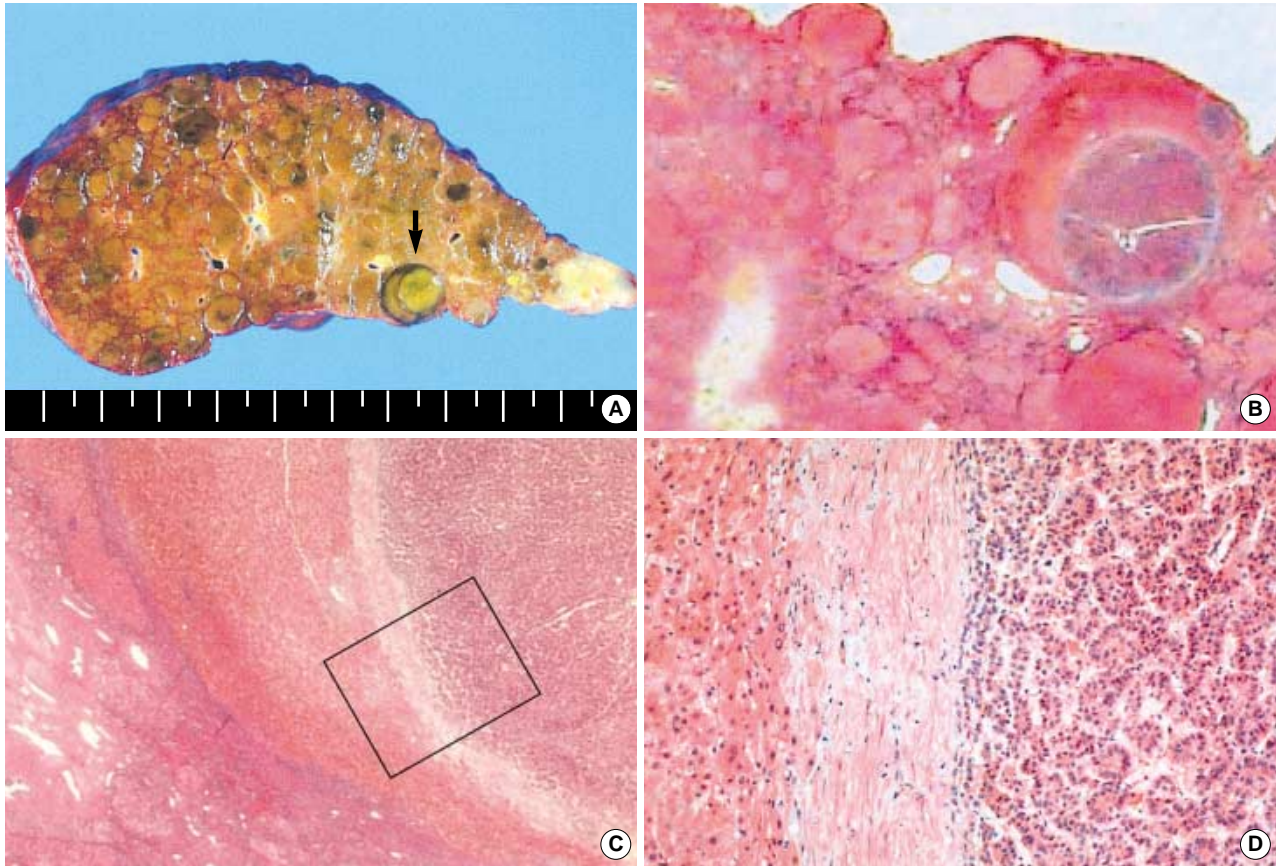


Fig. 3. Advanced well differentiated HCC in dysplastic nodule. (A) A distinct nodular lesion is observed within a dysplastic nodule (arrow). (B, C) Histologically, the inner tumor consists of well differentiated HCC showing an expansive growth into the surrounding low grade dysplastic nodule. (D) High magnification of the boxed area in (C).

간염과 더 밀접한 관련이 있었다고 하였다. 따라서 간세포암종의 발생은, 전암병변을 거쳐서 조기 간세포암종의 크기가 증가함에 따라 진행 간세포암종으로 대체되는 경우와 전암병변 없이 처음부터 조기 간세포암종에서 점차 진행 간세포암종으로 자라는 경우로 나눌 수 있다.

조기 간세포암종의 전산화단층촬영 소견과 자기공명영상 소견은 다양하였다. 암세포의 1/3 이상에서 지방변성이 관찰된 6예만 복부 초음파 검사상 고에코의 병변으로 보였다. 간세포암종 세포의 지방변성은 조기의 고분화 간세포암종의 특징적인 소견 중의 하나로 알려져 있다. Kutami 등¹⁸은 조기 간세포암종의 45.2% (19/42)가 암세포의 1/3 이상에서 지방변성을 보였다고 하였다. 지방변성의 빈도는 종양의 크기에 반비례하며, 종양의 크기가 4 cm 이상인 경우는 드문 것으로 알려져 있다.⁹ 본 연구에서는 조기 간세포암종의 27.3%에서 지방변성이 관찰되었다. 따라서 간경변증 환자의 복부 초음파 검사에서 작은 고에코 결절이 관찰될 경우 간세포암종의 가능성을 염두에 두어야 한다. 지방변성이 생기는 기전은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았지만 문맥혈 공급의 감소와 동맥의 불충분한 발달이 지방변성의 발생에 관여한다.¹⁸

조기 간세포암종의 빈도가 근치적 간절제술을 시행한 간세포암종의 10.3% (33/320)¹²와 12.1% (112/923)¹⁷라고 일본에서 보고하였다. 이는 본 연구(3.5%)보다 매우 높은 빈도이다. 본 연구에서 복부 전산화단층촬영에서 조기 간세포암종의 발견율은 단일 간세포암종일 경우는 100%였지만 다발성일 경우는 53.3%에 불과하였다. 이는 종양의 크기와 밀접한 관계가 있다고 생각된다. 본 연구에서 단일 조기 간세포암종인 경우 평균 크기는 2.01 cm (1.2-2.7 cm)였고, 다발성인 경우는 평균 1.03 cm (0.4-1.8 cm)였다. 아직까지는 방사선학적으로 1 cm 이하의 결절을 찾는 데 한계가 있으므로 환자에 대한 지속적인 추적 관찰이 필요하다고 생각한다. 앞으로 방사선학적 기술의 발달로 크기가 작은 종양의 발견이 증가되리라 생각하며 이에 따라 조기 간세포암종의 발견율도 증가하리라 기대한다.

Nakashima 등¹⁹은 2 cm 이하의 소간세포암종을 경계 불명료 결절과 경계 명료 결절로 나누었다. 전자의 경우 27예 모두에서 문맥 침윤이나 간내전이를 관찰할 수 없었지만, 후자의 경우 53%에서 진행 간세포암종의 특징인 피막으로 둘러싸여 있었으며 65%는 중분화 간세포암종이었고 문맥 침윤이나 간내전이 각각 27%와 10%에서 관찰되었다고 하였다. Sakamoto

등¹⁸은 조기 간세포암종 33예 모두에서 간내 전이는 없었고, 1예에서만 문정맥 침윤이 있었다고 하였다. 일본 국립암센터에서 1982년부터 1991년까지 간절제술을 시행한 2 cm 이하 단일 간세포암종의 22.4% (15/67)가 조기 간세포암종이었고 15예 모두에서 간내 전이는 없었고 1예에서만 혈관 침윤이 있었다고 하였다. 평균 6.3년의 추적관찰 결과 조기 간세포암종은 국소재발이 없었으며, 3년 이내에 6.7%에서 다발성 간세포암종이 생겼다고 하였다. 다변량분석에서 재발($p=0.002$)과 사망($p=0.01$)의 위험도가 진행 간세포암종보다 낮았으므로 수술 후 완치율이 높다고 하였다.²⁰ 본 연구에서는 22예 모두에서 혈관 침윤이나 간내 전이가 없었다. 단일 조기 간세포암종 7예를 추적관찰한 결과 7예 모두 국소 재발 없이 11-54개월 동안 생존하고 있으며, 1예에서만 수술 20개월 후 다발성 간세포암종이 생겼다.

결론적으로 조기 간세포암종은 진행 간세포암종과는 다른 형태학적 특성을 갖고 있는 가장 초기의 간세포암종으로, 재발과 사망의 위험도가 낮고 수술 후 완치율이 높다. 조기 간세포암종의 발견율을 높이면 간세포암종 환자의 생존율을 높일 수 있을 것이다.

참고문헌

- Okuda K, Nakashima T, Obata H, Kubo Y. Clinicopathological studies of minute hepatocellular carcinoma. Analysis of 20 cases, including 4 with hepatic resection. *Gastroenterology* 1977; 73: 109-15.
- Chen DS, Sheu JC, Sung JL, *et al.* Small hepatocellular carcinoma: a clinicopathological study in thirteen patients. *Gastroenterology* 1982; 83: 1109-19.
- Shinagawa T, Ohtco M, Kimura K, *et al.* Diagnosis and clinical features of small hepatocellular carcinoma with emphasis on the utility of real-time ultrasonography. A study in 51 patients. *Gastroenterology* 1984; 86: 495-502.
- Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. *Jpn J Surg* 1989; 19: 98-129.
- Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. 4th ed. Tokyo: Kanehara, 2000; 13. (in Japanese)
- Rim KS, Sakamoto M, Watanabe H, *et al.* Pathology and DNA cytophotometry of small hepatocellular carcinoma with a nodule-in-nodule appearance-Evidence for stepwise progression of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1992; 23: 26-33.
- Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954; 7: 462-503.
- Kanai T, Hirohashi S, Upton MP, *et al.* Pathology of small hepatocellular carcinoma. A proposal for a new gross classification. *Cancer* 1987; 60: 810-9.
- Kojiro M. Pathologic evolution of Early hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002; 62(Suppl 1): 43-7.
- Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M. Relationship of histologic grade hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC. *Liver* 1987; 7: 18-26.
- Park CK, Jang WY, Lee JI, *et al.* Prognostic factors after hepatic resection of hepatocellular carcinoma: Univariate and multivariate analysis. *Korean J Gastroenterol* 2002; 39: 33-9.
- Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 1991; 22: 172-8.
- 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. Observations in five cases. *Gastroenterology* 1986; 91: 198-208.
- Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, *et al.* Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990; 336: 1150-3.
- Kojiro M, Nakashima O. Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with special reference to small early stage tumors. *Seminars in liver disease* 1999; 19: 287-96.
- Ohno Y, Shiga J, Machinami R. A histopathological analysis of five cases of adenomatous hyperplasia containing minute hepatocellular carcinoma. *Acta Pathol Jpn* 1990; 40: 267-78.
- Taguchi K, Asayama Y, Aishima S, *et al.* Morphologic approach to hepatocellular carcinoma development in man: de novo or the so-called 'dysplastic nodule-carcinoma' sequence? *Oncol Rep* 2002; 9: 737-43.
- Kutami R, Nakashima Y, Nakashima O, Shiota K, Kojiro M. Pathomorphologic study on the mechanism of fatty change in small hepatocellular carcinoma of humans. *J Hepatol* 2000; 33: 282-9.
- Nakashima O, Sugihara S, Kage M, Kojiro M. Pathomorphologic characteristics of small hepatocellular carcinoma: a special reference to small hepatocellular carcinoma with indistinct margins. *Hepatology* 1995; 22: 101-5.
- Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, *et al.* Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998; 28: 1241-6.