

## 간세포암종의 세침흡인 세포학적 소견\* - 247 예에 대한 연구 -

연세대학교 의과대학 병리학교실 및 진단방사선과학교실†

이 광 길·이 종 태†·최 수 임·박 찬 일

=Abstract=

### Fine Needle Aspiration Cytology of Hepatocellular Carcinoma -A Study on 247 Cases-

Kwang Gil Lee, M.D., Jong Tae Lee, M.D.†, Soo Im Choi, M.D.,  
and Chan Il Park, M.D.

*Departments of Pathology and Diagnostic Radiology †*  
Yonsei University College of Medicine

Hepatocellular carcinoma (HCC) is malignant tumor frequently occurring in Koreans. There have been few reports regarding the cytologic findings of fine needle aspiration (FNA) of HCC. Most have suggested a diagnostic problem in the cytology distinguishing HCC from some benign hepatic lesions—for example, a regeneration nodule in cirrhosis and liver cell adenoma. In spite of its high frequency in Korea, no cytologic study has been reported, concerning the FNA of HCC. In an attempt to achieve cytologic criteria for the diagnosis of HCC, the authors studied retrospectively cytopathologic findings of 247 cases of HCC. These cases were confirmed either by histologic examination including lobectomy, biopsy, or cell block material, or, when tissue diagnosis was unavailable, by a high serum alpha-fetoprotein level (over 400 I. U.). All aspiration smears were stained by the Papanicolaou method. In each case, the smears were analyzed for cell patterns and various cytomorphology of the tumor cells. The smear background was assessed for the presence of tumor cell necrosis and inflammatory components and compared to that of metastatic carcinomas. The cell patterns were classified as trabecular, acinar, dispersed, and irregular. The cytologic parameters analyzed included the degree of nuclear atypia and the presence of mitoses, intranuclear cytoplasmic inclusions, nucleolar prominency, endothelial lining, multinucleated giant cells, eosinophilic globules, bile, and Mallory body.

\* 본 논문은 1990년 6월 16일 대한세포병리학회 제6차 춘계 학술대회에서 발표되었음.

\* 본 연구는 1990년도 연세대학교 의과대학 의학학술 연구비로 이루어졌음.

Most of the FNA of HCC showed markedly cellular smears. The tumor cells were most frequently arranged in a trabecular pattern (80.3%). The irregular (12.6%), the acinar (5.5%), and the dispersed patterns (1.7%) followed in decreasing frequency. Individual hepatoma cells were larger than normal liver cells. However, they had morphologic features characteristic of the hepatic cells : the cells were round or polygonal, their cytoplasm was abundant and granular with eosinophilic or amphophilic stainability, and their nuclei were round to oval, located centrally, and tended to have prominent nucleoli.

Anaplasia and pleomorphism of tumor cells were generally mild to moderate. These findings existed even in very well differentiated cases. Mitotic figures were present in about 85% of the cases. Prominent nucleoli were observed only in about half the cases. The frequency of other cytologic features was as follows : intranuclear cytoplasmic inclusion in 86.8% ; endothelial lining in 56.1% ; bile in 19.8% ; and giant cells in 60.1%. Clear cells were often present in 11.7%. Most aspiration smears of HCC displayed clean background without necrosis or inflammatory material in contrast to the dirty, necrotic background of metastatic cancers and cholangiocarcinomas.

Based on the above mentioned features, it is suggested that the cytologic criteria most important for the diagnosis of HCC include a markedly cellular smear, trabecular pattern, hepatocytoid appearance of tumor cells, endothelial lining, the presence of bile, giant cells, intranuclear cytoplasmic inclusions, and prominent nucleoli. Among these, trabecular pattern, endothelial lining, giant cells and clean smear background are points to be considered in differentiating HCC from metastatic and cholangiocellular carcinoma.

---

**Key Words** : Hepatoma, Hepatocellular carcinoma, Fine needle aspiration, Aspiration cytology

## 서 론

간세포암종은 한국인에 흔히 발생하는 악성종양의 하나이며<sup>1)</sup> 환자의 생존기간은 대부분 6개월 이내로서 예후가 대단히 불량하다<sup>2-4)</sup>. 근래 간암 영상진단법이 급속도로 발전하면서 2cm 이하의 작은 크기의 미소간암을 조기에 발견하려는 적극적인 노력과<sup>5-9)</sup> 이에 따른 새로운 치료법의 개발로 수술 외에 여러가지 치료방법이 이용되고 있으며 생존율도 크게 향상되었다. 즉 전중(田中)등<sup>9)</sup>의 보고에 의하면 절제 가능한 암은 3년 생존율이 68%, 비절제 암은 28%로 과거 1년 생존율 20% 미만 보다 현저히 증가하였다. 과거 간암의 확진은 주로 Vim-Silverman 침 등의 굵은 침에 의한 조직생검에 의존하였으나 이는 출혈 등 합병증의 발생과 생검시 표적 부정확 등의 문제점이 있다<sup>10, 11)</sup>. 혈청  $\alpha$ -fetoprotein (AFP)치도 진단적 가치는 있으나 간세포암종의 상당수

에서 음성인 경우가 있어 문제가 있다<sup>12, 13)</sup>. 간암의 여러 가지 영상진단법 중에서 초음파 영상법은 최근 비약적으로 발달하여 종래 발견 곤란한 직경 2cm 이하의 소간암도 발견 가능하게 되었으나 반면에 각종 영상진단 및 간암진단의 보조방법을 구사하여도 확정진단을 얻을 수 없는 경우가 있으며 이러한 경우 생검에 의한 신속한 확진은 치료 방침을 결정하거나 치료효과를 판정하는데 중요한 참고 소견이 된다. 이를 위하여 초음파 영상 유도 하 세침흡인생검의 세포진단은 종양의 암 여부를 알아내는 가장 정확하고 실질적인 방법으로 현재 널리 보편화되어 있다. 세침흡인술은 굵은 침에 의한 생검 후 생길 수 있는 합병증이 거의 없을 뿐만 아니라 간편 용이하며 진단이 빠른 장점이 있고<sup>14-16)</sup> 간암의 진단율도 대개 90% 이상으로<sup>15, 17-24)</sup> 굵은 침에 의한 진단율이 낮게는 25%부터 높게는 50~70%인 것에 비해<sup>21, 22, 25, 26)</sup> 월등히 높을 뿐만 아니라 침의 길이가 길어 좌엽을 포함한

간 전역에 도달할 수 있는 이점이 있어<sup>27, 28)</sup> 간세포암종의 진단방법으로 선호되고 있다. 그러나 간세포암종의 세포학적 소견에 관한 연구는 소수에 불과하며<sup>18, 29-33)</sup> 이들 중 많은 수가 전이암 및 재생 결절과 간세포암종의 세포학적 감별이 어려움을 강조하고 있다<sup>19, 28-30)</sup>. 따라서 세침흡인에 의한 간세포암종의 세포학적 소견과 진단 기준은 대단히 중요하다. 그럼에도 불구하고 이에 관한 국내의 연구는 전무한 실정이므로 한국인에서 간세포암종의 높은 빈도를 생각할 때 이의 세포학적 진단기준이 재삼 필요한 것으로 생각된다.

본 병원에서는 1983년부터 세침흡인에 의한 간세포암종의 진단을 시작하였고 현재는 초음파영상 유도하의 세침흡인생검을 간암진단의 통상적인 방법으로 시행하고 있으며 그 간 여러 시행착오와 함께 많은 예들을 경험하였다. 저자들은 최근까지 원발성 간암 환자 중 초음파에서 종괴를 발견하였고 초음파 유도하 세침흡인 세포도말에서 간세포암종으로 최종 진단된 247명의 환자를 대상으로 세포도말 소견을 후향적으로 분석 검토한 바 여기서 얻은 진단적 소견들이 앞으로의 간세포암종의 세포학적 진단에 유용하리라 생각되어 이에 보고한다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구재료

1983년부터 1989년 6월까지 만 6년 반 동안 연세대학교 의과대학 병리학 교실에 의뢰된 간 세침흡인생검 중 세포학적 소견상 간세포암종으로 진단된 예로서 엽절제술, 조직 생검 혹은 세포 블록(cell block)에 의해 조직학적으로 확진된 예와 조직학적 확인이 안된 경우에는 혈청 AFP 치가 400 I.U. 이상인 예들만을 대상으로 하였다.

### 2. 초음파 유도하 세침 흡인생검

초음파기, 천자 유도침(18G, 외경 1.2cm, 장경 12cm)과 생검세침(22G, 외경 0.7mm, 장경 20cm)을 사용하였으며 특수한 흡인기(千葉第一外科式, 永井德製)와 20ml 주사기를 이용하였다. 환자는 시술전 prothrombin time, 출혈 및 응고시간을 검사하였고 시술 전 공복상태로 Demerol 50mg을 피하 주사하였으며 시술 바로 직전

다시 초음파를 시행하여 생검 목표물의 위치, 크기, 피부로부터의 거리를 측정한 후 피부에 천자점을 표시하고 소독한 다음 피부국소 마취를 시행하였다. 세침흡인생검은 천자용 탐촉자를 이용하여 먼저 유도침으로 피하 2mm 깊이까지 천자하고 흡인기에 세침을 부착한 상태에서 유도침을 통하여 세침을 간내 종양내로 진입시켰다. 세침의 목표물 도달여부는 초음파상 강한 echo의 침선단을 확인함으로써 알 수 있었으며, 확인이 되면 흡인기의 주사기를 진공상태로 하고 세침을 상하로 강하게 움직여 세침내 생검물이 흡인되도록 한 후 침을 흡인기로부터 제거하여 내용물을 검경판에 살포하였다. 이와 같은 방법으로 한개의 종양에서 2~4회 시행하여 일차로 10개 이내의 세포도말을 만들어 95% 에틸알콜에 고정하고 나머지는 세포블록표본을 위해 침을 포함하여 주사기를 생리식염수로 2~3회 행군 후 전량을 생리식염수로 채워진 원침관에 넣었다.

### 3. 염색 및 관찰방법

세포도말은 Papanicolaou 염색을 시행하였고 세포블록은 통상의 과정을 거쳐 hematoxylin-eosin 염색을 하여 광학현미경으로 관찰하였다. 관찰내용은 크게 3가지로 세포의 배열모양(pattern), 핵과 세포질의 변화 및 도말배경 소견이 포함되었다. 세포의 배열모양은 Greene과 Suen(1984)<sup>29)</sup>의 분류를 일부 변형하여 소주(trabecular)형, 선포(acinar)형, 산재(dispersed)형 및 불규칙(irregular)형의 기본 4형으로 분류하였다. 핵의 소견으로는 핵/세포질 비(nuclear cytoplasmic ratio), 핵염색질의 농도(density)와 분포(clumping), 다형성(pleomorphism), 핵막의 불규칙성, 세포분열 수, 핵내 세포질봉입(intranuclear cytoplasmic inclusion) 유무, 핵소체의 수와 현저도(prominency)를 관찰하였다. 세포질의 소견은 Mallory소체, 담즙 및 호산성 소구(globule)의 존재 유무 등이 포함되었다. 그 외에 다핵성 거대세포, 투명세포(clear cell) 및 내피세포(endothelial lining)의 유무를 조사하였으며, 도말배경 소견은 괴사성 배경(necrotic background)의 유무를 조사하여 그 결과를 담관세포성 간암 및 전이성 암종의 도말배경 소견과 비교하였다. 그리고 임상기록을 검토하여 환자의 연령, 성별 및 혈청 AFP 치를 조사하였다.

**결 과**

**1. 임상적 소견**

총 247예 중 세포도말표본을 제외한 간암진단의 확진 내지 보조자료의 분포를 보면, 열절제술이 시행된 예는 17예, 생검이 시행된 예는 27예, 세포블록이 가능했던 예는 158예였으며 조직이나 세포블록은 얻지 못했으나 혈청 AFP치가 400 IU 이상인 환자가 45예였다(Table 1). 환자의 연령분포는 대부분인 90.8%가 40세 이후였으며 이 중 50대가 37.3%로 가장 많았고(Table 2) 남녀비는 4.6 : 1로 남자에 현저히 많았다. AFP치는 400 IU 이상인 경우가 54.8%였으며 20IU이하인 경우는 28.1%였다(Table 3).

**Table 1.** Methods or serum AFP value for diagnosis of hepatocellular carcinoma

Method or AFP value	No. of cases (n=247)	
Lobectomy*		17
AFP>400 IU	7	
AFP<400 IU	9	
AFP, ND	1	
Biopsy		27
AFP>400 IU	9	
AFP<400 IU	16	
AFP, ND	2	
Cell block		158
AFP>400 IU	64	
AFP<400 IU	78	
AFP, ND	16	
AFP>400 IU only		45

ND : not done, IU : international unit  
\* : includes 3 cases of segmental resection

**Table 2.** Age and sex distribution

Age (yrs)	No. of cases (n=227)	
		(%)
0-9	0	( 0.0)
10-19	1	( 0.4)
20-29	3	( 1.3)
30-39	18	( 7.9)
40-49	56	(24.7)
50-59	85	(37.5)
60-69	54	(23.8)
Over 70	10	( 4.4)

M : F=4.6 : 1

**Table 3.** Serum level of  $\alpha$ -fetoprotein

AFP (IU)	No. of cases (n=228)	
		(%)
< 20	64	(28.1)
- 100	28	(12.3)
- 200	5	( 2.2)
- 300	4	( 1.7)
- 400	2	( 0.9)
> 400	125	(54.8)

IU : international unit

**2. 세포병리학적 소견**

1) 세포의 배열모양

대부분의 간세포암종 도말표본은 저배율로 관찰시 비중양성 내지 양성인 간병변의 도말표본에 비해 현저히 많은 수의 세포가 존재하는 소견이 특징이었다. 세포의 배열모양의 분류는 다음과 같은 형태학적 기준에 의거하였다. 소주형은 세포군이 간세포암종의 조직표본에서 흔히 보는 소주와 유사한 모양으로서 길고 폭이 넓은 소주를 형성하나(Fig. 1A 및 1B) 가끔 원형 및 난원형을 취하기도 하며, 흔히 이러한 소주들이 서로 문합을 이루고 단층의 납작한 내피세포로 싸여있는 소견을 보이는 것이 특징이었다(Fig. 2A 및 2B). 소주는 보통 5~10층의 종양세포로 이루어져 있었으나 부분적으로는 3~4층으로 형성되기도 하였다. 세포군 내측의 종양세포들은 비교적 잘 형성된 군집을 이루나 세포군의 주변에 있는 종양세포들은 점착이 약해 탈락되는 경향을 보였다. 선포형은 종양세포들이 주로 선포 혹은 소형의 관상 배열을 보이는 것으로서 세포는 원형이며 세포질은 호산성이고 다소 과립성이므로 간세포와 유사한 양상이었다. 크고 불규칙한 세포군을 형성하기도 하나 이들 사이에는 선포양 배열을 보이는 작은 세포군이 산재해 있었으며 크고 불규칙한 세포군내에서도 관상 구조를 볼 수 있었다(Fig. 3A 및 3B). 선포강 내에 담즙이 차 있는 소견이 다른 형에서 보다 비교적 흔히, 많은 양으로 관찰되었다(Fig. 3A). 산재형은 종양세포들의 군집형성은 거의 없이 개개의 세포들이 흩어져 있는 모양으로 정하였으며(Fig. 4A) 불규칙형은 세포들이 군집은 형성하나 그 세포군의 모양이나 배열이 특정한 소견없이 여러 형태인 경우로 정하였다(Fig. 4B). 서로 다른 세포배열형이 혼합되어 있는 경우에는 양이 더 많은 형으로 분류하



Fig. 1. Trabecular pattern. A) Note long and thick anastomosing cords (Papanicolaou,  $\times 100$ ). B) Cell block from the same case showing several trabeculae (H-E,  $\times 100$ ).

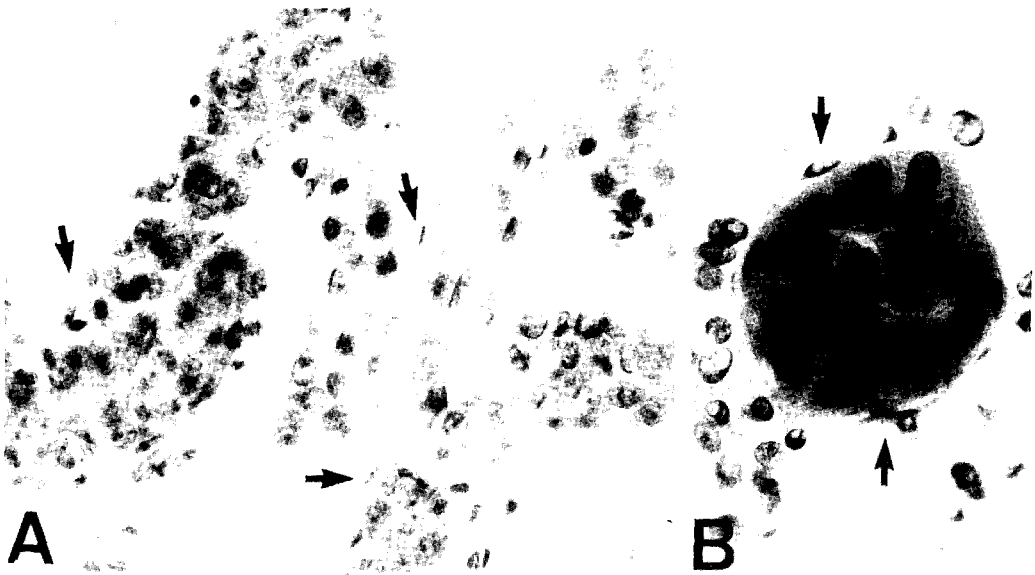
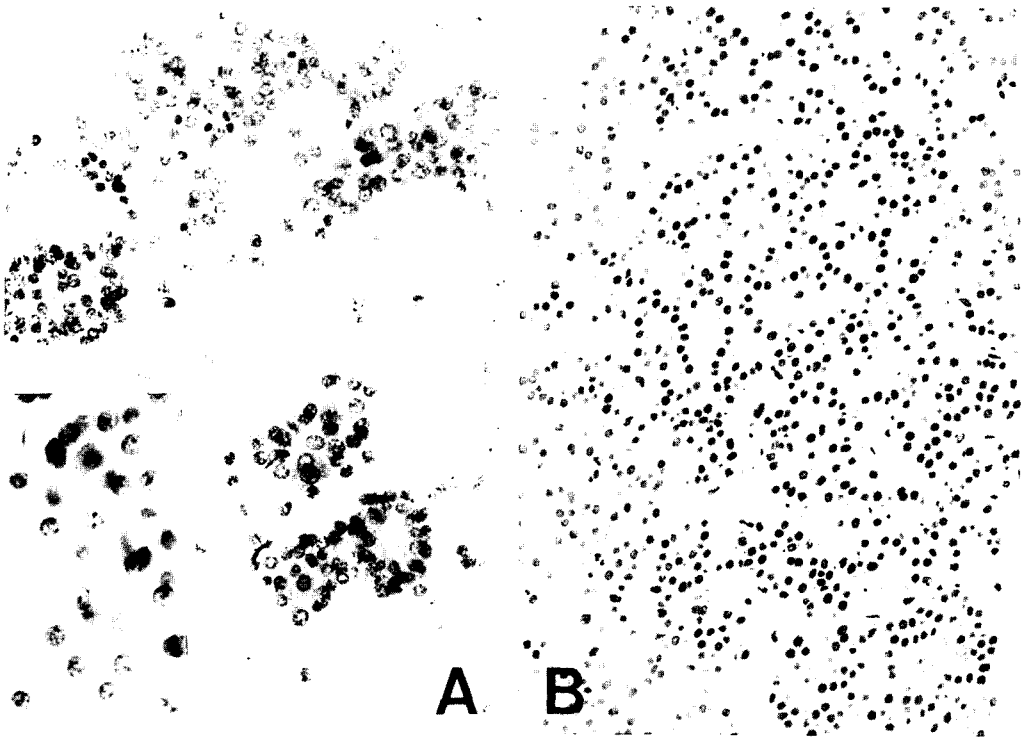
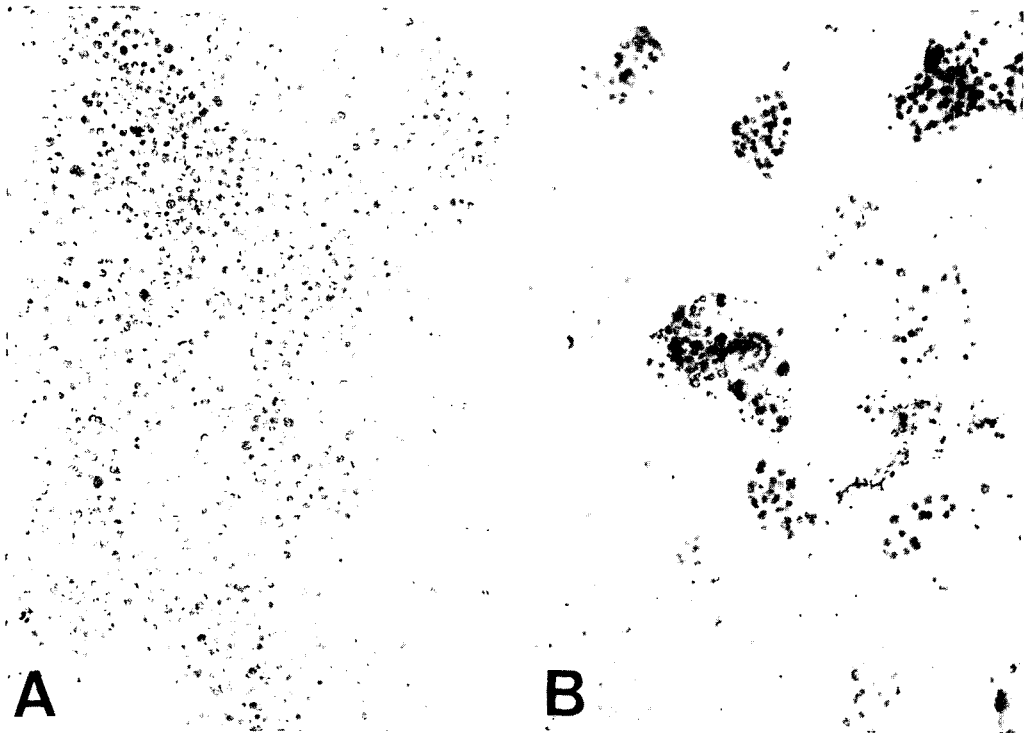


Fig. 2. Trabecular pattern. A) Long trabeculae lined by flattened endothelial cells (arrows) (Papanicolaou,  $\times 200$ ). B) A very short, rounded trabecula. Arrows indicate endothelial cells (Papanicolaou,  $\times 200$ ).



**Fig. 3.** Acinar pattern. A) Tumor cells are arranged in an acinar configuration around varying-sized spaces. (Inset) Gland-like structures that have bile in the center (Papanicolaou,  $\times 200$  ; inset,  $\times 400$ ). B) Cell block from the same case showing acinus-like structures (H-E,  $\times 100$ ).



**Fig. 4.** A) Dispersed pattern. Tumor cells are scattered diffusely without a tendency to form clusters (Papanicolaou,  $\times 100$ ). B) Irregular pattern. Tumor cells form clusters, which show no particular configuration (Papanicolaou,  $\times 100$ ).

였다.

도말표본에서의 세포배열모양은 소주형이 191예(80.3%)로 가장 많았으며 이 중 선포형이나 산재형이 혼합된 소주형은 각각 8예 및 23예였다. 소주형 다음으로 많은 것은 불규칙형으로 30예(12.6%)가 있었으며 이 중 7예는 산재형과 혼합되어 있었다. 선포형과 산재형은 각각 13예와 4예 뿐이었다(Table 4). 간세포암종과 비교해 보기 위해 전이성 암종 73예와 담관암종 5예의 세포배열모양을 관찰한 결과, 불규칙형이 절반 정도에 해당되어 가장 많았고 그 다음이 선포형이었다. 선포형은 대부분이 불규칙형과 혼합되어 있었다. 소주형과

**Table 4.** Cell patterns of HCC

Pattern	No. of cases (n=238)	(%)
Trabecular	191	(80.3)
Trabecular only	160	(67.2)
Trabecular/acinar	8	( 3.4)
Trabecular/dispersed	23	( 9.7)
Acinar	13	( 5.4)
Dispersed	4	( 1.7)
Irregular	30	(12.6)
Irregular only	23	( 9.7)
Irregular/dispersed	7	( 2.9)

산재형은 각각 3예 및 5예 뿐이었다(Table 5).

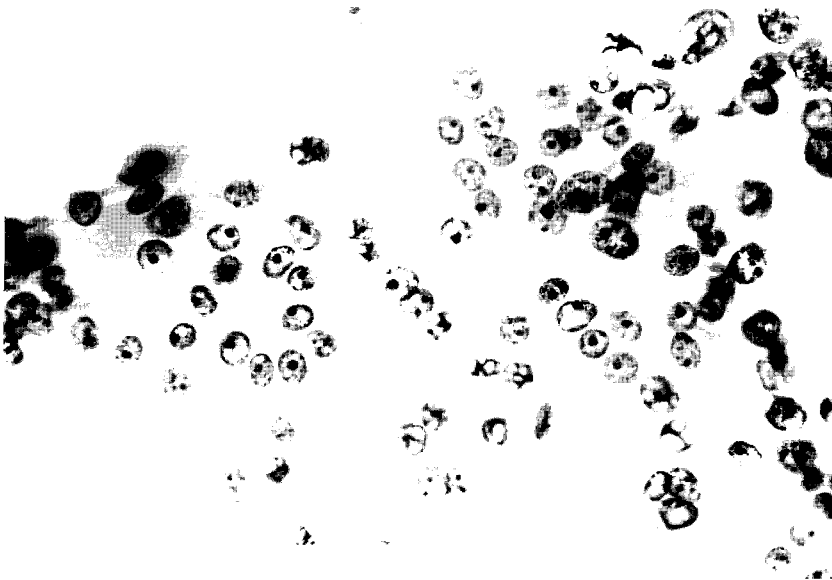
2) 핵 및 세포질의 소견

개개의 간세포암종 세포는 일반적으로 정상 간세포보다 크기가 컸으나 형태학적으로는 정상 간세포와 유사함을 쉽게 알 수 있었다. 즉 세포의 모양은 원형 혹은 다각형이며, 풍부하고 호산성 혹은 양염성이며 과립성인 세포질과 함께 핵은 대부분 원형 내지 난원형으로 세포

**Table 5.** Cell patterns of metastatic carcinoma and cholangiocarcinoma

Pattern	No. of cases (n=78)	(%)
Trabecular	3	( 3.9)
Trabecular only	0	( 0.0)
Trabecular/acinar	1	( 1.3)
Trabecular/dispersed	2	( 2.6)
Acinar	27	(34.6)
Acinar only	1	( 1.3)
Acinar/irregular	26*	(33.3)
Dispersed	5	( 6.4)
Irregular	43	(55.1)
Irregular only	31**	(39.7)
Irregular/dispersed	12	(15.4)

\* : contains 4 cases of cholangiocarcinoma  
 \*\* : contains one case of cholangiocarcinoma



**Fig. 5.** Note hepatocytoid tumor cells(Papanicolaou, ×200).

질의 중앙부에 위치하고 뚜렷한 핵인을 지니는 경향이 있어 비중양성 간세포에서 보는 특징들을 지니고 있었다 (Fig. 5).

세포의 크기가 증대되어 있음에도 불구하고 종양세포의 핵/세포질 비는 증가되어 정상 간세포의 핵/세포질 비가 보통 1 : 4 정도임에 비해 1 : 2 내지 1 : 1 인 세포들을 흔히 볼 수 있었다. 특히 종양세포의 크기가 정상 간세포와 비슷하여 간세포암종의 확진이 주저되는 예에서는 증가된 핵/세포질 비의 소견이 진단에 도움이 되었다 (Fig. 6). 핵의 모양과 크기의 다양성 즉 다형성은 약 1/2에서는 경미하였으며 단지 약 10% 정도의 예에서만 심한 다형성을 보였다. 핵막의 불규칙성은 대체로 경하였으나 단지 15% 정도에서만 중등도 내지 심하였고 약 1/4의 예에서는 전혀 볼 수 없었다. 핵염색질의 증가 및 응집은 대부분의 예에서 볼 수 있었으나 대개 경도 내지 중등도였다. 그러나 소수의 예에서는 오히려 핵염색질이 감소되거나 응집이 없는 핵염색질의 극심한 이상 분포를 보였다. 핵내 세포질불입은 전 예의 87%에서 발견할 수 있었으며 1/3에서는 장시간 노력을 기울이지

않아도 쉽게 관찰될 정도였으나 (Fig. 7A) 표본 전체를 관찰해야 발견된 경우도 상당히 많았다. 세포분열의 빈도를 보면 10개의 400배 시야당 6개 이상이 관찰된 예가 약 1/3이었으며 1/2에서는 그 이하로서 드물게 관찰되었다. 약 15%의 예에서는 세포분열이 전혀 관찰되지 않았다. 핵인은 보통 1개 있었으며 2~3개도 가끔 관찰되었으나 발견하기 힘든 예도 1/3의 예에 달하였다. 간세포암종의 특징인 뚜렷한 핵인은 절반 정도에서만 있었을 뿐 나머지는 쉽게 관찰되지 않았다. 핵인이 뚜렷한 경우에는 불규칙한 모양의 핵인을 흔히 볼 수 있었다.

종양세포의 세포질의 경계는 대체로 불명확하였으나 소수에서는 대단히 분명하여 막성구조로 관찰되었으며 이러한 세포들은 흔히 투명세포가 많은 예에서 볼 수 있었다. 투명세포는 관찰한 예의 11.7%에서 흔히 볼 수 있었으며 때로는 다수의 미세한 공포를 세포질내에 함유한 세포들도 관찰되었다 (Fig. 7B). 종양세포의 세포질은 호염성 내지 양염성이며 대단히 섬세한 과립상을 보였으나 소수에서는 정상 간세포에서 관찰되는 정도의



Fig. 6. Tumor cells are cytologically difficult to be differentiated from normal hepatocytes because they are not so enlarged and not so pleomorphic as malignant hepatocytes. Nevertheless, an increase in the nuclear cytoplasmic ratio of the neoplastic cells exists (Papanicolaou,  $\times 200$ ).



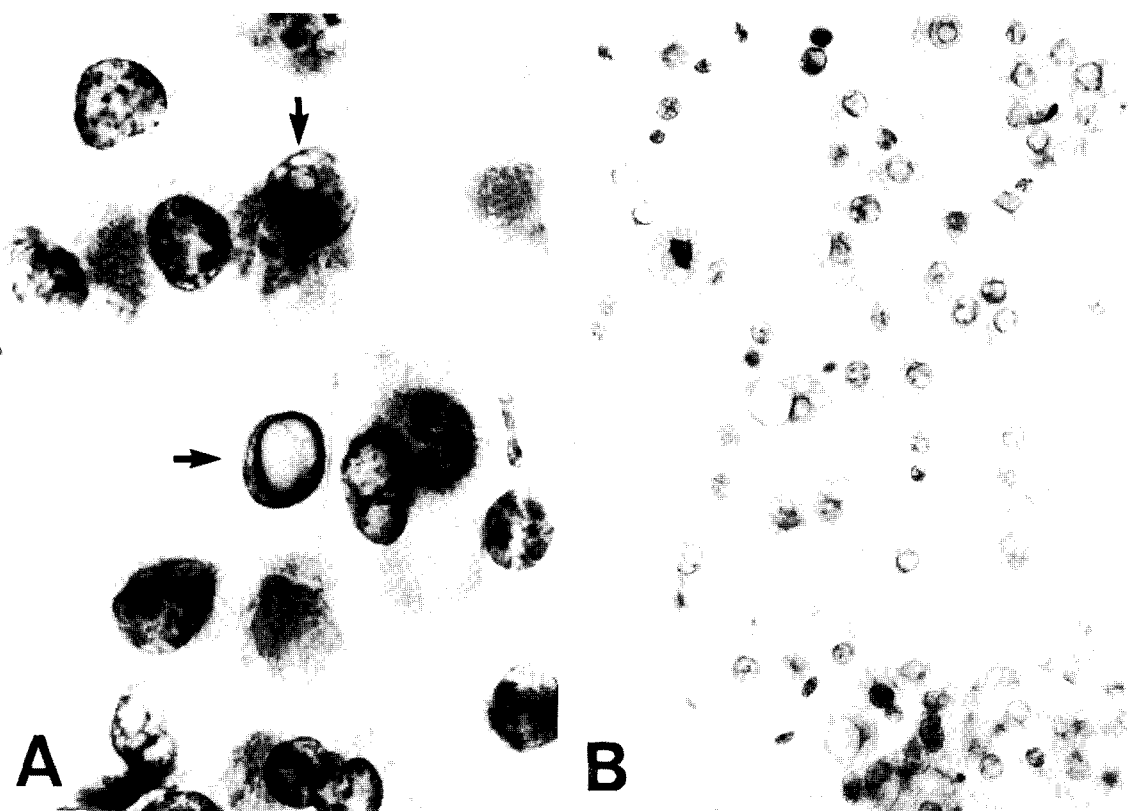


Fig. 7. A) Intranuclear cytoplasmic inclusions (arrows) (Papanicolaou,  $\times 1,000$ ). B) Clear cell hepatocellular carcinoma. Tumor cells contain large clear vacuoles which have pushed the nuclei eccentrically (Papanicolaou,  $\times 200$ ).

다소 굵은 과립상을 보이는 경우도 있었다. 간세포암종의 특징적 소견 중의 하나인 거대세포와 내피세포의 종양세포군집 피복은 각각 60% 및 56%의 예에서 발견할 수 있었다. 거대세포는 단핵 및 다핵성으로서 간혹 대단히 크고 기괴한 모양도 있었으며 1예에서는 수많은 중성백혈구를 탐식하고 있는 소견도 발견되었다(Fig. 8A 및 8B). 종양세포의 모양은 거의 모두 원형 내지 다각형이었으나 1예에서는 방추형 세포가 더 많이 관찰되었다(Fig. 9A). 담즙은 약 1/5의 예에서 발견되었으며 호산성 소구는 15예(6.5%)에서 관찰되었고 Mallory 소체는 1예에서 발견되었다(Fig. 9B 및 9C, Table 6).

상기한 여러 간세포암종의 세포형태학적 소견 중 일부에서는 상관관계가 있어 세포배열모양이 불규칙형인 경우에는 다른 유형에 비해 내피세포 피복의 빈도가

현저히 적었으며 선포형은 종양세포가 다소 작고 다형성이 적어서 양성병변과의 감별이 쉽지 않은 예들이 있었다. 종양세포의 크기가 작은 예에서는 핵막의 불규칙성이나 다형성이 없거나 경한 경향과 함께 거대세포도 결여되는 경향이 있었고 세포가 큰 경우에 거대세포가 더 흔히 보였으며 다형성이 더 심한 경향이 있었다. 또한 핵내 세포질봉입이 흔히 있는 예에서 핵인이 결여되는 경향이 있었으며 거대세포가 결여된 예에서도 핵인의 수가 적거나 결여되는 추세였다.

도말배경 소견은 간세포암종의 대부분의 예(91.5%)에서 피사나 염증성 산물이 없이 깨끗하였으며(Fig. 10A) 심한 피사성 배경은 단지 1.7%에서만 있었다. 이에 반해 전이성 암종 79예 및 담관암종 5예에서는 피사성 배경을 보인 예가 각각 69.6% 및 80%였고 이

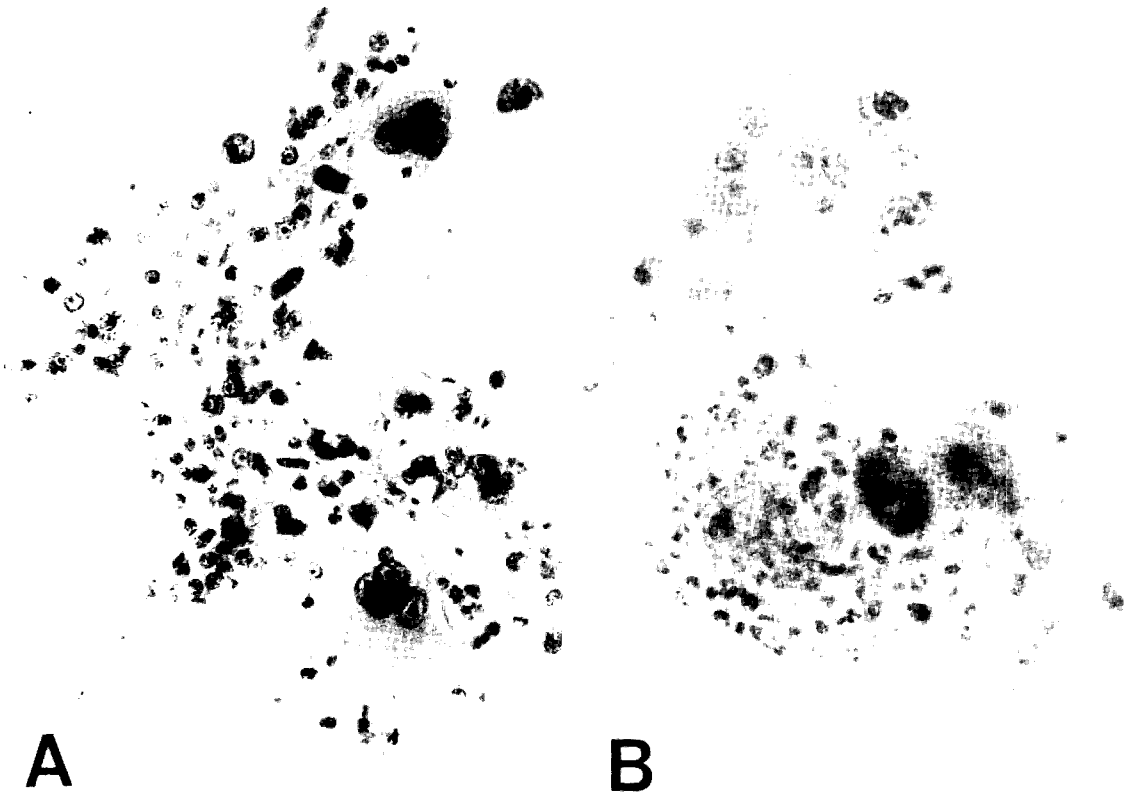


Fig. 8. A) Mononuclear and multinucleated hepatocarcinoma cells(Papanicolaou, X200). B) A huge multinucleated giant cell phagocytosing numerous polymorphs(Papanicolaou, X400).

Table 6. Frequency of various cytomorphologic features of hepatocellular carcinomas

Feature	Positive cases	
	No./Total	%
Giant cells	131/218	60.1
Endothelial lining	119/212	56.1
Intranuclear cytoplasmic inclusions	162/191	86.8
Clear cells, frequent	25/214	11.7
Bile	46/232	19.8
Eosinophilic globules	15/232	6.5
Mallory body	1/232	0.4

중 심한 괴사성 배경이 각각 40.5% 및 40%로서 간세포 암종과 비교해 현저한 차이를 보였다(Fig. 10B, Table 7).

## 고 안

간의 세침흡인생검은 안전하고 비교적 동통을 적게 주는 방법으로서 Menghini 법과 같은 굵은 침에 의한 생검에 비해 여러 이점이 있다<sup>14-17)</sup>. 즉 간의 좌엽내 병소 뿐만 아니라 간 심부에 위치한 병소에서도 검사물 채취가 가능하며 출혈성 소질만이 세침흡인 간생검의 금기일 뿐으로 복수나 폐쇄성 황달이 있는 환자에서도 시행이



Fig. 1. A) Hepatocellular carcinoma with predominant spindle malignant cells (Papanicolaou, X200). B) Eosinophilic globule (Papanicolaou, X1,000). C) Mallory bodies (arrows) appearing as irregular masses forming twisted structures (Papanicolaou, X400).

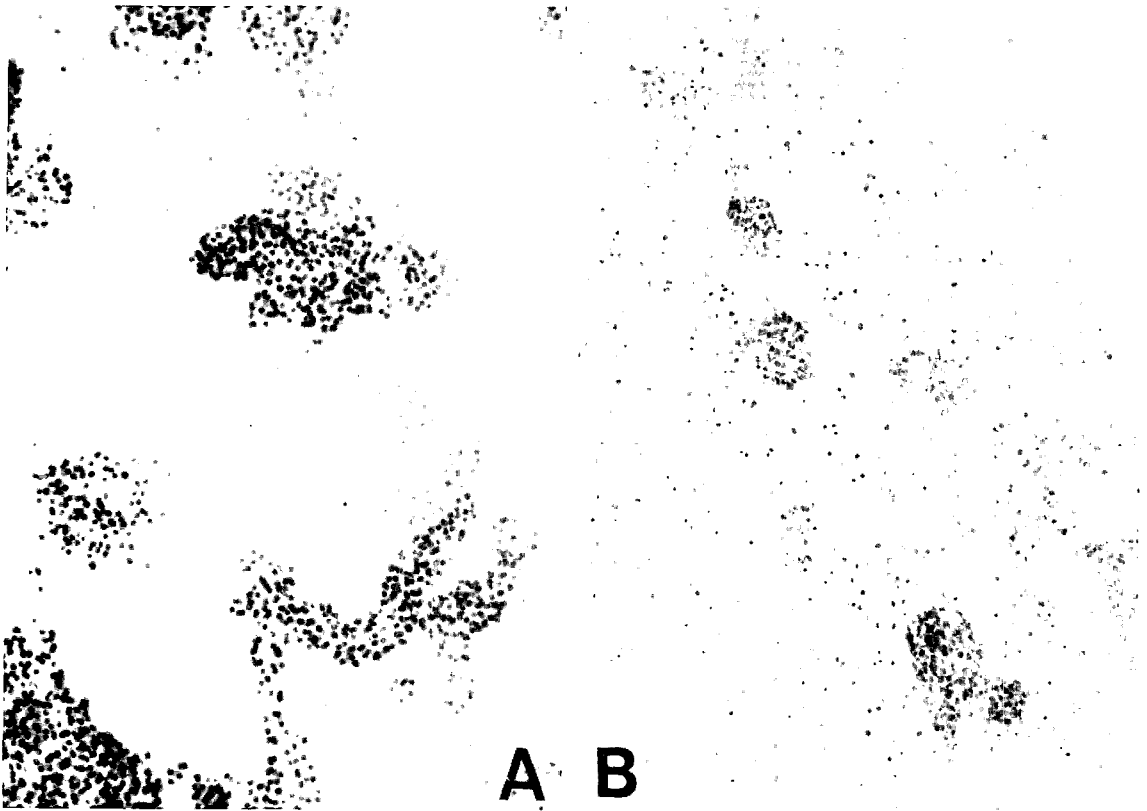


Fig. 10. A) Hepatocellular carcinoma showing clean background of aspirate smear (Papanicolaou,  $\times 100$ ). B) Metastatic adenocarcinoma from the colon. Note dirty, necrotic and inflammatory background (Papanicolaou,  $\times 100$ ).

**Table 7.** Incidence of necrotic background in the smears of hepatocellular carcinoma, metastatic carcinoma and cholangiocarcinoma

Degree of necrotic background	No. of cases (%)		
	HCC (n=236)	CholCa (n=5)	MetaCa (n=79)
Clean	216 (91.5)	1 (20.0)	24 (30.4)
Mild	16 (6.8)	2 (40.0)	23 (29.1)
Marked	4 (1.7)	2 (40.0)	32 (40.5)

CholCa : cholangiocarcinoma  
MetaCa : metastatic carcinoma

가능하다<sup>27, 28, 34</sup>. 굵은 침에 의한 생검시 사망율은 0.12~0.6%로 보고되어 있고<sup>35-37</sup> 주로 출혈 및 복막염 등의 합병증이 가끔 있으나<sup>36, 37</sup>, 세침흡인 간생검에 의한 사망율은 7500 예의 보고 중에 1 예도 기록되어 있지

않을 정도로 대단히 드물며<sup>19</sup> 심각한 합병증도 역시 드물게 보고되어 있을 뿐이다<sup>38-40</sup>. 저자들은 1988 년까지 500 예 이상의 각종 간종양병변의 세침흡인생검 시행 경험에서 간종양은 직경 2cm 이하의 작은 종양인 경우에

도 초음파상에 선명히 나타나고 주위 혈관장애등의 복잡한 장기가 없어 정확하게 병소를 천자할 수 있었으며 채취물도 1~2회의 천자시행으로 충분히 얻을 수 있었다. 경피세침 흡인 생검의 합병증으로 출혈과 암세포확산 등을 거론하지만 실제 문헌상 암세포확산은 간종양에서는 현재까지 보고가 없고 Ferruci 등<sup>41)</sup>이 췌장세침생검에서 복벽에 세침천자를 시행한 자리를 따라 전이가 있었다는 1예의 보고에 불과하다. 저자들의 경우에도 세침생검으로 종양이 확산된 예는 찾을 수 없었으며 치료를 요하는 출혈등의 합병증도 전무하였다. 물론 시행중 통증은 정도의 차이는 있으나 대부분의 환자에서 호소하므로 전 처치로 진통, 진정제의 투여는 반드시 요구되고, 세침에 의한 출혈도 가능성이 항상 있으므로 사전에 환자의 출혈성을 파악해야 한다. 혈관종은 천자로 인한 출혈을 예상할 수 있으나 간내 혈관종의 세침천자는 Pagani 등<sup>42)</sup>이나 저자들의 경험으로도 출혈의 합병증은 없었고 특히 작은 종양의 암인 경우에 혈관종과의 감별을 위해 세침흡인생검이 시행되므로 혈관종의 세침천자도 안전하다고 생각된다.

간암의 진단율도 굵은 침에 의한 경우는 25%의 낮은 율부터 높게는 50~70% 정도로 보고되어 있으나<sup>21, 22, 25, 26)</sup> 세침흡인에 의한 경우는 대부분 약 90% 내외로 보고하고 있다<sup>15, 17, 21-24)</sup>. 최초의 real-time 초음파와 세침을 사용한 Noshier 등<sup>43)</sup>의 간종양 생검 23예에서는 세포진단상 77%의 양성율을 얻었고 양성과 악성의 감별의 정확도는 90%였다. 이어 Montali 등<sup>44)</sup>은 126예의 간종양에서 세포진단의 감수도는 92%, 특이도는 100%, 정확도는 94%라고 하였고 Schwerk 등<sup>17)</sup>의 경우 세포진단의 정확도는 91.6%였다. 본 연구에서 간 세침흡인 생검에 의한 간세포암종 진단의 정확도는 93.1%로서 상기한 다른 보고들의 결과와 대체로 유사하였다. 최근에는 초음파 영상 유도하 세침흡인생검으로 세포진단과 동시에 조직편을 얻어 조직학적 진단을 시행하는 경우가 많다. 강원(江原) 등<sup>45)</sup>은 세침으로 이 방법에 의한 경우 간세포암의 세포진단 성적은 2~3cm 크기의 병소에서 90%로 세포진단과 조직진단의 동시 시행시 성적인 93.7%에 비해서는 다소 낮았다고 하였다. 그러므로 세침흡인물의 도말표본을 충분히 얻은 후에는 가능한 진단율을 높이기 위해 세포 블록표본을 위한 처리가 꼭 필요하다.

간 세침흡인 생검 도말표본의 저배율 소견상 특징은 현저히 많은 양의 세포가 소주양 세포 배열모양을 보이는 것으로서 대부분의 예에서 저배율로 일견할 때 진단이 가능할 정도였다. Greene 및 Suen<sup>29)</sup>의 보고에는 소주형이 약 59%, 선포형이 24%로서 본 연구에 비해 소주형이 적은 반면 선포형이 더 많으나 이들의 연구대상은 17예에 지나지 않아 신빙성이 떨어진다. Suen<sup>28)</sup>의 결과는 간세포암종 28예 중 75%가 소주형으로 본 연구와 다소 근사하였으나 선포형은 15%로서 차이가 있었다. 저자들의 연구에서 순수한 선포형은 13예 뿐이었고 선포형과 소주형이 혼합된 경우가 8예 있었는데 아마도 이들의 분류상 차이일 가능성도 있다. 소주형 세포 배열모양이 간세포암종의 진단에 중요한 것은 사실이지만 불규칙형이나 산재형도 적지는 않으므로 세포 배열모양이 소주형이 아니라 하여 간세포암종의 가능성을 배제해서는 않되며 이 때는 핵 및 세포질의 소견과 기타 다른 간세포암종의 진단에 유용한 소견들을 탐지해야 될 것이다. 본 연구결과에서 언급하지는 않았으나 간세포암종 세포도말의 세포배열모양은 조직학적 소견을 잘 반영하는 것을 알 수 있었으며 Noguchi 등<sup>20)</sup>도 세포배열모양과 간세포암종의 분화도를 관련지어 보고하고 있다. 저자들은 전이성 암종과 담관암종의 세포배열모양을 간세포암종과 비교해 보기 위해 관찰한 결과, 불규칙형과 선포형이 대부분이었으며 선포형은 대부분 불규칙형과 혼합되어 있었다. 반면 소주형과 산재형은 대단히 드물어 간세포암종의 배열모양의 분포와는 차이가 많았다. 또한 도말배경 소견도 간세포암종은 대부분의 예가 피사나 염증성 산물이 없이 깨끗하였으며 심한 피사성 배경은 단지 1.7%에서만 있었으나, 이에 반해 전이성 암종 및 담관암종에서는 피사성 배경을 보인 예가 대부분이며 심한 피사성 배경이 각각 40% 정도로서 간세포암종과 비교해 현저한 차이를 보였다. 따라서 간 세침흡인도말의 판독시 저배율상의 소견은 간세포암종과 전이성 암종 및 담관암종의 감별에 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 이러한 소견은 Greene 및 Suen<sup>29)</sup>의 연구에도 일부 언급되어 있다.

간세포암종 세포의 특징은 악성세포이면서도 정상 간세포의 특징적 소견들을 보이는 점이다. 즉 간세포암종 세포의 크기는 정상 간세포보다 크지만, 세포의 모양은 원형 내지 다각형이고 세포질은 풍부하며 다소 과립

성이며, 핵은 원형 내지 난원형으로 세포의 중앙부에 위치하면서, 뚜렷한 핵인을 보이는 등 간세포의 특징을 지니고 있으며 이는 이미 잘 알려져 있는 사실이다. 그 외에도 간세포암종 세포의 특징 중 중요한 것은 내피세포 피복과 핵내 세포질 봉입 및 담즙 형성으로 이들 소견은 담관암종 및 전이암과의 감별에 큰 도움이 된다. 이중 담즙형성은 간세포암종에만 특이한 것이나 핵내 세포질 봉입은 악성 흑색종, 부신 암종 및 신세포암종에서도 관찰될 수 있으므로 이와 감별이 요구된다<sup>46)</sup>. 또한 핵내 세포질 봉입은 정상 및 반응성 간세포에서도 관찰된다. 이들 소견이 간세포암종의 모든 예에서 관찰되는 것은 아니며 보고자에 따라 차이는 있으나 핵내 세포질 봉입은 71%, 담즙은 48%에서 관찰된다고 한다<sup>39)</sup>. 본 연구에서는 핵내 세포질 봉입이 87%, 담즙이 20%에서 발견되었으며 내피세포 피복은 56%에서 관찰되었다. 세포질내 담즙은 표본처리시 적절히 처리된 도말에서 잘 보이고 오래된 표본에서는 발견율이 낮으므로<sup>48)</sup> 본 연구에서 담즙 발견율이 다소 낮은 것은 이와 관련이 있을 수 있다.

단핵 및 다핵성 거대세포도 간세포암종의 특징적 소견 중의 하나이며 본 연구에서는 60%에서 발견할 수 있었다. 거대세포는 간 세포암종에만 특이하게 있는 것은 아니며 양성 간 병변이나 전이암을 포함한 다른 암종에서도 나타날 수 있다<sup>29)</sup>. 그러나 저자의 경험 상 거대세포가 간의 종양성 병소에서 적지 않게 보이는 경우에는 간세포암종을 우선적으로 생각해야 된다고 본다. Koss 등<sup>46)</sup>도 특히 다핵성 거대세포는 거대세포 간염을 제외한 양성 간병소에서는 거의 볼 수 없었다고 하여 이의 중요성을 강조하고 있다. 본 연구에서 거대세포가 많은 예들은 종양세포의 크기가 크고 다형성도 심하면서 핵인은 뚜렷한 경향이 있었음은 특기할 가치가 있다고 생각된다. 호산성 소구는 세포질 내외 모두에서 볼 수 있는 초자양 소체로서 8~15%의 예에서 존재한다고 기술되어 있으나<sup>19), 32)</sup> 본 연구에서는 6.5%에서 관찰되었다. 일부 연구자는 이 호산성 소구를 간세포암종의 중요한 진단기준으로 생각하나<sup>32), 33), 49)</sup> 다른 암병변에서도 이와 유사한 구조물이 관찰된다<sup>50,51)</sup>. Mallory 소체는 호산성 소구보다 훨씬 드물게 발견되며<sup>19)</sup> 다른 종양에서는 이의 존재가 기술되어 있지 않다. 본 연구에서는 단지 1예에서 발견되었다. 이들 소구와 소체는 나타나는 율이 낮고

또 발견하기 위해서는 도말표본 전역을 상세히 관찰해야 하는 노력이 뒤따르기 때문에 이의 진단적 유용성은 다소 회의적이다.

일반적으로 간세포암종의 세포는 크기가 증대되어 있으며 쉽게 인지되는 이형성 변화들을 보이므로 진단이 용이하나, 그럼에도 불구하고 종양세포들은 핵의 다형성과 핵막의 불규칙성이 다른 암종에 비해 경미한 경향이 있어 간 세침흡인 세포도말에 대한 경험이 적은 병리의사인 경우에는 간세포암종으로 확진하기를 주저하게 된다. 더욱이 종양세포의 크기가 작고 분화가 좋은 경우에는 간세포 선종이나 결절성 증식과의 감별이 어렵다<sup>19), 46)</sup>. 그러나 간세포암종에서는 아무리 분화가 좋은 경우라도 자세히 관찰하면 핵/세포질 비의 증가가 동반되는 정도의 이형성이 있는 점과 소주를 형성하는 세포의 층 수가 중층인 점이 이들과의 감별에 중요한 점으로 생각되었다. 간세포 선종의 지방과 당원을 함유하므로 공포성 세포질을 지니는 것이 특징이다<sup>47)</sup>. 간세포암종의 23%에서도 세포질내 공포가 발견되므로<sup>31)</sup> 절대적인 것은 아니다. 또한 이들 양성 병소에서는 세포분열이 매우 드물기 때문에<sup>50)</sup> 세포분열이 관찰되는 경우에는 간 세포암종을 의심할 수 있는 점도 중요하게 생각된다. 뚜렷한 핵인은 간세포암종 세포의 특징으로 잘 알려져 있다<sup>19), 28-30), 33), 46), 48-50)</sup>. Suen<sup>28)</sup>은 15%에서만 뚜렷한 핵인이 결여되어 있었다고 하였으나 본 연구에서는 약 1/2에서만 핵인이 뚜렷히 관찰되었으며 핵인이 거의 결여되어 있는 예도 1/3에 달하였다. 더욱이 전이성 암종에서도 뚜렷한 핵인이 흔히 관찰되는 경우가 있으므로 핵인에 근거한 단순한 진단에는 주의가 요구된다<sup>19), 50)</sup>.

본 연구 결과로 보아 간세포암종 세침흡인의 세포학적 진단에 중요한 소견은 1) 현저히 많은 양의 세포, 2) 소주형 세포 배열모양, 3) 간세포양 소견, 4) 내피세포 피복, 5) 다핵성 거대세포, 6) 핵내 세포질 봉입, 7) 뚜렷한 핵인, 8) 담즙형성 등임을 알 수 있었다. 감별되어야 할 진단으로는 간 경화증과 전이성 암종이 중요하다. 전이성 암종과의 감별은 이상에 언급한 세포병리학적 특징과 도말배경소견을 참고하면 대부분의 예에서 감별이 용이하다. Greene 및 Suen<sup>29)</sup>은 전이성 선암종과 간세포암종의 감별 소견을 다음과 같이 기술하고 있다. 즉 종양세포의 핵은 일반적으로 전이성 선암종에서 이형성

이 더 심하며, 핵인은 간세포암종에서는 보통 1개이나 전이성 선암종에서는 1개 내지 여러개인 점과 전이성 선암종의 종양세포가 보다 원주형이며 선강구조나 유기관(organoid) 양상을 보이는 경향이 있다. 특히 원주형 세포의 책상모양(palisading) 배열은 간의 전이성 암의 가장 흔한 원발부위인 위장관 선암종의 특징이다. 종양 세포질내 공포의 존재는 세포학적으로는 흔히 선암종을 시사하는 소견으로 알려져 있으나, 본 연구에서 간세포암종세포의 일부에서도 크고 작은 공포가 흔히 보이는 예들이 있었다. Ali 등<sup>30)</sup>의 보고에는 지방으로 인한 큰 공포는 23%에서, 그리고 작은 공포는 46%에서 볼 수 있었다고 기술되어 있으므로 공포 유무는 전이성 암종과의 감별에 도움이 안 된다. 재생결절은 흔히 이형성 간세포를 함유함으로 간 경화증과의 감별이 자주 문제가 된다<sup>49, 50)</sup>. 그러나 간 경화증에서는 소주가 1~2층의 간세포로 형성되어 간세포암종의 소주에 비해 두께가 얇으며<sup>50)</sup>, 이형성 세포도 소수로서 간세포암종에서는 풍부하고 미만성임에 반해 국소성이다<sup>50, 28)</sup>. 또 재생결절의 이형성 간세포는 세포질 및 핵이 커지면서 핵내 세포질 붕입과 함께 기괴한 모양을 보이는 경우가 자주 있어<sup>10)</sup> 이에 현혹되어 오진할 가능성이 있다. 그러나 그럼에도 불구하고 핵/세포질 비는 낮으며 핵염색질의 증가나 응집도 심하지 않고 불규칙한 핵막도 흔치 않다<sup>50)</sup>. 이형성 간세포도 크고 뚜렷한 핵인을 보이는 예가 있음도 기억해야 될 것이다. 이때는 간세포암종에서 볼 수 있는 불규칙한 핵인은 관찰되지 않는다.<sup>50)</sup> 또한 다핵성 거대세포가 발견되는 경우라면 간 경화증의 가능성은 적다고 말할 수 있을 것이다. 이상의 여러 세포병리학적 특징을 참고하여도 실제로는 양성병변과의 감별이 어려웠던 예가 소수 있었으나 이는 임상소견, 혈청 AFP 등의 생화학적 검사 결과 및 방사선과학적 소견을 함께 고려하여 최종 판단하면 정확한 진단에 달할 수 있을 것으로 생각되며, 또한 간 세침흡인 생검의 세포학적 소견을 숙지하면 진단의 정확도가 더욱 향상될 것으로 본다.

## 결 론

조직학적 방법이나 혈청  $\alpha$ -fetoprotein 치에 의해 간세포암종으로 확진된 247예의 간세침흡인생검 도말을 대상으로 세포배열모양, 핵과 세포질 및 도말배경소견

등을 관찰한 결과 세포배열모양은 소주형이 80.3%로서 가장 많았으며 그 다음은 불규칙형, 선포형, 산재형의 순서였다. 간세포암종의 진단에 유용한 주요 세포학적 기준은 종양세포의 간세포양 소견, 소주형 세포배열모양, 내피세포 피복, 다핵성 거대세포, 핵내 세포질 붕입 및 뚜렷한 핵인이었다. 도말배경소견은 간세포암종에서는 대부분 깨끗하였으나 전이성암과 담관암종에서는 대부분이 괴사 및 염증성 배경을 보였다. 본 연구 결과 간세포암종의 세포학적 소견의 숙지는 간의 양성 병변과의 감별 및 전이성 암종과의 감별에 큰 도움이 되며 나아가 간세침흡인만으로도 간의 종양성 병소의 확진이 가능하다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. 김동식, 이유훈, 최인준, 최홍열 : 한국인 종양의 통계적 관찰. 대한의학협회지 19:855-868, 1976
2. 이홍재, 전근재, 이광훈 등 : 치료받지 않은 간암환자의 평균 생존기간 및 예후인자에 관한 고찰. 대한소화기병학회지 19:566-571, 1987
3. 남광우, 김세종 : 원발성 간세포암 148예에 대한 임상적 고찰. 대한소화기병학회지 19:184-193, 1987
4. 이성환 : 원발성 간암 140예에 대한 임상적 관찰. 적십자병원지 14:9-15, 1987
5. Shinagawa T, Ohto H, Kimura K, et al : Diagnosis and clinical features of small hepatocellular carcinoma with emphasis on the utility of realtime ultrasonography. *Gastroenterology* 86:495-502, 1984
6. Chen DS, Shen JC, Sung JL, et al : Small hepatocellular carcinoma : a clinicopathological study in thirteen patients. *Gastroenterology* 83:1109-1119, 1982
7. 김경희, 김용범, 강진경 등 : 미소간암 2예. 대한의학협회지 27:961-966, 1984
8. 김병호, 이정일, 장영운, 장 린, 민영일 : 미소간암의 조기진단을 위한 임상적 경험보고. 대한내과학회잡지 32:812-820, 1987
9. 田中純次, 戸部隆吉, 有井滋樹, et al : 肝臟癌. -追跡調査報告-. *肝臟誌* 15:647-655, 1987
10. Fisher CJ, Falcon WW : Needle biopsy of the liver : Comparison of initial clinical and histological diagnoses with a note on postbiopsy mortality in patients with metastatic neoplasm. *Am J Med* 25:368-372, 1958
11. Perrault J, McGill DB, Ott DJ, Talor WF : Liver biopsy : Complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology* 74:103-106, 1978
12. 박종춘, 김세종 : 원발성 간암에 있어서 혈청  $\alpha$ -feto-

- protein*의 진단적 의의에 관하여. *대한소화기병학회지* 16 :191- 198, 1984
13. 김성록, 허 윤 : 원발성 간세포암 환자에 있어서 간염 바이러스의 혈청학적 표식자 및 혈청  $\alpha$ -Fetoprotein에 관한 연구. *대한소화기병학회지* 16:179-189, 1984
  14. Lundquist A : Fine needle aspiration biopsy of the liver. Applications in clinical diagnosis and investigation. *Acta Med Scand(suppl)* 520:5-28, 1971
  15. Johansen P, Svendsen KN : Scan guided fine needle aspiration biopsy in malignant hepatic disease. *Acta Cytol* 22:292-296, 1978
  16. Jacobson GK, Gammelgaard J, Fulgo M : Coarse needle biopsy versus fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of focal lesions of the liver. Ultrasonically guided needle biopsy in suspected hepatic malignancy. *Acta Cytol* 27: 152-156, 1983
  17. Schwerk WB, Schmitz-Moormann P : Ultrasonically guided fine-needle biopsies in neoplastic liver disease: Cytohistodiagnoses and echo pattern of lesions. *Cancer* 48:1469-1477, 1981
  18. Tatsuda M, Yamamoto R, Kasugai H, et al : Cytohistologic diagnosis of neoplasms of the liver by ultrasonically guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 54:1682-1686, 1984
  19. Nguyen GK : Fine needle aspiration biopsy cytology of hepatic tumors in adults. In Sommers SC, Rosen PP, Fechner RE(eds) : *Pathology Annual*. Norwalk, Conn, Appleton-Century-Crofts, 1986, part I, pp 321-349
  20. Noguchi S, Yamamoto R, Tatsuda M, et al : Cell features and patterns in fine-needle aspirates of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 58:321-328, 1986
  21. Ho CS, McLoughlin MJ, Tao LC, Blendis L, Evans WK : Guided percutaneous fine needle aspiration biopsy of the liver. *Cancer* 47:1781-85, 1981
  22. Leiman G, Leibowitz CB, Dunber F : Fine-needle aspiration of the liver. Out of the ivory tower and into the community. *Diagn Cytopathol* 5:35-39, 1989
  23. Ajdukiewicz A, Crowden A, Hudson E, Pyne C : Liver aspiration in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in the Gambia. *J Clin Pathol* 38:185-192, 1985
  24. Pinto MM, Avila NA, Heller CI, Criscuolo EM : Fine-needle aspiration of the liver. *Acta Cytol* 32:15-21, 1988
  25. Conn HO, Yesner R : A re-evaluation of needle biopsy in the diagnosis of metastatic cancer of the liver. *Ann Intern Med* 59:53-61, 1963
  26. Edmondson HA, Schiff L : Needle biopsy of the liver. In Schiff L, ed. *Diseases of the liver*. Philadelphia, JB Lippincott, 1975, pp 247-271
  27. Zornoza J : Percutaneous needle biopsy. Baltimore, Williams & Wilkins, 1981, pp 102-140
  28. Suen KC : Diagnosis of primary hepatic neoplasms by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2:99-109, 1986
  29. Greene CA, Suen KC : Some cytologic features of hepatocellular carcinoma as seen in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 28:713-718, 1984
  30. Hajdu SI, Melamed MR : Limitations of aspiration cytology in the diagnosis of primary neoplasms. *Acta Cytol* 28:337-345, 1984
  31. Ali MA, Akhtar M, Mattingly RC : Morphologic spectrum of hepatocellular carcinoma in fine needle aspiration biopsies. *Acta Cytol* 30:294-302, 1986
  32. Grimelius L, Stenram U, Westman J, Westman-Naeser S : Hyaline cytoplasmic inclusions in human hepatoma. A case report. *Acta Cytol* 21:469-476, 1977
  33. Tao LC, Ho CS, McLoughlin MJ, Evans WK, Donat EE : Cytologic diagnosis of hepatocellular carcinoma by fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 53:547-552, 1984
  34. Zornoza J, Wallace S, Ordonez N, Lekeman J : Fine-needle aspiration biopsy of the liver. *Am J Roentgenol* 134:331-334, 1980
  35. Terry R : Risks of needle biopsy of the liver. *Br Med J* 1:1102-1105, 1952
  36. Bowden L, Kravitz S : Needle biopsy of the liver : A diagnostic aid in the treatment of cancer. *Cancer* 6:1010-1020, 1953
  37. Parker JC, Simen M, Zimetbaum M, et al : Needle liver biopsy in benign and malignant disease : Comparison of the Menghini and Vim-Silverman technics. *Am J Dig Dis* 7:687-698, 1962
  38. Schulz B : Fine needle aspiration of the liver complicated with bile peritonitis. *Acta Med Scand* 199:141-142, 1976
  39. Riska H, Friman C : Fatality after fine-needle aspiration biopsy of the liver (letter). *Br J Med* 1:157, 1975
  40. Malberger E, Edoute Y, Nagler A : Rare complications after transabdominal fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol* 79:458-460, 1984
  41. Ferruci JT, Wittenberg J, Margolies MN, Carey RW : Malignant seeding of the tract after thin-needle aspiration biopsy. *Radiology* 130:345-346, 1979
  42. Pagani JJ : Biopsy of focal hepatic lesions. Comparison of 18 and 22 gauge needles. *Radiology* 147:673-675, 1983
  43. Noshier JL, Plafker J : Fine needle aspiration of the liver with ultrasound guidance. *Radiology* 136:177-180, 1980
  44. Montali G, Solbiati L, Croce F, Larace T, Ravetto C : Fine-needle aspiration biopsy of liver focal lesions ultrasonically guided with a real-time probe. Report on 126 cases. *Br J Radiol* 55:717-723, 1982
  45. 江原正明, 山口武人, 大藤正雄, et al : 超音波影像下 生検 (細胞診 および 組織診). -特に 經細針を用いた 組織生検に



- ついて- 肝膽膵 15:413-418, 1987
46. Linsk JA, Franzen S : Clinical aspiration cytology. 2nd edition, Philadelphia, JB Lippincott Co. 1989, pp 225-228
  47. Kline TS : Handbook of fine needle aspiration biopsy cytology. 2nd edition. New York, Churchill Livingstone, 1988, pp 350-357
  48. Koss LG, Woyke S, Olszewski W : Aspiration biopsy. Cytologic interpretation and histologic bases. New York, Igaku-Shoin, 1984, pp 357-358
  49. Peters RL : Pathology of hepatocellular carcinoma. In Okuda K, Peters RL(eds) : Hepatocellular Carcinoma. New York, Wiley, 1976, pp 107-168
  50. Frias-Hidvegi D : Guides to clinical aspiration biopsy. Liver and pancreas. New York, Igaku-Shoin, 1988, pp 55-61
  51. Bloustein PA : Surgical diseases of the liver. In Silverberg SG(ed) : Principles and practice of surgical pathology, vol 2. New York, Wiley, 1983, pp 995-1015