

간세포암의 소포체의 변화에 관한 전자현미경적 검색

고신대학 의학부 병리학교실

서경호, 허만하

An Electron Microscopic Study on Alterations of Endoplasmic Reticulum in Human Hepatocellular Carcinoma

Kyung Ho Suh, M.D., Man Ha Huh, M.D.

Department of Pathology

Kosin Medical College, Pusan 602-030, Korea

= Abstract =

To evaluate alterations in endoplasmic reticulum(ER) and ribosomes in human hepatocellular carcinoma(HCC) with special reference to the relationship between the histological types and the degree of differentiation and the morphological and quantitative alterations in the component malignant cells, light and electron microscopic observations are carried out in 7 cases of human HCC. The specimens are obtained during lobectomy procedures for this purpose.

Morphological alterations of ER of the component cells of HCC include irregular hypertrophy characterized by marked dilatations of cisternae and papillary projections associated with depletion of ribosomes, which have been reported earlier by a number of investigators. These changes are not correlated with the histological and the cytological patterns of HCC. To estimate quantitative alterations of ER, a scoring system designed for this study is applied and it is concluded that the reduction of ER is correlated with the degree of dedifferentiation of neoplastic liver cells, but not related to the histological and the cytological types of human HCC.

서 론

세포질속에 위치한 세포소기관(organelle)의 하나인 소포체(endoplasmic reticulum, ER)는 리보솜(ribosome)의 부착여부로 조면소포체(rough endoplasmic reticulum, RER)와 활면소포체(smooth endoplasmic reticulum, SER)로 대별된다. 즉 RER는 막상구조의 표면에 부착해 있는 소립자(15~20nm) 모양으로 관찰되는 리보솜을 가지고 있는 것이 특징이다. 이 리보솜은 RNA를 포함하고 있으며 이 RNA가 RER의 호염기성 염색의 근원이 된다는 사실은 잘 알려져 있다. ER는 간세포의 세포질내에 광범위한 막상구조를 가지는 전자현미경적으로 관찰되는 형태학적 단위로서 단백질합성, Glycosylation, 그리고 분비에 관여하고 있는 것은 잘 알려져 있는 사실이다. 이 초미세구조는 기능적으로 다양성을 가지고 있으나 그 주된 기능의 하나는 단백질 합성이기 때문에 간세포암의 단백질 합성 기능을 연구하는 의미에서도 간병리학적으로 중요한 연구대상이 된다.

간세포암에 있어서 이 ER의 변화에 관한 연구는 더러 이루어져 온바 있으나 상당한 보고는 실험 동물을 대상으로 한 것이고(Hruban, 1965, 1966, 1972)^{3,4,5)} 사람의 간세포암을 연구대상으로 한 보고도 생검조직을 대상으로 한 것이 대부분이다. 또한 이러한 연구는 대개가 간세포암의 암세포 전반을 관찰한 것으로 그 증례 수가 적으며 그나마 우리나라에서는 이¹³⁾ 등이 35예의 간세포암의 미세구조상의 특징을 개관하고 종양세포내 각종 봉입체 등의 본질을 규명하였을 뿐 사람의 간세포암의 ER에 관한 보고는 저자가 참조할 수 있는 범위안에서 접할 수 없었다. 그러나 대체적으로 간세포암의 구성세포에 있어서는 ER가 정상 간세포에 비해서 감소한다는 보고가 대부분이나 그 중에는 이와 일치하지 않는 결과를 보고한 연구자도 있다. 그러나 이러한 ER의 변화를 간세포암의 광학현미경적인 분

류와 관련지어 심도있게 논의한 보고를 접할 수 없었다. 이에 저자는 한국인의 간세포암에 있어서의 ER의 병리학적인 변화를 치료 목적으로 간 절제술을 시행하면서 이 연구 목적으로 채취한 가검물을 대상으로 전자현미경적으로 관찰하고 그 결과를 보고한다.

재료 및 방법

표본은 수술실에서 적출된 간세포암 7례를 수술중 현장에서 즉시 획득하여 전자현미경 관찰용으로 고정하였다. 광학현미경적 처리로는 10% buffered formalin에 고정한 후 Hematoxylin-Eosin, PAS, Reticulin 염색을 시행하였다.

전자현미경적 처리로는 4°C에서 2.5% glutaraldehyde phosphate 완충용액에 약 2시간 고정한 후 0.1M sodium cacodylate buffer로 10분 간격으로 3번 세척한 후 1% osmium tetroxide로 4°C에서 1시간 고정하였다. 각급 alcohol 농도 상승순으로 탈수하여 propylene-oxide로 완전 치환하고 epon 혼합액을 침투시켜 포매하였다.

포매한 재료는 ultramicrotome(Sorvall MT-2B)으로 1 μ m의 두께로 박절하고 methylene blue 용액으로 염색하여 광학현미경적으로 관찰한 대표적인 병변부위에 일치하는 관찰부위를 결정한 다음 80nm 두께의 초박절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색한 다음 투과전자현미경(Hitachi-600)으로 관찰하였다.

광학현미경적으로는 이 7례를 WHO 분류기준(1978)에 따라 분류하고 아울러 구성세포의 성상별로 재 분류하였다. 또한 RER의 성상을 관찰하기 위하여 이들 분류에 관계없이 7례를 분화도에 따라 분화형(differentiated type)(Fig. 1), 중등도 분화형(moderately differentiated type)(Fig. 2), 미분화형(undifferentiated type)(Fig. 3)으로 분류하였다. 중등도 분화형은 한 종양조직의 관찰부위안에

분화형과 미분화형이 여러정도로 혼재해 있는 것을 포함시켰다. 이 가운데 일부 종양세포가 clear cell로 구성되어 있는 것이 특징적이었다(Fig. 4). 전자현미경적으로 RER의 형태학적인 변화와 양적인 변화를 관찰하였다. RER의 양적인 변화는 각 예마다 임의로 선정된 20개의 간세포암 구성세포의 RER의 증감을 다음과 같이 3등급으로 나누어 표시하고 이 각등급에 점수를 부여하여 그 평균치를 산출하여 RER의 수적 증감의 지표로 삼았다.

• 제1등급 : ER의 cisternae이 평행으로 자리하여 조밀하게 인접해 있고, 세포질내 분포 범위가 1/2 이상이 되는 경우(Fig. 5)

• 제2등급 : ER의 cisternae의 평행성 구조의 조밀성이 현저하지 않고, 세포질내의 분포 범위가 1/3 정도가 되는 경우(Fig. 6)

• 제3등급 : ER의 cisternae의 평행성 구조가 거의 인정되지 않을 뿐더러 그 수가 현저하게 감소하여 세포질내 분포범위가 1/3 이하인 경우(Fig. 7)

각 관찰 재료가 나타내는 주된 등급(dominant grade)을 그 증례의 대표적인 지표로 삼기 위하여 각 등급에 대응하는 점수를 관찰대상이 되는 세포에 부여하여 그 산술적 평균치로 ER의 증감정도를 상대적으로 평가하였다. 즉 제1등급에 10점, 제2등급에 5점, 제3등급에

Table 1. Light Microscopic Classification of Hepatocellular Carcinoma

Classification Cases	Histological Classification	Cytological Classification	Degree of Differentiation
1	Compact	Pleomorphic (Focally spindle)	Undifferentiated
2	Trabecular	Pleomorphic	Undifferentiated
3	Trabecular	Pleomorphic	Differentiated
4	Compact	Hepatic & Clear cells	Undifferentiated
5	Trabecular (focally compact)	Hepatic	Moderately Differentiated
6	Trabecular (focally acinar)	Hepatic	Differentiated
7	Trabecular	Hepatic & Clear cells	Moderately Differentiated

Table 2. Degree of Differentiation and Amount of ER by the Scoring System

	No. of Case	RER	SER
Differentiated	2	110 85	65 40
Moderately Differentiated	2	40 75	40 60
Undifferentiated	3	40 60 35	25 30 20

0점을 부여하였다.

관찰성적

1) 광학현미경적 관찰

7례의 간세포암의 소견에 따른 분류는 Table 1과 같다. 이 분류에 있어서 복합적인 소견을 보이는 경우는 주된 소견을 취하였다. RER와 관련된 종양세포의 호염기성은 정상 간세포에 비하여 현저한 변화를 보이지 않았다. 암세포가 투명세포인 경우는 호산성이 없을 뿐더러 호염기성도 관찰되지 않았다.

2) 전자현미경적 관찰

간세포암의 구성세포의 형태적 및 숫적변화는 각 증례 뿐만 아니라 한 증례안에서도 다양한 변화를 보였다(Fig. 8).

2-1. ER의 형태적 변화

ER의 형태적 성상의 변화를 각 증례에 걸쳐서 총괄적으로 관찰한 바, ER의 막은 균제한 평행성 구조를 상실할 뿐더러 불규칙한 소낭(vesicle)상 구조를 나타내는 경우가 많았다. 이러한 변화는 간세포암의 조직학적인 병리 분류형과 관계없이 모든 형에 있어서 관찰되었다. 이때 RER의 cisternae는 불규칙할 뿐더러 세포질의 유치양 돌기[손가락 모양돌기(Bearcroft)]를 보이는 경우가 많았다(Fig. 9, Fig. 10). 정상의 기관성 구조를 상실한 이러한 ER는 대체로 리보솜을 가지고 있지 않는 SER의 경우에 더 많았다. SER가 미토콘드리아 또는 다른 소기관을 둘러싸는 소위 지문 구조는 잘 관찰되지 않았다. 그러나 미토콘드리아의 수가 현저하게 증가하여 oncocyoma와 유사한 변화를 보여 양성변화를 일으킨 ER가 밀려있는 세포가 드물게 관찰되었다(Fig. 11).

2-2. ER의 숫적변화

RER의 수가 간세포암의 분화도에 따라 서로 다른 변화를 보였다. 대체로 간세포암의

구성세포가 미분화된 경우일수록 RER의 수가 감소하는 경향을 보였다. RER의 숫적변화를 관찰한 결과를 간세포암의 분화도와 관련시켜 관찰한 성적을 Table 2에 표시한다.

이 관찰에서 미분화간세포암의 구성세포에서는 세포질내에 RER가 거의 관찰되지 않는 세포가 드물지 않게 인정되었다. 그러한 경우 세포의 크기는 작고 또 모양은 원형이었다. 아울러 분화도가 높은 간세포암의 ER 수는 개개의 세포에 있어서는 정상간세포와 비슷한 경우가 있었으나 총체적으로는 감소해 있었다.

SER의 수도 대체적으로 암세포의 분화도가 낮을수록 수적으로 감소하는 경향을 보였다. 본 관찰의 범위안에 들지는 않으나 유리리보솜의 수는 분화한 암세포보다도 미분화암세포에서 증가하는 경향이 인정되었다. 또한 구성세포가 투명세포인 경우는 현저하게 증가한 glycogen과 지방과립 사이에 거의 정상구조에 가까운 조밀한 cisternae를 가진 RER을 보이는 경우가 많았다.

고 찰

사람의 간세포암에 대한 전자현미경적 관찰은 Toker(1966) 및 Ghadially(1966)의 고전적인 보고가 있는 후^{1,2)} 더러 이루어져 온 바 있으나 1979년까지 약 100례를 미달하는 실정이다(Lapis와 Schaff, 1979). Toker는 간에 대한 침생검으로 얻은 2례의 조직을 가검대상으로 하여 세포구조의 전반적인 변화를 전자현미경적으로 관찰한 바 있으나 ER에 대해서는 RER는 1례에서 정상이고 다른 1례에 있어서는 감소해 있으며, SER는 한 간세포암에서는 경미한 형태 변화를 보인 반면 다른 1례에서는 Cisternae가 확장한 고도의 극성소실을 보인다고 보고하였다²⁾.

또한 Ghadially는 1례의 분화형 간세포암을 대상으로 구성세포의 초 미세구조를 전반적으로 관찰하고 RER에 대해서는 막으로부터

Palade 입자가 상실하며 Cisternae는 팽대하고 막의 평행선 구조가 상실한다고 보고하였다¹. Keeley(1971)는 흑인에서 발생한 Hyaline 봉입체를 가지고 있는 1례의 간세포암을 대상으로 구성세포의 형태학적 변화를 전자현미경적으로 관찰하고 Hyaline 봉입체를 세포질 내에 가지고 있는 경우는 SER이 증가하며 RER은 그 배열에 규칙성이 없고 또한 그 수가 감소해 있는 것이 특징이라고 보고하였다⁷.

또한 같은 해에 Schaff 등은 12례의 간세포암의 구성세포의 초미세 구조의 변화를 관찰하고(2례의 담관세포간암과 함께 총 14례) RER에 대해서는 과립의 소실, 소낭화(vesiculation), 또 단편화(fragmentation)를 보이며 때로 ER는 지문양배열("finger print")을 보인다고 간결하게 보고하고 있을 따름이다¹¹. 즉 이 12례의 간세포암의 분화도와 상관계에 대한 연구는 이루어져 있지 않을 뿐더러 ER의 숫적(양적) 변화에 대해서는 언급하고 있지 않다.

이러한 구미 병리학계의 총괄적인 관찰 보고에 비추어 일본의 Horie 등(1978)은 간세포암의 조직발생학적 기원에 초점을 두고 2례의 간세포아종(hepatoblastoma), 2례의 간세포암, 1례의 정상태아간을 비교 관찰한 결과를 보고한 바 있다. 이 보고서에서 그는 2례의 간세포암의 RER는 정상 간세포와 한가지로 다중층상구조(multi-laminate)를 그대로 보이나 간세포아종에서는 RER의 다중층구조가 드물게 발현하고 있다고 보고하였다².

간세포암의 SER는 1례에서 이따금 관찰되었으나 다른 1례에서는 현저한 반면 간세포아종에서는 드물게 관찰되었다고 보고하였다. 즉 그에 의하면 간세포아종의 경우 간세포암에 비하여 세포의 소기관 가운데 ER는 그 수가 뚜렷하게 감소해 있는 반면 간세포암의 경우는 대조군에 비하여 현저한 변화가 보이지 않는다는 결과를 암시하고 있다. 아울러 리보솜에 대해서는 간세포암의 경우는 2례 모두

정상 성인의 경우와 같이 그 수가 감소해 있으나 간세포아종에 있어서는 증가해 있다고 보고하여 간세포암은 세포의 초미세구조에 있어서 성인의 정상 간세포와의 유사성을 가지고 있으며, 간세포아종은 태생기의 간세포와의 유사성을 보인다고 결론을 암시하고 있다.

Hruban(1979)은 간세포암의 초미세구조에 관한 그의 종설에서 간세포암으로의 전환으로 나타나는 소견가운데 ER이 관련되는 부분으로는 SER의 소관소낭형(tubulovesicular form)의 감소를 지적하고 있다. 아울러 유리리보솜의 축적에 대해서 언급하고 있다⁶.

RER에 대해서는 cisternae의 내강속으로 RER의 함몰(invagination)을 보이는 소견을 RER의 변화로 지적하고 있을 따름이다. 이러한 소견은 저자의 이번 보고에서도 인정된 것이다.

Ordóñez 등(1983)은 20례의 간세포암과 13례의 간담도암 3례의 간세포아종을 대상으로 전자현미경적 관찰을 시행했으며 그 주된 목적은 간에 발생한 종양의 외과병리학적 진단에 도움이 되는지의 여부 뿐만이 아니라 간세포암의 역분화(dedifferentiation)에 따르는 변화에 관한 초미세구조적 변화의 스펙트럼에 관한 광범위한 개념정립에 두고 있다⁸. RER의 변화에 관해서는 이전의 보고와 큰 차이가 없으나 흔히 그량이 증가하는 것이 관찰된다고 하였다. 아울러 리보솜이 거의 관찰되지 않는 팽대한 cisternae도 몇 종양에서 관찰되어 평행으로 배열된 직선의 층상구조를 나타내는 경우가 흔히 보인다고 하였다.

또한 cisternae 내부에 여러 전자투과도를 보이는 물질의 축적에 대해서 언급하고 있다.

저자의 본 연구에서도 관찰된 cisternae의 내부로 함몰하는 구조에 대해서는 RER의 증식(hyperplasia)이라는 표현을 하고 있다.

아울러 SER와 RER의 "지문상 구조"의 관찰은 선행하는 보고와 동일하다.

이(1986) 등은 35예의 간세포암에서 구성세포의 초미세구조 중 RER에 대해서는 불규칙

하게 팽대되어 vesicle을 형성하고 이들 상호간의 긴밀한 연결관계(spatial relationship)가 소실되거나 조직학적 분화도와 RER의 구조적 변형과는 일정한 상관관계는 없었다고 보고하였다¹³⁾.

이상의 관찰보고를 요약하면 간세포암의 구성세포의 RER은 다양한 변화를 보이거나 형태학적으로 소낭화(vesiculation)를 보이며 또한 cisternae의 내강으로 돌기 또는 함몰을 보이는 소견을 나타내며 보고자에 따라서는 지문양구조를 보이는 SER 또는 RER이 있다는 것이다. 이러한 소견은 본 관찰에서도 확인된 셈이다. 그러나 본 관찰에서는 전형적인 지문양구조가 인정되지 아니한 것은 주목할만하다. 관찰절편의 채취부위, 세포의 분화도, 절편의 박절방향 등이 이에 관련되어 있을 가능성이 크다.

Hone와 Ordonez의 보고를 제외하고는 간세포암의 구성세포는 정상세포에 비하여 RER의 수가 감소해 있다는 의견이 지배적이다^{2,9)}.

그리고 Lapis 등(1879)은 암의 분화도가 낮을수록 RER의 숫적 감소가 더 크다는 의견을 표명하였다⁸⁾. 이러한 견해는 최근 Phillips 등(1987)에 의해서도 주장되고 있다.¹⁰⁾ 간세포암 구성세포의 RER와 SER를 간세포암의 분화도와 관련시켜 관찰한 저자의 결과도 이러한 견해와 동일하였다. 즉 간세포암세포의 분화도가 높을수록 ER은 숫적으로 정상에 가깝고 분화도가 낮을수록 ER의 수는 낮았다. 한가검대상 내에서도 ER의 수는 숫적으로 다양한 변화의 폭을 보였으나 총체적으로는 세포의 분화도와 ER의 수는 관련되어 있으며 미분화단계에 있는 세포일수록 ER의 수는 극명하게 감소해 있다.

즉 저자의 관찰에 의하면 간암세포의 ER의 숫적 증감은 간세포암의 조직학적 분류와는 관계되지 않고 구성세포의 분화도와 관련되어 있는 것이다. 이러한 현상의 근거는 RER의 기능과 관련되어 있는 것이 아닌가 추측된다. 즉 리보솜을 막의 외망에 부착시키고 있는

RER의 주된 기능은 분비형 또는 운반형(transport) 단백질의 생성이다. 그리고 세포 자체에 필요한 단백질의 생산은 세포질에 유리해 존재하는 폴리리보솜(polyribosome)이 담당하고 있다.

원래 정상 간세포는 체의 선방세포, 형질세포, 섬유아세포, 골아세포 등과 같이 단백질이 풍부한 분비물을 생산하기 때문에 RER은 풍부하다. 따라서 이러한 세포에서 발생하는 암세포는 일반의 다른 세포보다는 상대적으로 풍부한 RER을 가지고 있다.

그러나 이러한 세포는 그 분화도가 현저히 낮아지면 RER은 현저히 감소하는 것이 본 관찰에서 증명된 셈이다. 생체의 미분화세포인 간세포(stem cell) 또는 아세포(blast cell) 또는 배양된 태생세포들은 분화세포에 비하여 SER는 감소해 있는 것도 본 관찰결과의 해석에 많은 암시를 주는 것으로 생각된다. 원래 미숙한 세포일수록 증식능력이 강하여 많은 단백질이 필요한 것은 당연하나 이 세포들의 단백질 생산은 세포질내의 유리 리보솜이 담당한다. 따라서 미분화된 세포일수록 유리리보솜은 풍부해진다. 본 관찰에서도 그러한 소견을 관찰할 수 있었다. 본 관찰의 결과에 의하면 간세포암의 구성세포가 미분화할수록 원래의 간기능에 밀접히 관련되는 분비형 단백질의 생성은 현저히 감소된다고 추정된다. 아울러 미분화된 암세포는 자체 증식과 성장에 필요한 단백질 생산을 담당하는 유리 리보솜의 증가를 보이는 것이다. RER 및 유리리보솜의 양적관계는 종양의 성장도(growth rate)와 관련되어 있을 가능성이 크다. 그러나 이러한 의견이 일반화되기 위해서는 아직 많은 연구가 필요한 것이다.

저자는 이러한 원칙을 인체의 간세포암의 경우에 있어서 검정한 것에 지나지 않는다. 더욱 전자현미경적 관찰 대상이 되는 가검물이 전체 종양의 대표적 부위가 되는지의 여부도 이러한 연구에 대한 장애요소로 작용할 것으로 짐작된다. 그리고 거의 모든 보고자들이

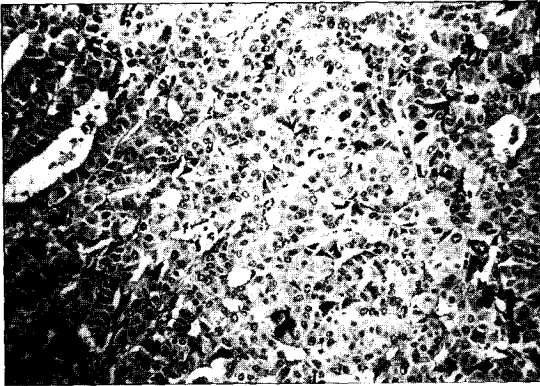


Fig. 1. Cords of the malignant liver cells, exhibiting acinar architecture, well-differentiated type.(H & E, High Magnification)

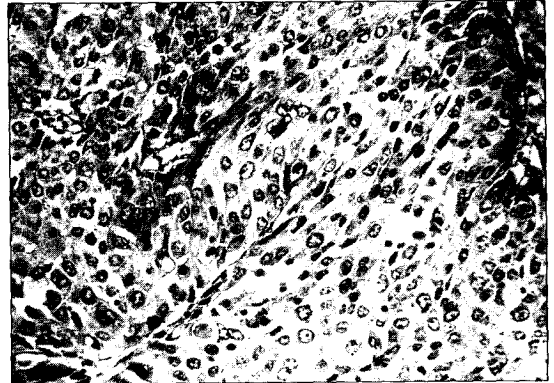


Fig. 2. Malignant epithelial cells show loss of polarity in arrangement. One giant cell is noted, moderately differentiated type.(H & E, High Magnification)

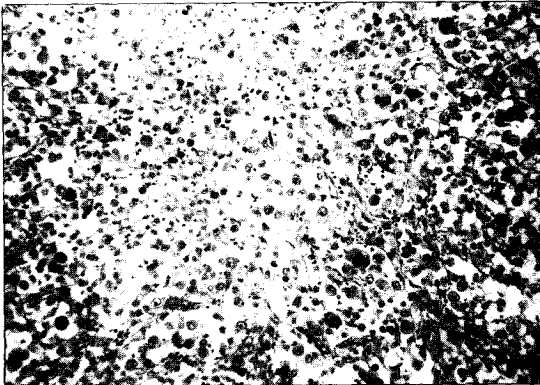


Fig. 3. Organized pattern is not seen. Several bizarre nuclei are noted, undifferentiated type.(H & E, High Magnification)

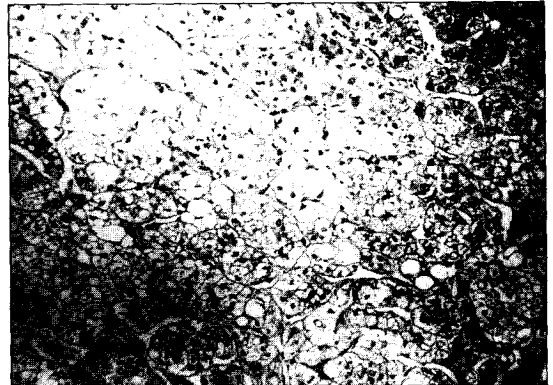


Fig. 4. Patches of clear cells are occasionally seen admixed with ordinary component cells of hepatocellular carcinoma.(H & E, High Magnification)



Fig. 5. Parallel lamellar architecture of granular endoplasmic reticulum. Spiral of ribosomes attached to ER membrane.($\times 15,000$)

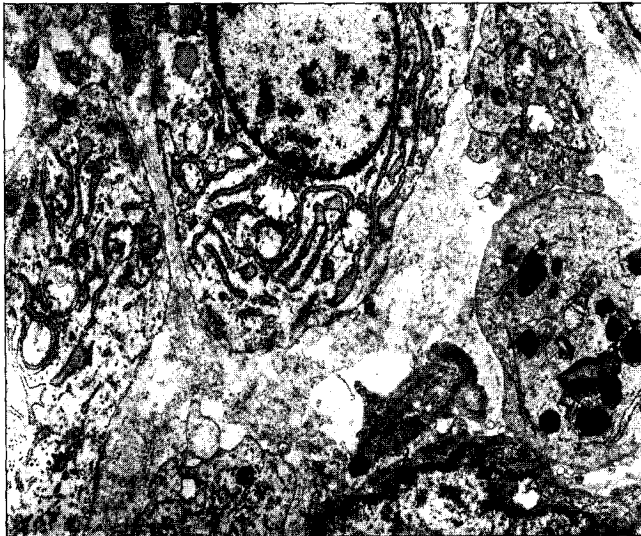


Fig. 6. Partial swelling of RER associated with moderate depletion of ribosome.($\times 6,000$)



Fig. 7. Marked depletion of RER. Polyribosomes are seen in cytoplasm. ($\times 10,000$)

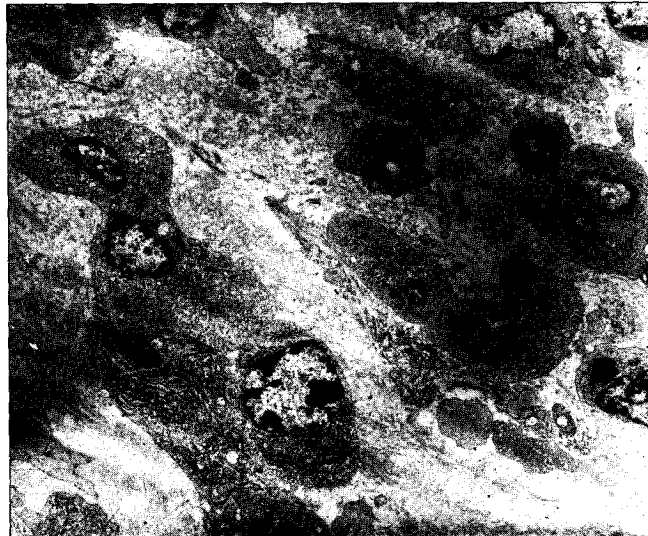


Fig. 8. Low power view of component cells of hepatocellular carcinoma. Variability in morphology and amount of ER is noted. ($\times 2,000$)

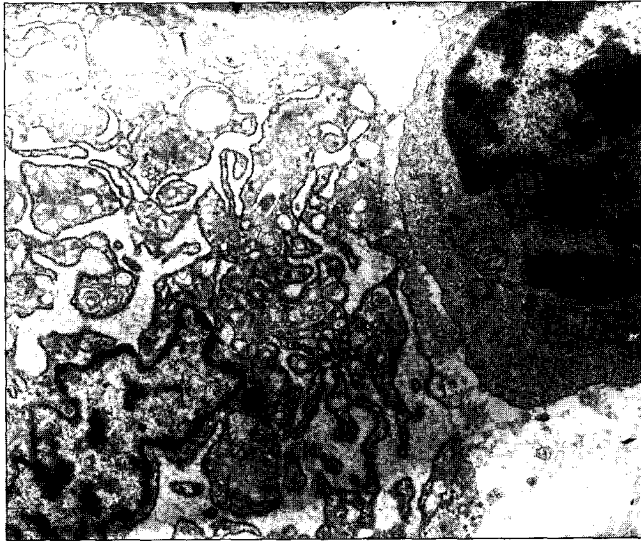


Fig. 9. Marked dilations of cisternae and vesiculation of ER. Papillary projections are characteristic. ($\times 8,000$)

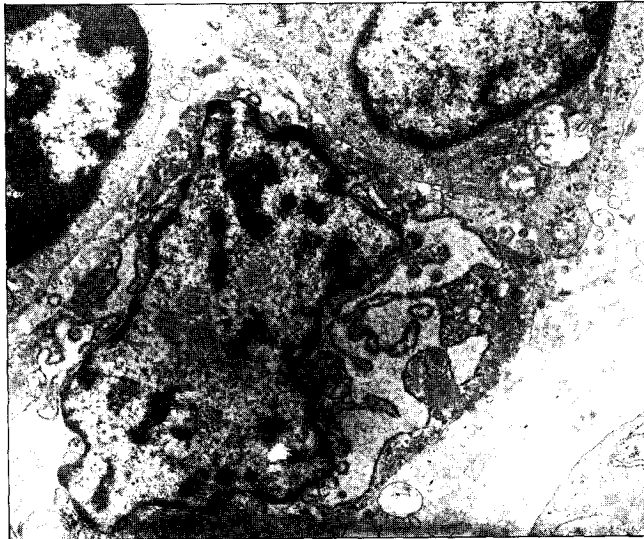


Fig. 10. Cytoplasm of a cell seen in the center is semitotally vesiculated due to distension of SER. Adjacent two cells show depletion of ER. ($\times 8,000$)

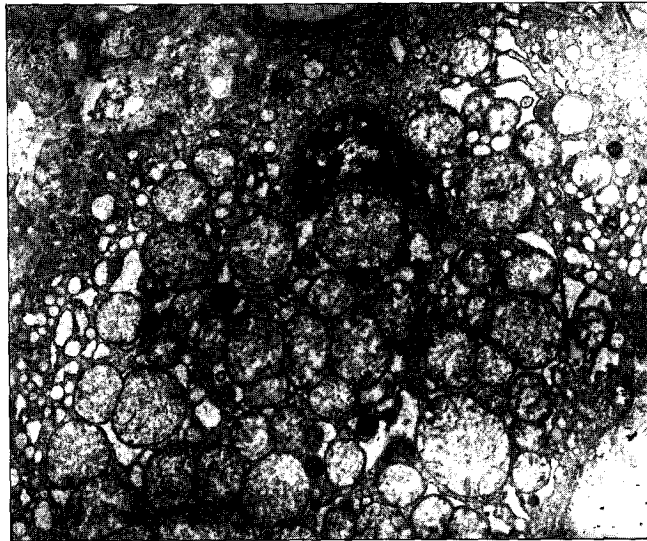


Fig. 11. Compressed ER due to hyperplastic mitochondria ; oncocytoma-like appearance.
($\times 6,000$)

언급하고, 또한 본 관찰에서도 확인된 간세포암의 구성세포가 나타내는 ER의 극성상실 및 소낭화와 관련되는 생화학적인 바탕에 관해서는 아직 밝혀진 바 없어서 앞으로의 연구과제로 남아 있을 것 같다.

요 약

간세포암(HCC)의 구성세포에서 예상되는 ER의 형태학적 및 수량적 변화를 7례의 한국인 간세포암을 대상으로 광학현미경적 및 전자현미경적으로 관찰하였다.

1. 7례의 HCC는 병리조직학적으로 5례의 Trabecular type과 2례의 Compact type으로 분류되고, 세포학적으로는 5례의 Hepatic type과 2례의 Pleomorphic type으로 분류되고 이중의 Hepatic type 2례는 Clear cell type을 혼합하고 있었다. 그러나 HCC 구성세포의 ER의 변화는 이러한 조직학적분류 및 세포형태학적 분류와 관련되지 않았다.
2. 7례의 HCC를 구성세포의 분화도에 따라 2례의 분화형, 2례의 중등도 분화형, 3례의 미분화형으로 분류하여 ER(RER 및 SER)를 관찰한 결과 ER의 수적 변화는 한 HCC 안에서도 다양한 변화를 보였으나 ER는 HCC의 분화도가 낮을수록 그 수가 감소하는 경향을 보였다. 아울러 유리 리보솜은 미분화세포에서 증가하는 경향을 보였다.
3. HCC 구성세포의 ER는 정상세포와는 달리 Cisternae의 현저한 확장, 소낭화, 유취양 변화를 보였으며 이러한 변화는 HCC의 분류형에 관계없이 관찰되었다.

(본 연구를 위하여 협조와 편달을 아끼지 않으신 본대학 일반외과학 교실에 마음에서 우러나는 감사를 드립니다)

REFERENCES

1. Ghadially FN and Parry EW : Ultrastructure of A Human Hepatocellular Carcinoma and Surrounding Non-Neoplastic Liver Cancer 19 : 1989, 1966.
2. Horie A, Kotto Y and Hayashi I : Ultrastructural Comparison of Hepatoblastoma and Hepatocellular Carcinoma. Cancer 44 : 2184, 1979.
3. Hruban A, Swift H, Rechcigl M : Fine structure of transplantable hepatomas of the rat J Natl Cancer Inst 35 : 459~495, 1965.
4. Hruban Z, Kirsten WH, Slesers A : Fine structure of spontaneous hepatic tumors of male C3H/FGS mice, Lab Invest 15 : 576~588, 1966.
5. Hruban Z, Machizuki Y, Slesers A, Morris HP : A comparative study of cellular organelles of Morris hepatomas. Cancer Res 32 : 853~867, 1972.
6. Hruban Z : Ultrastructure of Hepatocellular Tumors. J Toxic Environ Health 5 : 403~431 1979.
7. Keeley AF, Iseri OA and Gottlieb LS : Ultrastructure of Hyaline Cytoplasmic Inclusions in A Human Hepatoma Relationship to Mallory's Alcoholic Hyaline Gastroenterology 62 : 280, 1972.
8. Lapis K and Schaff Z : Primary Liver Tumors in Johannessen JV ed ; Electron Microscopy in Human Medicine, Vol 8 New York, Mcgraw-Hill International Book Company 1979, pp 188~192.
9. Ordonez NG and Mackay B : Ultrastruc-

Received
1987. 10. 21

ture of Liver Cell and Bile Duct
Carcinomas Ultrastructural Pathology
5 : 201, 1983.

10. Phillips MJ, Poucell S and Patt J : The
Liver-An Atlas and Text of Ultra-
structural Pathology 1987. New
York. Raven Press. pp 447~450.

11. Schaff ZS, Lapis K and Safrany L : The
Ultrastructure of Primary Hepa-

tocellular Cancer in Man Virchows
Arch (Abt) A Path Anat 352~340,
1971.

12. Toker C and Trevino N : Ultrastructure
of Human Primary Hepatic Carcino-
ma Cancer 19, 1594, 1966.

13. 이해경, 김용일 : 원발성 간세포암의 전자
현미경적 관찰. 대한 병리학회지.
Vol. 20(4) : 442, 1986.