

한국인의 위장관기질종양의 적절한 진단과 효과적인 치료를 위한 진료지침

Clinical Practice Guideline for Adequate Diagnosis and Effective Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor in Korea

대한위장관기질종양연구회 | Korean Gastrointestinal Stromal Tumor Study Group

강 윤 구 | 울산의대 종양내과 / Yoon-Koo Kang, MD

Division of Oncology / Department of Internal Medicine, Ulsan University College of Medicine

E-mail : ykkang@amc.seoul.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(9): 830 - 841

Abstract

Despite the rarity in incidence and prevalence, gastrointestinal stromal tumor (GIST) has emerged as a distinct pathogenetic entity, and the clinical management of GIST has been evolving very rapidly due to the recent recognition of its oncogenic signal transduction pathway and the introduction of new molecular-targeted therapy. Successful management of GIST in localized and advanced stages requires a multidisciplinary approach firmly based on accurate histopathologic diagnosis. However, standardized guidelines for the management of Korean GIST patients do not exist. This study was performed to provide a guideline for standardized diagnosis and treatment for GIST in Korea. Expert panel members of the Korean GIST Study Group (KGSG) thoroughly reviewed the relevant literature including European Society of Medical Oncology and National Comprehensive Cancer Network guidelines and shared their experience and opinions to make a consensus on twenty-five topics related with pathologic diagnosis, surgical management, and medical treatment of GIST. The consensus described in this article was presented as the basis for a guideline of diagnosis and treatment for patients with GIST that would be used to facilitate the optimal clinical practice in Korea.

Keywords : Guideline; GIST; Diagnosis; Surgery; Imatinib; Sunitinib

핵심용어 : 위장관기질종양; 진단; 수술; 이마티닙; 수니티닙

서론

위장관기질종양은 위장관, 창자간막 또는 그물막에서 발생하는 비교적 드문 종양이지만 위장관에서 발생

하는 육종 중 가장 흔하며 모든 육종의 5%를 차지한다. 일반적으로 완전 절제만이 완치를 가져올 수 있지만, 수술 이후에도 간이나 복막으로의 재발이 흔하며, 절제가 불가능하거나 재발한 경우 고식적인 세포 독성 항암치료 및 방사선



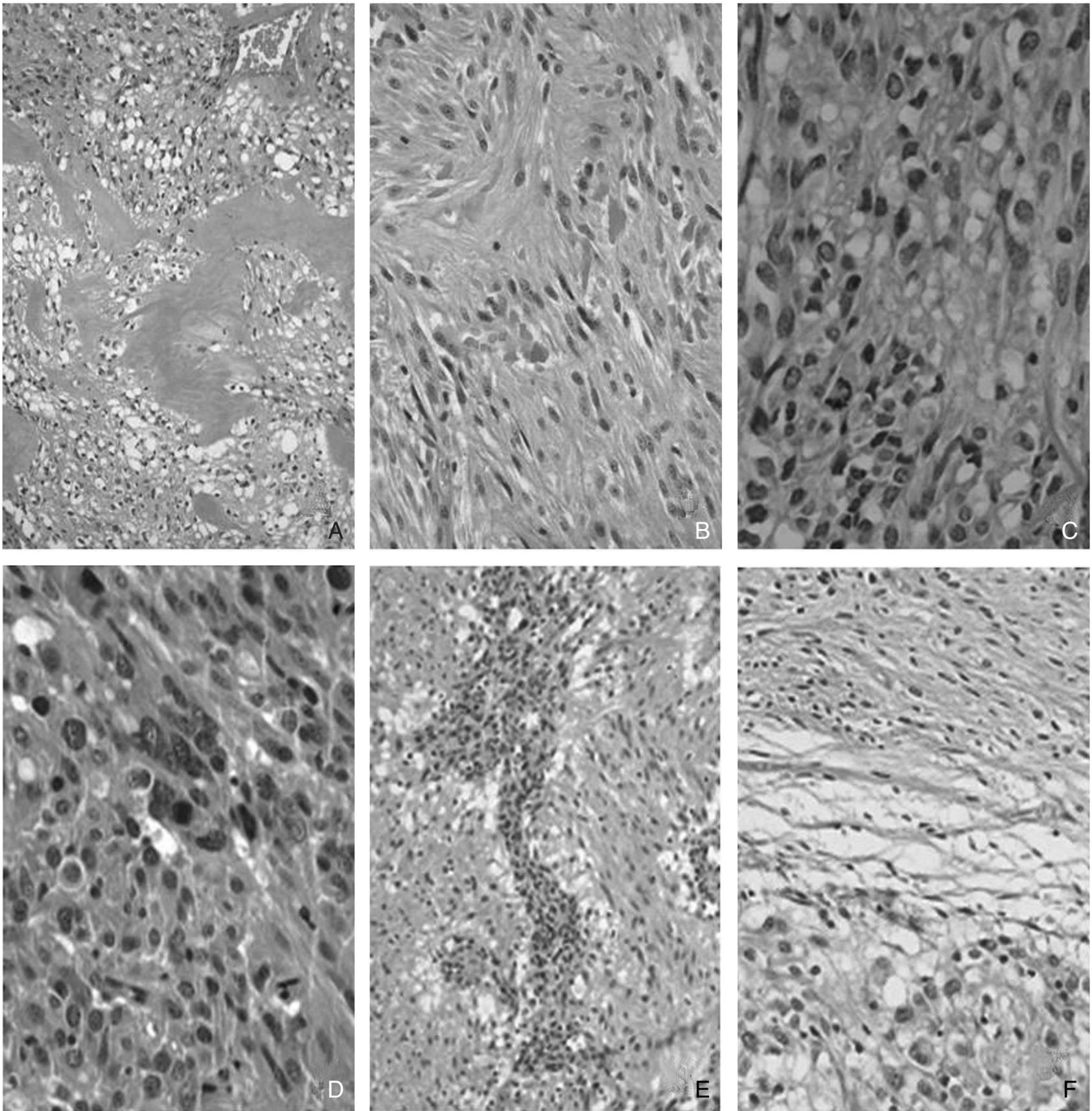


Figure 1. Photograph of the representative findings of gastrointestinal stromal tumors (GISTs).

- A) Epithelioid type GIST.
- B) Spindle cell type GIST.
- C) Mixed epithelioid and spindle cell type GIST.
- D) Hyaline changes observed in GIST.
- E) Myxoid changes observed in GIST.
- F) Ischemic tumor necrosis observed in GIST.

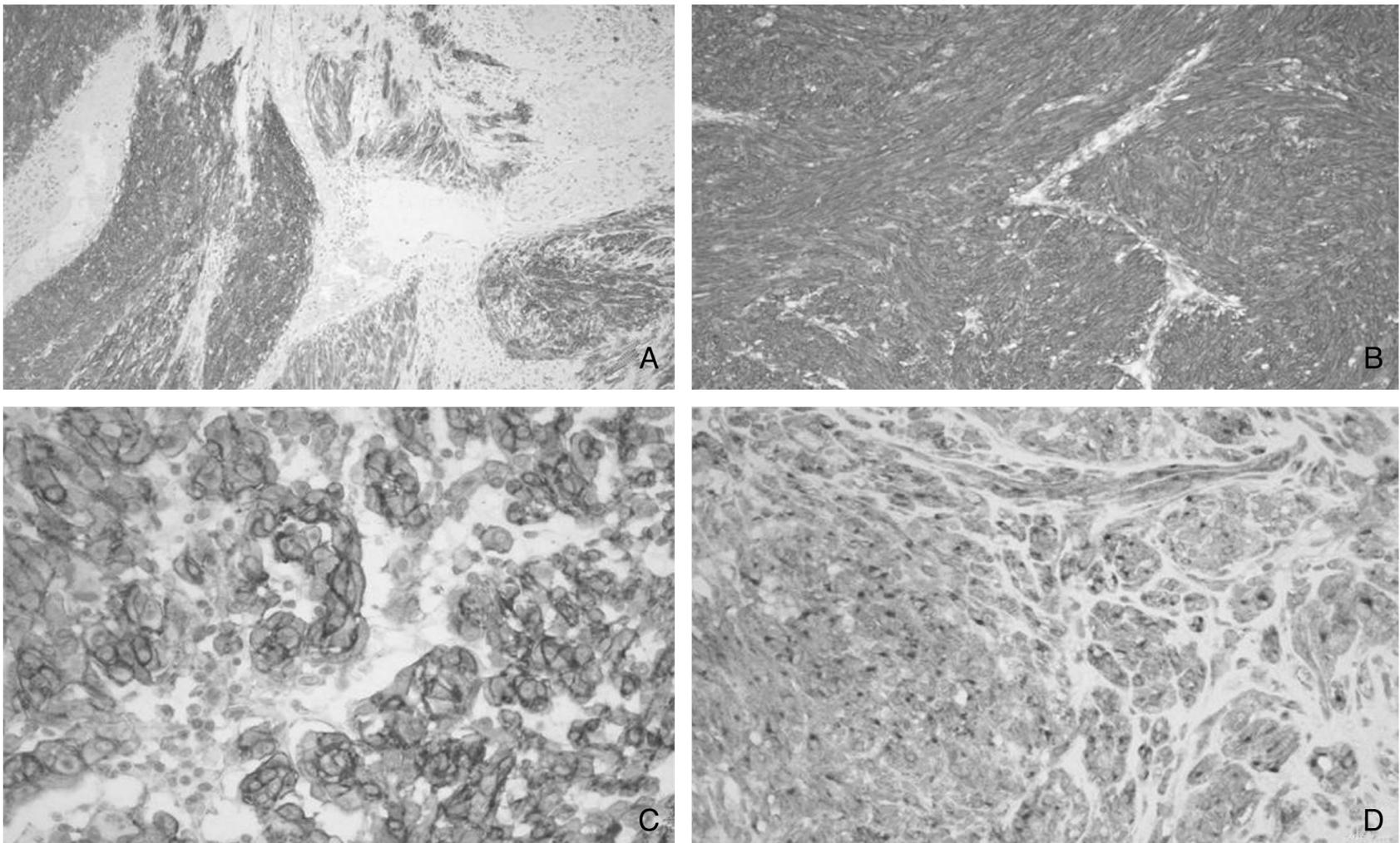
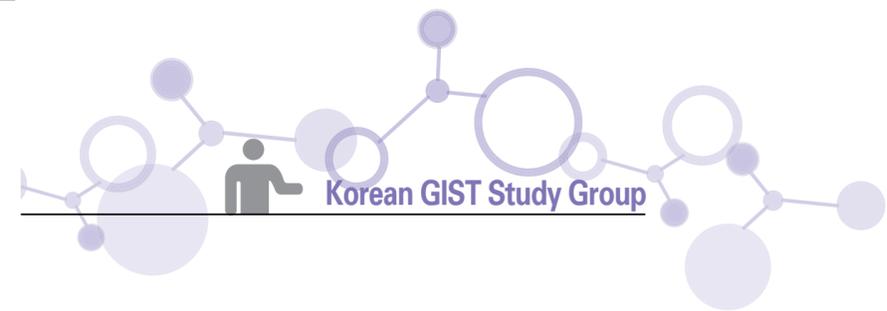


Figure 2. Immunohistochemical staining of c-kit in gastrointestinal stromal tumor. c-kit is diffusely positive in the cytoplasm and membranes (A&B). In this picture, internal negative control is vascular endothelial cells. Sometimes, c-kit is more intensely stained along the membrane (C). Less frequently, perinuclear golgi-like staining can be observed (D).

치료에 반응하지 않으므로 그 예후가 무척 불량하였다. 하지만 위장관기질종양의 발생과 관련된 특정세포 신호전달 체계가 밝혀지고 이를 차단할 수 있는 소위 표적항암제인 imatinib (Glivec[®], Novartis Korea, Seoul, Korea)을 사용하여 경이적인 효과를 달성할 수 있었다. 또한 글리벡은 이전의 세포독성항암제에 비해 매우 경미한 부작용을 동반하여 생존기간 연장 뿐만 아니라 삶의 질에서도 우수한 효과를 보여 주었으며 이러한 결과를 바탕으로 글리벡은 전이성 종양의 1차 치료로서 사용을 넘어 수술 전 선행 치료, 수술 후 보조치료로서의 효과에 대한 연구가 진행중이다.

하지만 위장관기질종양은 비교적 최근에서야 조직병리학적 기준 및 분자병리학적 발생기전이 알려진 드문 종양으로 그 진단과 치료에 대한 지침은 표준화되어 있지 않다. 이로 인해 의료기관에 따라 진단이 일치하지 않는 경우도 있고, 이러한 진단 문제 뿐만 아니라 치료에 관련된 여러 불확

실성 및 치료지침의 부재로 인해 적절한 치료가 시행되지 못하는 경우도 있다. 이러한 문제 인식 및 이를 타개하기 위한 여러 방법을 모색하고자 뜻을 같이하는 병리학자, 외과의, 내과의가 모여 2006년 12월 다학제 연구회인 대한위장관기질종양연구회(Korean GIST Study Group)가 결성되었으며 각 연구자들간의 경험, 기존에 발표된 유럽종양내과학회 가이드라인 및 관련 문헌 고찰을 통해 국내 실정에 맞는 위장관기질종양의 진단과 치료지침을 만들게 되었다. 이러한 치료지침이 위장관기질종양을 진료하는 대한의사협회 회원들의 진료의 질을 높이고 나아가 환자분들의 효과적인 치료 효과를 달성하는 데 도움이 되기를 기원한다. 단, 모든 치료지침이 그러하듯, 이러한 지침은 지침으로서의 의미를 가지는 것이지, 실제 환자 개개인의 치료 결정에 있어서 가장 중요한 것은 직접 환자를 진료하는 의사의 의견이 가장 존중되어야 함을 강조하고 싶다.



위장관기질종양의 병리진단 (Pathologic Diagnosis of GIST)

1. 위장관기질종양의 정의

위장관기질종양은 Cajal 기질세포 혹은 그 전구세포로부터 기원하며, KIT 혹은 PDGFRA 돌연변이에 의해 유도되는 위장관의 간엽조직기원의(mesenchymal) 종양이다. 대부분의 경우(90~95%) c-kit 단백 양성이며 특징적인 방추형, 상피양 혹은 혼합형의 조직학적 소견을 갖는다. 위장관기질종양의 진단은 기본적으로 임상 및 조직학적 소견에 근거하나 면역조직화학적 염색을 통하여 확진된다(1) 위장관기질종양의 발생부위는 위(50~60%), 소장(20~30%), 대장(10%), 식도(5%), 위장관외(5%)의 순이다(2).

2. 위장관기질종양의 조직학적 소견

위장관기질종양은 조직학적으로 방추형, 상피양 및 혼합형의 세포로 구성되는데 방추형이 가장 흔하고(70%) 상피양이 약 20%, 혼합형이 약 10%에서 관찰된다(Figure 1). 이들 조직학적 유형은 위치에 따라 그 빈도가 다른데, 위에 위치한 위장관기질종양은 4가지의 방추형 유형인 sclerosing 유형, palisading-vacuolated 유형, hypercellular 유형, sarcomatous 유형과 4가지의 상피양 유형인 sclerosing epithelioid variant 유형, dyscohesive epithelioid 유형, hypercellular 유형, sarcomatous 유형 중 하나에 해당되는 것이 대부분이다(3). 소장의 위장관기질종양은 skeinoid fiber를 많이 가지며, 상피양 유형 혹은 혼합형인 경우 악성의 경과를 취할 가능성이 높다. 대장의 위장관기질종양은 방추형이 많으며, 그물막(omentum)에 생긴 위장관기질종양은 위의 조직학적 유형과 유사한 반면 창자간막(mesentery)에 생기는 위장관기질종양은 소장의 조직학적 소견과 유사하다.

3. 위장관기질종양의 면역조직화학적 염색

위장관기질종양의 진단에 가장 중요한 면역조직화학적 염색은 c-kit (CD117)이며, 그 외에 몇몇의 항체가 진단 및 감별진단에 도움을 준다. 병원의 사정에 따라 항체의 구입이 어려울 경우라도 최소한 c-kit (CD117) 염색은 실시하

여 진단에 이용하도록 하는 것을 권장하며, c-kit의 일차 항체는 paraffin 포매조직일 경우 polyclonal 항체를 사용하는 것을 권장한다. 그리고 염색을 판정할 때는 항상 양성(비만 세포 혹은 Cajal 기질세포) 및 음성 대조군(평활근세포 혹은 혈관내피세포)을 면밀히 살펴서 위양성 혹은 위음성이 없도록 조심하는 것이 꼭 필요하다(Figure 2). 그리고 c-kit은 위장관기질종양 외에 투명세포육종(clear cell sarcoma; 7/15), 악성 흑색종(melanoma; 9/25) 및 악성 섬유조직구종(Malignant fibrous histiocytoma; 1/20)에서도 양성일 수 있으므로 H&E 소견에 근거하여 c-kit 염색을 판독하는 것이 필요하다. 그 외에 CD34가 60~80%에서 양성인데 양성의 빈도는 위장관기질종양의 위치에 따라 다르다. 식도 및 대장에서의 양성의 빈도는 높으나 소장 및 위장관외기질종양에서는 그 빈도가 상대적으로 낮다. 소장에서는 약 50% 정도에서 양성인데 이 경우 대부분의 예에서 c-kit 염색이 양성이므로 진단에 어려움은 별로 없다. 그러나 대장의 위장관기질종양은 여러 다른 질환, 특히 염증성 가성종양(inflammatory fibroid polyp) 이나 염증성 근섬유종양(inflammatory myofibroblastic tumor) 등으로의 오진이 쉬운데, 이는 위장관기질종양이 대장에서는 드물게 생기고, c-kit 염색이 음성으로 염색되거나 일부에 염색되는(focal staining) 예들이 다른 장기에 비하여 상대적으로 많기 때문이다. 따라서 c-kit 음성인 경우도 위장관기질종양일 수 있으므로 적절할 감별진단을 통하여 위장관기질종양의 진단에 도달하도록 노력한다. 또한 CD34는 드물게 평활근종 및 신경초종(schwannoma)에서 양성일 수 있으므로 평활근종의 감별진단을 H&E 염색에서 하는 것이 필요하다. PKC-theta 염색은 위장관기질종양의 약 96%에서 양성인데 염색은 epitope retrieval 후 다른 면역조직화학적 염색법과 동일하게 염색하며 양성대조군으로는 근육층사이신경절기(intermyleteric plexus)의 신경절세포(ganglion cell)를, 음성 대조군으로는 평활근을 살펴본다 염색의 질을 관리한다. 염색이 잘 될 경우 위장관기질종양, 특히 위 및 위장관 외에 생긴 c-kit 음성 위장관기질종양의 진단에 매우 중요한 보조적 수단이다(4). Smooth muscle actin은 20~30%의 위장관기질종양에서 양성인데 특히 소장에서

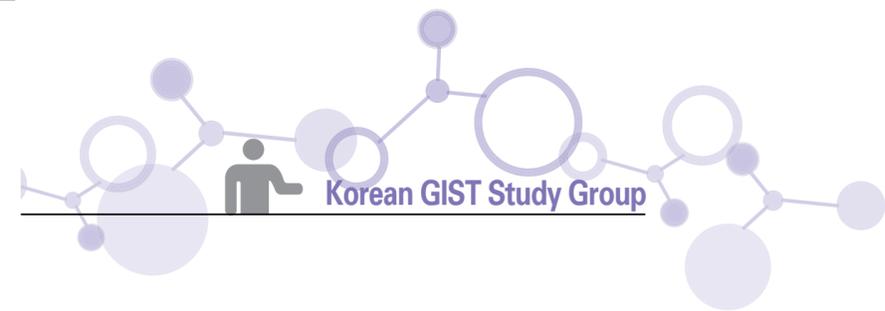


Table 1. Proposed approach for defining risk of aggressive behavior in GISTs

	Size	Mitotic Count
Very low risk	< 2 cm	≤ 5 / 50 HPF
Low risk	2 ~ 5 cm	≤ 5 / 50 HPF
Intermediate risk	< 5 cm	6 ~ 10 / 50 HPF
High risk	5 ~ 10 cm	≤ 5 / 50 HPF
	> 5 cm	> 5 / 50 HPF
	> 10 cm	Any mitotic rate
	Any size	> 10 / 50 HPF

Abbreviation: HPF, high-power field.

양성으로 염색되는 빈도가 높다. H-caldesmon은 85%의 위장관기질종양에서 양성이므로 이러한 소견은 c-kit 음성인 위장관기질종양을 진단하는 데에 도움을 받을 수 있다(5). 이 때 유념해야 할 것은 위장관에서 식도와 원위부 대장 및 직장에서는 평활근종이 더 흔하나 다른 장기에서는 20:1로 위장관기질종양이 훨씬 더 흔하게 발생한다는 점이다(6). S-100 단백질은 5~20%의 위장관기질종양에서 양성이다. 위의 면역조직화학적 염색 소견을 근거로 위장관기질종양 진단의 algorithm을 그리면 Figure 3과 같다.

4. 위장관외 위장관기질종양

위장관 뿐 아니라 드물게 위장관외(extragastrointestinal)에서도 위장관기질종양이 발견되는데 이 경우 조직학적 소견 및 면역조직화학적 염색의 소견이 위장관기질종양과 다르므로 진단에 더 큰 어려움이 있을 수 있으므로 주의할 기울이도록 한다.

5. c-kit 음성 위장관기질종양

위장관기질종양의 5~10%에서는 c-kit 음성이다. 이들 c-kit 음성 위장관기질종양은 위와 대장, 그 외 그물막과 창자간막의 위장관기질종양에서 흔한데 이런 경우 c-kit 대신으로 CD34, PKC-theta 의 면역염색 및 유전자 돌연변이를 검사하여 진단에 도움을 받을 수 있다. CD34는 전체적인 위장관기질종양을 볼 때는 85%에서 양성이나 소장에서는 약 50%에서만 양성이고 위에서는 90% 정도에서 양성이다. 위에서 c-kit 음성인 위장관기질종양은 많은 경우에서 CD34가 양성이나, c-kit 과 CD34가 모두 음성인 경우가 드

Table 2. Risk stratification of primary GISTs*

Tumor features		Risk of tumor progression	
Mitotic index	Size (cm)	Stomach	Small bowel
< 5 / 50 HPF	≤ 2	Very low	Very low
	> 2 and ≤ 5	Very low	Low
≥ 5 / 50 HPF	> 5 and ≤ 10	Low	Moderate
	> 10	Moderate	High
	≤ 2	Very low	Moderate
> 2 and ≤ 5	> 2 and ≤ 5	Moderate	High
	> 5 and ≤ 10	High	High
	> 10	High	High

* GISTs arising at other anatomical sites should probably be stratified in a similar fashion as small bowel tumors

물게 있으므로 이런 경우 조직학적으로 상피양 세포형의 위장관기질종양이 의심되는 경우 PKC-theta 염색이나 KIT 및 PDGFRA 돌연변이에 대한 검사를 실시하여 위장관기질종양을 확진할 수 있다. 그리고 치료의 방향을 결정하기 위하여(imatinib의 용량) 고위험군의 위장관기질종양, 특히 소장에 생긴 위장관기질종양은 KIT 돌연변이를 검색하여 exon 9의 돌연변이를 발견하는 것이 진단에 권장될 수 있으나 비용 및 여러 측면에서 진단에 바로 적용하는 데에는 아직까지 어려움이 있다.

6. 병리학적 예후 인자

위장관기질종양의 예후를 예측하는 병리진단의 기준은 NIH consensus meeting의 결과를 따르는 것을 권장하며 그 기준은 Table 1과 같다(1). 그러나 최근 Fletcher 등은 Miettinen과 Lasota의 다수의 증례에 대한 연구를 기초로 NIH의 진단 양식을 접목시켜 장기별로 세분화하여 예후를 예측하는 guideline을 제시하였다(Table 2)(6).

7. 진단양식 제안

위장관기질종양의 제안된 진단 양식은 및 진단에 권고되는 면역조직화학적 염색은 다음과 같다.

Gastrointestinal stromal tumor of (very low, low, intermediate, high) risk of aggressive behavior, site (specified);



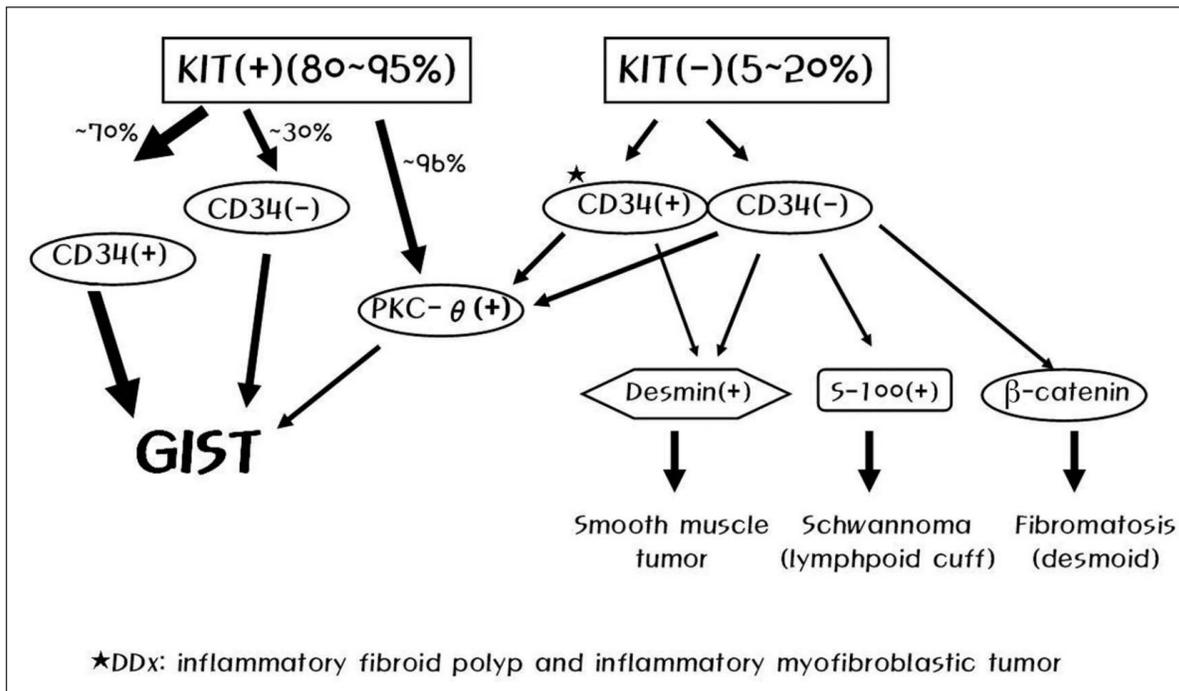


Figure 3. Algorithm to diagnose gastrointestinal stromal tumors based on immunohistochemistry.

- 1) tumor size: cm
- 2) mitosis: / 50 HPF
- 3) histologic type: spindle, epithelioid or mixed
- 4) necrosis: present or absent
- 5) cellularity: low, intermediate or high
- 6) invasion into mucosa: present or absent
- 7) resection margin involvement: absent or present

Immunohistochemical staining (Basic for diagnosis)

- 1) c-kit (CD117)
- 2) CD34
- 3) S-100 protein
- 4) Smooth muscle actin
- 5) Desmin
- 6) Optional) PKC- θ ; h-caldesmon; Ki-67

위장관기질종양의 외과적 치료 (Surgical Treatment of GIST)

1. 수술적 치료 원칙

절제 가능한 국소적인 위장관 기질 종양의 기본적인 치료는 수술이다.

2. 진단

진단은 대개 적절한 조직을 얻을 수 없어 내시경, 내시경 초음파, 위 투시 촬영, 복부 CT 등의 소견에 의하며 절제 후 병리 조직소견에 의하여 최종 확정된다. 수술 전에 조직검사를 시행하기도 하나 대개 판독에 어려움이 있을 수 있다(7~10). 전이에 대한 검사는 흉부 CT, 복부 골반 CT 및 필요에 따라서는 MRI를 시행하며 흉부 CT는 흉부 X-ray로 대체할 수 있다. 복부 골반 CT는 간전이를 잘 진단하기

위해 triphasic CT 또는 dynamic CT를 권한다. PET은 전이여부가 명백하지 않은 경우나 임상 시험으로 시행할 수 있다.

3. 생검

수술 전 진단을 위해 내시경 초음파를 이용하거나 경피적인 조직 생검에 대해서는 의견이 통일되어 있지 않다. 조직 진단의 중요한 사항은 생검 과정에서 종양세포를 퍼뜨려서는 안된다는 것이다. 따라서 다수의 전이가 없다면 종양 파종의 위험성 때문에 개복 상태에서 일부 절제 생검도 제안된다(10, 11). 절제 수술시 진단을 모를 경우에는, 선암이나 림프종 등과는 수술 방법에 차이가 있으므로 종양 절제 후 반드시 동결 조직검사를 시행하여야 한다.

4. 수술의 적응

현재 모든 위장관기질종양은 악성 가능성이 있는 것으로 간주하므로 위장관기질종양이 의심될 때에는 크기가 작아도 절제할 필요가 있다(10, 12). 2cm 이상 또는 크기가 증가하는 종양은 절제를 적극 권장하여야 한다(10). 2cm 미만의 작은 종양의 경우에는 기질종양의 경우라도 악성도가 높을 가능성은 적어 관찰할 수도 있으나 2cm 미만이라도 악성의 경우가 전혀 없는 것은 아니므로 환자에게 그 가능성을 설명하여 선택하도록 한다(Table 1).



5. 절제연

수술적 치료의 목표는 종양 세포가 없는 절제연을 확보하며 종양을 파열시키지 않고 절제하는 것이다. 만약 주위 장기에 침윤시 일괄절제를 시행하는 것이다(10~12). 따라서 크기가 적더라도 적출술(shell-out procedure, enucleation)은 기질종양이 의심될 때에는 시행해서는 안된다. 수술은 종양의 크기와 위치에 따라 절제연에 종양세포가 남지 않도록 충분한 절제범위가 되도록 절제한다. 많은 경우 위는 췌기 절제술(wedge resection)과 소장은 부분 절제술(segmental resection)이 적절한 치료이다. 크기와 위치에 따라서는 위아전절제 또는 위전절제를 시행할 수도 있다. 그물막이나 창자 간 막의 위장관 기질종양은 육안적으로 완전한 일괄절제(en bloc resection)가 권장된다. 피막 파열이나 복강 내 파종을 피하기 위해 종양과 붙어 있는 인접 장기는 종양과 함께 일괄 절제 하여야 한다(11).

6. 복강경 수술

복강경 수술은 종양을 복강 내에서 파열시키지 않고 절제된 표본이 복강 내 파종(seeding)되지 않으면서 제거될 수 있어야 한다. 따라서 종양의 크기가 2cm 이하를 적응으로 제시하기도 하지만 최근 여러 보고가 5cm 이하의 종양에서 시행하였을 때 안전한 것으로 보고되고 있다(13~15). 또한 큰 종양을 복강 내에서 파쇄하여 꺼내는 것은 종양세포의 오염을 유발할 수 있으므로 권장되지 않는다. 복강경수술시에는 수술중 위내시경, 복강경초음파 등의 도움을 받을 수 있다.

7. 림프절 절제

위선암과 달리 국소 지역 림프절에 아주 드물게 전이되므로 림프절 절제는 림프절이 커져 있는 경우와 같이 전이가 의심되는 경우에만 시행 한다(10, 11, 16).

8. 수술후 추적 관찰

- 고위험과 중등도 위험군(크기 5cm 이상이나 분열지수가 5/50 고배율 이상); 술후 3년간은 3내지 4개월마다 CT를 시행하고 그 후 5년까지는 6개월마다 5년 이후에 일년에 한번 시행하는 것을 권장한다(10, 11).

- 저위험이나 초저위험군(크기 5cm 이하이고 분열지수가 5/50 고배율 이하); 5년간 매 6개월마다 CT를 시행하는 것을 권장한다. 일년에 한번은 초음파 검사로 대체할 수 있다(10, 11).

PET 검사의 역할은 아직 임상연구중이다. 대부분의 재발은 수술 후 2년 내에 발생하며 간 전이를 자주 동반하는 국소 재발로 나타난다. 다른 재발 양상은 복강 내 재발이다(16). 우리나라에서 위암의 발병률이 높은 것을 고려하여 1년에 한번 위내시경검사를 추가로 권장한다.

9. Imatinib으로 조절되고 있는 전이성 위장관기질종양의 잔류병소의 수술적 절제

수술적 치료만으로 전이성 위장관기질종양을 완치할 수는 없다. Imatinib에 부분 반응이나 안정 반응을 보이는 경우 수술을 통해 육안적 병소를 모두 제거할 수 있다면 수술적 절제를 고려할 수 있다(17). 이러한 수술적 절제는 imatinib에 충분한 반응을 본 후(통상 치료 후 약 4~12개월) 고려하는 것이 적절하다. 이러한 잔류병소의 수술적 절제를 고려한다면 반드시 위장관기질종양의 내외과적 치료에 숙련된 전문가로 이루어진 다학제 팀에 의해 시행되어야 한다. 간전이 또는 일부 복막전이의 경우에는 수술적 절제 대신 고주파열치료(RFA) 또는 색전술과 같은 국소치료를 고려할 수도 있다. 이러한 잔류병소 절제를 고려할 경우 imatinib의 치료 중단은 최소화되어야 하며 수술 후 imatinib 치료를 지속하여야 한다(10).

위장관기질종양의 내과적 치료 (Medical Treatment of GIST)

1. 수술 후 보조치료 (Adjuvant Treatment)

육안적 완전절제 후 imatinib 보조 치료는 술후 잔존할 수 있는 미세 질환을 조기에 박멸함으로써 완치 가능성을 높이고자 함이며, 전이성 또는 재발성 환자에서 imatinib의 높은 효과를 생각할 때 수술 후 보조치료로서의 역할도 충분한 가능성을 갖고 있다. 그러나, 동시에 imatinib의 높은 효과



에도 불구하고 전이성 또는 재발성 환자의 거의 대부분은 결국 imatinib에 대한 내성이 발생하여 치료에 실패하게 된다. 따라서 수술 후 imatinib 보조치료로 재발을 지연시킬 수는 있지만 재발을 막지는 못하고, 이론적으로 imatinib에 내성을 가진 종양주(clone) 발생을 조장하여 재발시 imatinib의 효과를 감소시킬 가능성도 있다.

최근 육안적 완전절제 후 재발 위험이 높은(종양의 직경 3cm 이상) 환자를 대상으로 imatinib을 1년간 투여한 경우 위약에 비해 무재발-생존기간을 의미있게 감소시켰다고 보고한 연구 결과가 초록으로 발표되었지만(18), 중앙 추적 기간이 1년으로 비교적 짧고, imatinib을 투여한 군에서 재발시 imatinib의 효과가 상쇄될 수 있다는 점과 이로 인해 전체 생존을 향상으로 해석될 수는 없는 점 등으로 인해 현 시점에서 근치적 수술을 받은 환자들에게 보조요법으로 imatinib을 표준요법으로 권할 수는 없으며, 임상연구에 국한해서 시행하는 것이 적절하다. 현재 국내에서는 현미경적으로 완전절제된 위장관기질종양 환자로서 종양의 크기 및 체세포분열지수를 근거로 한 미국보건원(NIH)의 기준(1)에 의거하여 고위험군 환자로서(종양의 크기 5cm 이상이고 체세포분열지수 5/50HPF 이하, 또는 종양크기 10cm 이상이거나 체세포분열지수 10/50HPF 이상) KIT exon 11 돌연변이를 가진 경우(19) 수술 후 보조요법으로 2년간 imatinib을 투여하는 2상 임상연구가 환자 등록을 마친 상태로 연구가 진행중이며 서구에서는 재발 가능성이 높은 환자를 대상으로 하는 3상연구가 진행중이다.

2. 수술 전 선행 치료 (Neoadjuvant Treatment)

처음 진단시 수술적 치료가 가능한 경우, 특히 선행치료를 시행하여 종양을 위축시킴으로써 수술의 결과를 향상시킬만한 임상적으로 유의한 근거가 없을 경우에는 임상시험이 아닌 한 imatinib 선행치료를 시행할 이유가 없다(10). 하지만 직장이나 식도 및 십이지장에 발생한 위장관기질종양의 경우에는 기능보존을 목적으로, 또는 위장에 발생한 위장관기질종양으로 췌장 및 십이지장 등에 심한 국소적 침윤을 동반한 경우 완전 절제를 목적으로 수술 전 imatinib 선행 치료를 고려할 수 있다(20~22). 이러한 선행치료를

고려할 경우에는 CT 및 PET 검사를 포함하여 세심하게 치료 전, 치료중 종양의 진행 및 반응 정도를 판단하여야 하며 다학제 전문가로 이루어진 숙련된 치료 팀에 의해 시행되어야 한다. 수술 전 imatinib 선행 치료의 기간은 치료에 대한 반응에 따라 달라질 수 있으나 충분한 종양의 위축이 일어난 후(흔히 4~6개월 뒤) 시행되어야 한다(10). 선행치료로서 방사선 치료의 효과는 보고된 바 없다.

3. 진행성 위장관기질종양(Advanced Disease)

(1) Imatinib 투여 시점

진행성 위장관기질종양이 진단되면 증상의 유무와 상관없이 즉시 imatinib을 투여한다. 간전이 또는 복막의 국소 전이를 동반한 환자에서 육안적 및 조직학적으로 완전절제가 시행된 경우에도 완치를 획득하기 어려우므로 imatinib을 투여하는 것이 적절하다(16, 23). 이러한 경우에는 수술 후 보조치료로서의 의미를 적용하지는 않는다.

(2) 적절한 imatinib의 용량

적절한 1차 치료의 용량은 일일 400mg이다. 1일 400 mg과 800mg을 비교한 대규모 3상 연구에서 800mg을 사용하더라도 부작용 발생만 증가시킬 뿐 생존율의 증가를 달성할 수 없었다(24, 25). 하지만 하위 집단 분석에서 KIT exon 9 돌연변이를 동반한 경우 일일 800mg을 투여한 경우 400mg에 비해 통계적으로 유의한 무진행-생존율의 향상이 관찰되어 이러한 환자군에서는 고용량 imatinib 치료를 고려할 수 있다(26). imatinib 부작용으로 인해 용량을 감소할 경우 일일 용량 300mg보다 낮은 용량의 사용은 권장하지 않는다.

(3) Imatinib의 투여기간

Imatinib은 병이 진행하거나, 감내할 수 없는 부작용이 발생하거나 또는 환자가 치료를 거부하지 않는 한 지속적으로 투여되어야 한다. Imatinib 투여 후 종양의 반응을 획득한 상태에서 imatinib의 투여를 중단하면 대부분의 경우 병이 진행된다. 비록 imatinib을 중단한 기간중에 병이 진행한 경우 imatinib을 재투여 하면 상당수의 환자에서 재반응을 가져오지만 임상시험 또는 임상적으로 타당한 이유가 없는 한 imatinib을 중단해서는 안된다(27, 28).



(4) 종양 평가를 위한 표준 검사

컴퓨터단층촬영(CT)은 현재 사용할 수 있는 가장 유용한 표준 반응 판정 수단이다. 조영 증강 후 동맥기, 정맥기를 따로 촬영하는 dynamic 또는 triphasic CT를 권장한다(29). 자기공명영상(MRI)도 필요에 따라 사용할 수 있으며 특히 간전이를 발견하는 데 유용하다. FDG PET는 조기 종양 반응을 알 수 있는 민감도가 높은 검사이지만 그에 따르는 비용 및 검사 접근성을 고려할 때 기본 검사로 적용하기에는 무리가 있다(30~32). 반응 판정의 주기는 임상적 상황에 따라 다르게 적용할 수 있으며 초기 반응 여부가 확인된 이후에는 일반적으로 3~4개월 간격을 두고 종양반응을 판정한다.

(5) 반응판정기준

Imatinib 치료에 대한 반응 판정시, 종양내 출혈, 점액양 변성(myxoid degeneration) 등으로 인해 치료효과가 있음에도 불구하고 치료 초기 종양의 크기가 더욱 증가할 수 있으므로 종양의 크기만을 기준으로 치료 반응을 판정하거나 그에 따라 치료 지속 여부를 결정하는 것은 지양되어야 한다(29, 33, 34). 위장관기질종양은 과혈관성 종양으로 imatinib 치료 후 혈관성이 저하되고 유리질 변성(hyaline degeneration)을 일으켜 저음영의 소견을 보이며 일부에서는 낭성변화를 초래하므로 종양의 크기만을 반응 판정기준으로 삼는 RECIST나 WHO 기준을 엄격하게 적용할 경우 주의가 필요하며 새로운 판정기준의 개발이 필요하다. 특히 간전이의 경우, 간문맥-정맥기 CT만을 이용하여 반응 판정을 할 때 imatinib 투여 후 작은 저음영의 새로운 병변이 보이는 경우가 있으며 이는 치료 전 이미 존재하나 간실질과 동일한 음영을 가진 기존 종양이 괴사되면서 윤곽이 뚜렷해지는 소견일 가능성이 높으며, 이의 감별이 필요하다(29, 33). 환자 증상의 호전 유무, CT 음영의 감소 정도 (Housefield Units, HU), PET max SUV 감소 정도 등을 종양의 반응 판정에 사용할 수 있다(29, 33, 34).

(6) 재발과 진행

재발 및 진행은 수술 부위에 새로운 병변의 출현, 새로운 전이의 발생, 기존 병변의 크기 증가 등으로 나타난다. 일부에서 기존에 반응하던 종양의 저밀도 내부에 새로운 종양내 결절(intratatumoral nodule) 또는 고형 조직의 증가 형태로

나타날 수 있다. 이러한 진행의 양상은 RECIST나 WHO 등을 근거로 반응판정을 할 수 없으므로 각 병변의 내부 및 벽면을 주의깊게 살펴야 한다(29, 35).

(7) Imatinib 치료중 진행한 경우의 치료

1차 내성(primary resistance)과 2차 내성(secondary resistance)으로 분류한다. 1차 내성은 imatinib 치료 시작 후 6개월 내 진행을 의미하며 대부분의 경우 다발성으로 진행한다(10). 2차 내성은 치료시작 6개월 이후 진행한 경우로 정의하며 일반적으로 두 형태의 진행을 보인다(10, 29).

1) 국소 진행(Focal Progression)

다발성 병변 중 하나 또는 일부에서만 종양 내 결절을 보이거나 병변의 크기가 커지면서 PET 검사상 FDG uptake가 증가되는 경우이며 나머지 병변들은 비교적 잘 조절될 때를 일컫는다. 이러한 국소진행의 치료에 있어서 다학제간의 접근 방법이 필요하다. 충분한 토의의 거쳐 간 또는 국소복막전이의 절제, 고주파열치료, 색전술 등과 같은 국소치료, imatinib 용량 증가 또는 sunitinib 등 2차 약제를 이용한 전신치료를 고려할 수 있다. 이러한 부분 내성을 보이는 경우 국소치료의 효과에 대한 전향적 연구보고는 없으며 일부 후향적 연구에서 그 효용성이 주장되고 있다(17, 36, 37).

2) 다발성 진행

(General Progression, Multifocal Resistance)

다발성 병변의 대부분이 동시에 진행되는 경우를 일컫는다. 이러한 경우 국소치료의 효용성은 극히 제한적이다(17). Imatinib의 용량을 증량하여 투여하든지 sunitinib과 같은 2차 약제의 투여를 고려할 수 있다.

3) 병의 진행시 imatinib의 용량 증가

경구로 하루 400mg의 imatinib을 복용하던 중 병이 진행할 경우 하루 800mg으로 증량하면 약 34~40%의 환자에서 부분 반응 또는 일정기간 종양을 조절할 수 있는 것으로 알려져 있다(24, 38). 하루 800mg으로 증량하더라도 전신쇠약감과 빈혈을 제외하고 imatinib 관련 부작용은 더 증가하지 않는다고 알려져 있으나 감내할 수 없는 부작용이 발생할 경우 하루 600mg으로 감량할 수 있다(38). 증량 후의 무진행 생존기간의 중앙값은 약 3개월이며 12개월 무진행 생존율은 18~30%이다.



4) 병의 진행시 sunitinib의 사용

Imatinib에 내성을 보인 경우 sunitinib을 사용할 수 있다. 3상 연구에 의하면 sunitinib을 사용할 경우 반응률 7%를 포함하여 65%의 환자에서 질병이 조절되며 무진행 생존율의 중앙값은 5.6개월이었다(39). 이러한 반응률 및 무진행 생존기간은 이전 imatinib의 일일 사용용량과는 무관하였다.

5) 병의 진행시 기존 세포독성항암화학요법의 사용

기존 세포 독성항암화학요법 중 위장관기질종양에 효과적이라고 알려진 보고가 전무한 바, 이러한 사용은 임상시험을 제외하고는 사용하는 것을 권하지 않는다(10).

6) 고용량 imatinib 또는 sunitinib 사용중 병의 진행시 imatinib 또는 sunitinib의 지속 사용

고용량의 imatinib 및 sunitinib에 내성을 보이는 경우에도 환자의 종양 중 적어도 일부는 imatinib 또는 sunitinib에 반응을 하기 때문에 이러한 민감한 병변의 진행을 억제하기 위하여 imatinib 및 sunitinib을 지속적으로 사용할 수 있다. 이러한 경우 일일 imatinib의 용량은 400mg이 적절하다.

Acknowledgments

대한위장관기질종양연구회

(Korean Gastrointestinal Stromal Tumor Study Group)

The participating members of Korean Gastrointestinal Stromal Tumor Study Group are listed below.

강 윤 구(울산의대 종양내과)

강 원 기(성균관대의대 혈액종양내과)

강 혜 윤(포천중문의대 병리과)

김 경 미(성균관대의대 병리과)

김 동 의(전남의대 외과)

김 민 찬(동아의대 외과)

김 우 호(서울의대 병리과)

박 창 수(전남의대 병리과)

손 태 성(성균관대의대 외과)

신 동 복(가천의대 혈액종양내과)

안 중 배(연세의대 혈액종양내과)

양 한 광(서울의대 외과)

육 정 환(울산의대 외과)

이 경 희(영남의대 혈액종양내과)

이 재 련(울산의대 종양내과)

정 익 주(전남의대 혈액종양내과)

참고문헌

1. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465.
2. Kim KM, Kang DW, Moon WS, Park JB, Park CK, Sohn JH, Jeong JS, Cho MY, Jin SY, Choi JS, Kang DY. Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: It's incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 977-984.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466-1478.
4. Kim KM, Kang DW, Moon WS, Park JB, Park CK, Sohn JH, Jeong JS, Cho MY, Jin SY, Choi JS, Kang DY. PKC- θ expression in gastrointestinal stromal tumor. *Mod Pathol* 2006; 19: 1480-1486.
5. Miettinen MM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Lasota J. Calponin and h-caldesmon in soft tissue tumors: Consistent h-caldesmon immunoreactivity in gastrointestinal stromal tumors indicates traits of smooth muscle differentiation. *Mod Pathol* 1999; 12: 756-762.
6. Hornick JL, Fletcher CD. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2007; 38: 679-687.
7. Townsend. CM, ed. Sabiston textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice, 17th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2004.
8. Brunickardi FC, ed. Schwartz's principles of surgery, 8th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2005.
9. Trent JC, Benjamin RS. New developments in gastrointestinal stromal tumor. *Curr Opin Oncol* 2006;18:386-395.
10. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PCW, Joensuu H, Le Cesne A, Mac Clure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors: Report of the GIST consensus conference of 20-21 March 2004, under the



- auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16: 566-578.
11. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: The gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006; 244: 176-184.
 12. Iwahashi M, Takifuji K, Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Nakatani Y, Ueda K, Ishida K, Naka T, Ono K, Yamaue H. Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg* 2006; 30: 28-35.
 13. Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, Saikawa Y, Wada N, Ueda M, Kubota T, Mukai M, Kameyama K, Sugino Y, Kumai K, Kitajima M. Operative indications for relatively small (2~5cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery* 2006; 139: 484-492.
 14. Choi SM, Kim MC, Jung GJ, Kim HH, Kwon HC, Choi SR, Jang JS, Jeong JS. Laparoscopic wedge resection for gastric GIST; long-term follow-up results. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 444-447.
 15. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006; 243: 738-745; discussion 745-737.
 16. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58.
 17. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, Fletcher CD, Demetri GD, Bertagnolli MM. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325-2331.
 18. DeMatteo RP, Owzar K, Maki RG, Pisters PW, Blackstein M, Antonescu CR, Blanke C, Demetri G, Von Mehren M, Ballman K, and the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: abstr 10079.
 19. Kim TW, Lee H, Kang YK, Choe MS, Ryu MH, Chang HM, Kim JS, Yook JH, Kim BS, Lee JS. Prognostic significance of c-KIT mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3076-3081.
 20. Bumming P, Andersson J, Meis-Kindblom JM, Klingenstierna H, Engstrom K, Stierner U, Wangberg B, Jansson S, Ahlman H, Kindblom LG, Nilsson B. Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: A centre-based study of 17 patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 460-464.
 21. Loughrey MB, Mitchell C, Mann GB, Michael M, Waring PM. Gastrointestinal stromal tumour treated with neoadjuvant imatinib. *J Clin Pathol* 2005; 58: 779-781.
 22. Oh JS, Lee J-L, Kim M-J, Ryu M-H, Chang HM, Kim T-W, Jansg SJ, Yook JH, Oh ST, Kim BS, Kang YK. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors of the stomach: Report of three cases. *Cancer Res Treat* 2006; 38: 178-183.
 23. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: Before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466-477.
 24. Rankin C, Von Mehren M, Blanke C, Benjamin R, Fletcher CDM, Bramwell V, Crowley J, Borden E, Demetri GD. Dose effect of imatinib (im) in patients (pts) with metastatic GIST - phase III sarcoma group study S0033. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 9005.
 25. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, Issels R, van Oosterom A, Hogendoorn PC, Van Glabbeke M, Bertulli R, Judson I. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: Randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-1134.
 26. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, Blay J-Y, Leyvraz S, Stul M, Casali PG, Zalcberg J, Verweij J, Van Glabbeke M, Hagemeijer A, Judson I. Kit mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093-1103.
 27. Lee J-L, Ryu M-H, Chang HM, Kim TW, Kang HJ, Sohn HJ, Lee JS, Kang Y-K. Clinical outcome in gastrointestinal stromal tumor patients who interrupted imatinib after achieving stable disease or better response. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 704-711.
 28. Blay J-Y, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, Adenis A, Viens P, Rios M, Bompas E, Cupissol D, Guillemet C, Kerbrat P, Fayette J, Chabaud S, Berthaud P, Perol D. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: The French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1107-1113.
 29. Ryu M-H, Lee J-L, Chang HM, Kim TW, Kang HJ, Sohn HJ, S. LJ, Kang Y-K. Patterns of progression in gastrointestinal stromal tumor treated with imatinib mesylate. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 17-24.
 30. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, Dimitrijevic S, Dupont P, Nuyts J, Martens M, van den Borne B, Cole P, Sciot R. ¹⁸F-FDG-positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (glivec®). *Eur J Cancer* 2003; 39: 2012-2020.
 31. Jager PL, Gietema JA, van der Graaf WT. Imatinib mesylate



- for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: Best monitored with FDG PET. Nucl Med Commun 2004; 25: 433-438.
32. Antoch G, Kanja J, Bauer S, Kuehl H, Renzing-Koehler K, Schuette J, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. J Nucl Med 2004; 45: 357-365.
 33. Linton KM, Taylor MB, Radford JA. Response evaluation in gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: Misdiagnosis of disease progression on CT due to cystic change in liver metastases. Br J Radiol 2006; 79: e40-44.
 34. Choi H, Charnsangavej C, Faria SdC, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, Macapinlac HA, Podoloff DA. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: A quantitative analysis correlated with FDG PET findings. Am J Roentgenol 2004; 183: 1619-1628.
 35. Desai J, Shankar S, Heinrich MC, Fletcher JA, Fletcher CDM, Tuncali K, Silverman SG, Van den Abbeele AD, VanSonnenberg E, Demetri GD. Clonal evolution of resistance to imatinib (im) in patients (pts) with gastrointestinal stromal tumor (GIST): Molecular and radiologic evaluation of new lesions. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2004; 23: 197(abstr 3010).
 36. Bauer S, Hart J, de Wit M, Lang H, Grabellus F, Antoch G, Niebel W, Erhard J, Ebeling P, Zeth M, Taeger G, Seeber S, Flashove M, Schutte J. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. Int J Cancer 2005; 117: 316-325.
 37. Dileo P, Randhawa R, Vansonnenberg E, Shankar S, Desai J, Morgan JA, Tuncali K, Van Den Abbeele A, Silverman SG, Demetri GD. Safety and efficacy of percutaneous radiofrequency ablation (RFA) in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) with clonal evolution of lesions refractory to imatinib mesylate (im). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2004; 22: 9024.
 38. Zalberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, Schlemmer M, Van Glabbeke M, Brown M, Judson IR. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400mg. Eur J Cancer 2005; 41: 1751-1757.
 39. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM, Casali PG. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1329-1338.



Peer Reviewer Commentary

이 종 인 (원자력병원 외과)

본 논문은 최근의 분자생물학적 연구기법의 발달에 힘입어 그 발병기전이 밝혀지고, 따라서 치료법이 개발됨으로써 소위 표적치료제의 효시라고 볼 수 있는 imatinib과 함께 시중에 알려진 위장관 기질종양의 진단법과 치료법 그리고 치료 후의 환자 관리에 대하여 광범위한 문헌고찰과 다학제적치료법 연구모임의 토의를 통하여 국내 최초로 정리한 논문이다. 기본적으로 알려진 c-kit의 발현과 감별진단을 위한 특수염색법을 이용하여 감별진단의 알고리즘을 제시하고 있다. 그리고 치료의 근간인 수술법의 적응증과 범위와 함께 수술 전후 그리고 수술의 적응증이 아닌 경우에 쓸 수 있는 imatinib과 차세대약인 sunitinib의 적응증과 용량을 자세히 제시하고 있다. 위장관 기질종양의 기본적인 지식에서부터 최신의 경향까지 포함한 치료지침을 기재하고 있으므로, 본 논문은 암 전문의 뿐만 아니라 일반의사에게도 좋은 참고자료로 사용될 수 있겠다.