

ORIGINAL ARTICLE

## 수술로 절제한 위장관기질종양에서 Ki-67 발현의 예후적 중요성

정성연\*, 박원우\*, 김유선, 박영일, 김승협, 윤원재, 문정섭, 이병모<sup>1</sup>, 홍성우<sup>1</sup>, 강윤경<sup>2</sup>

인제대학교 의과대학 서울백병원 내과학교실<sup>1</sup>, 외과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>

### Prognostic Significance of Ki-67 Expression in Patients Undergoing Surgical Resection for Gastrointestinal Stromal Tumor

Seong Yeon Jeong\*, Won Wo Park\*, You Sun Kim, Young Il Park, Seung Hyup Kim, Won Jae Yoon, Jeong Seop Moon, Byung Mo Lee<sup>1</sup>, Seong Woo Hong<sup>1</sup> and Yun Kyung Kang<sup>2</sup>

Departments of Internal Medicine, Surgery<sup>1</sup>, and Pathology<sup>2</sup>, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Assessment of malignant potential in gastrointestinal stromal tumor (GIST) is still problematic. The maximum tumor diameter and the mitotic index are generally used as an index of malignancy of GISTs. The Ki-67 labeling index has recently been used as an index of cell growth. The aim of this study was to investigate the prognostic value of Ki-67 in GIST.

**Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of 32 patients with GIST who underwent surgical resection at Inje University Seoul Paik Hospital. We analyzed their Ki-67 expression, histologic finding, and prognosis.

**Results:** According to the tumor size and mitotic count, 4 patients were classified as very low risk, 9 patients as low risk, 14 patients as intermediate risk and 5 patients as high risk. The average Ki-67 index was  $5.56 \pm 4.48\%$ . The median follow-up duration was  $35.72 \pm 29.04$  months, and local/distant recurrences were observed in 6 (18.7%) patients. The overall cumulative disease free survival rates in patients with Ki-67 index  $\leq 5\%$  at 1 year, 2 years, and 5 years were 100%, 100%, and 86%, respectively. The overall cumulative disease free survival rates in patients with Ki-67 index  $> 5\%$  were at 1 year, 2 years, and 5 years were 82.1%, 70.3%, and 46.9%, respectively. There was significant relationship between elevated Ki-67 and disease free survival rate ( $p=0.007$ ).

**Conclusions:** Our study suggests that Ki-67 index  $> 5\%$  confers a higher risk of relapse in patients with GIST. Future work should focus on standardization of Ki-67 assessment and specification of its role in making treatment decisions. (Korean J Gastroenterol 2014;64:87-92)

**Key Words:** Gastrointestinal stromal tumors; Ki-67 antigen; Prognosis

## 서 론

위장관기질종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST)은 상피내 종양의 일종으로, 위장관에서 발생하는 종양의 0.1-3.0%를 차지하는 드문 질환이지만 위장관 내에서 발생하는 중간엽 종양 중 가장 흔한 것으로 알려져 있고 위장관 어느

부위에서나 발생이 가능하다.<sup>1-4</sup>

GIST는 근육층을 형성하고 있는 카잘세포에서 기원하며 진단을 위해서는 카잘세포에서 많이 발현되는 경세포막 수용체인 c-kit (CD117),<sup>5-7</sup> 원시 간엽세포의 표지자인 CD34가 면역조직화학적 염색에서 증명되어야 한다.<sup>8,9</sup> GIST의 가장 중요한 예후 인자는 종양의 크기, 유사분열(mitosis)의 수와 종

Received February 19, 2014. Revised June 19, 2014. Accepted June 19, 2014.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

\*These two authors equally contributed to this work as the co-first author.

교신저자: 김유선, 100-032, 서울시 중구 마른대로 9, 인제대학교 서울백병원 내과

Correspondence to: You Sun Kim, Department of Internal Medicine, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 9 Mareunnae-ro, Jung-gu, Seoul 100-032, Korea. Tel: +82-2-2270-0012, Fax: +82-2-2270-0257, E-mail: yousunk69@korea.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

양의 위치이다.<sup>10,11</sup> 하지만 종양의 크기가 매우 작고 세포분열의 수가 아주 적은 경우에도 드물게 재발을 하므로, 어디까지가 악성이고 어디까지가 양성인지 구분하는 것보다는 악성의 위험도가 낮다 혹은 높다 이렇게 표현하는 것이 더 타당하며, 위험도가 매우 낮은 경우에도 계속적인 추적관찰을 권하고 있다.<sup>3</sup> 최근 연구되고 있는 Ki-67은 세포 증식의 표지자로 사용되는 단백질로 세포 주기 중 G1, G2, S, M기에서 발현되며 GIST의 예후 인자로서의 가능성이 주목되고 있다. 이에 저자들은 수술 치료를 시행한 GIST 환자 중 Ki-67 면역조직화학염색을 시행한 32예의 Ki-67 지수와 유사분열 지수와의 관련성, GIST의 재발률 및 무병 생존율에 대하여 분석 검토하여 보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

2003년 11월부터 2012년 12월까지 인제대학교 서울백병원에서 수술 치료를 시행하여 점막하 종양을 모두 제거하였으며 전이의 증거가 없는 환자 중 병리학적 검사를 통해 GIST로 확진된 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 병리 소견에서 방추형 또는 상피양 등의 특징적인 세포 모양을 보이고 C-kit에 대한 면역조직화학염색에서 양성 반응을 보인 경우, 혹은 CD34에서 양성, smooth muscle actin 및 S-100 단백질에 음성을 보인 경우 GIST로 진단하였고, 이들 중 Ki-67 염색을 시행한 환자를 대상으로 하였다. Ki-67 지수가 5%를 초과한 군과 5% 이하인 군으로 나누었고(Fig. 1), 각각의 군에 속해 있는 환자들의 의무기록을 통하여 성별, 연령, 증상 등의 임상적 특징과, 종양의 크기, 위치 등의 조직학적 특징을 조사

하였다. 또한 환자의 무병생존기간을 관찰하였는데, 무병생존기간은 수술받은 날부터 최초 재발이 발견된 시점까지로 계산하였다. 단, 선행 항암화학요법 및 수술 후 보조화학요법으로 글리벡을 투여한 경우는 대상에서 제외하였다. 이 연구는 인제대학교 의과대학 서울백병원 연구윤리위원회의 승인을 받고 진행하였다(IIT-2013-374).

### 2. Ki-67 면역조직화학염색 분석

모든 GIST 검체는 한 명의 병리의사의 검토를 받았다. Ki-67 발현 정도는 다음과 같은 방법으로 검토하였다. 파라핀 블록을 4  $\mu$ m의 두께로 박절하고 건조시켜 파라핀 절편을 제작하고 Xylene으로 파라핀을 제거한 후 단계적으로 에탄올을 처리하고 증류수로 함수시켰다. 마이크로웨이브 오븐을 이용하여 끓는 구연산 완충용액(citrate buffer, 10 mM, pH 6.0)에 10분간 처리 후 찬물로 수세시키고 내인성 페록시다제 활동을 억제하기 위해 3% 과산화수소로 5분간 처리하였다. Ki-67에 대한 단클론 항체(NCL-L-Ki-67-MMI dilution 1 : 250; Novocastra, Newcastle Upon Tyne, UK)를 희석하여 실온에서 50분간 반응시킨 후 Tris buffered saline로 수세하였다. 이어서 이차항체는 biotin이 부착된 anti-mouse IgG (REAL envision/HRP, Rabbit/Mouse envision; Dako, Glostrup, Denmark)를 이용해 30분간 부착시킨 후 완충액으로 씻어냈다. 이후 diamino-benzidine으로 5분간 발색하고 hematoxyline으로 대조 염색하여 현미경으로 관찰하였다. Ki-67의 발현율은 1 mm<sup>2</sup> 슬라이드에서 GIST 세포 중 Ki-67 양성인 세포의 비율을 구하여 정하였다.

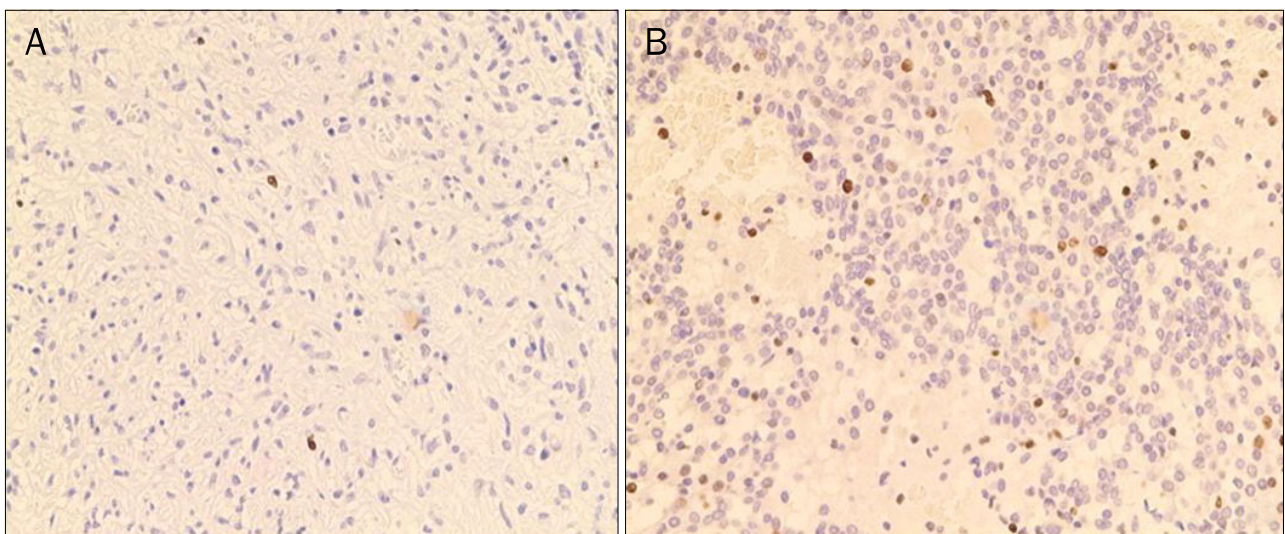


Fig. 1. Immunohistochemical staining for Ki-67 ( $\times 100$ ). (A) Ki-67 index  $\leq 5\%$ . (B) Ki-67 index  $> 5\%$ .

### 3. 통계 분석

Ki-67 지수가 5% 이하인 군과 5%를 초과한 군을 비교 분석하기 위해서 Fisher's exact test와 Mann-Whitney U-test를 사용했다. 상관 분석에서는 Spearman 계수를 이용하였고, 생존율과 관계된 지표는 Kaplan-Meier 방법을 사용하고 Log rank 검사로 비교 분석하였다. 각각의 방법은 유의수준을 0.05 미만으로 하였다. 모든 자료는 PASW Statistics for Windows version 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 통계 분석하였다.

## 결 과

### 1. 연령 및 성별

32예의 환자 중 남자가 19명, 여자가 13명이었고, 진단 당시 평균 연령은  $55.19 \pm 13.79$ 세(범위, 32-79세)였다. 연령별 분포는 30-39세가 6명, 40-49세가 4명, 50-59세가 9명, 60-69세가 8명, 70-79세가 5명이었다.

### 2. 증상

장관 내 출혈을 나타내는 경우가 7예(21.8%)의 환자에서 관찰되었으며, 복부 통증 및 복부 불편감을 호소하는 경우가 12예(37.5%), 복부 종괴를 호소하는 경우가 1예(3.1%)였다. 그리고, 12예(37.5%)는 내시경이나 복부 초음파, 복부 전산화 단층촬영 등으로 우연히 발견되었다.

### 3. 종양의 병리학적 특징

수술을 시행받았던 32예의 병리학적 특징을 살펴보면, 종양의 크기는 평균  $6.43 \pm 4.83$  cm였다. 50 고배율 시야당 유사분열 수는 평균  $10.61 \pm 15.66$ 개였다. GIST 발생 위치는 위에서 발생한 경우가 26예, 소장에서 발생한 경우 4예, 큰 그물막에서 발생한 경우 2예였다. 면역화학염색 결과를 보면, 전체 32예 중 24예(75.0%)에서 c-kit 양성반응을 보였으며, 23예(71.9%)에서 CD34 양성 반응을 보였다. 또한 12예(37.5%)에서 종양 내부에 괴사된 부분이 관찰되었고 13예(40.6%)에서 종양 내부에 출혈이 관찰되었다. 1예(3.1%)에서 림프관 전이가 관찰되었다. Ki-67 지수는 1-18%의 범위 내에 있었고, 평균 Ki-67 지수는  $5.56 \pm 4.48\%$ 였다.

### 4. Ki-67 지수에 따른 양 군 간의 비교

미국국립보건원(National Institutes of Health, NIH) 진단기준<sup>3</sup>으로 매우 낮은 위험도는 4예, 낮은 위험도 9예, 중간 위험도 14예, 그리고 높은 위험도는 5예였다. Ki-67 지수가 5% 이하인 군의 환자는 19예, 5%를 초과한 군의 환자는 13예였다. Ki-67 지수가 5% 이하인 군과 5%를 초과한 군 간의 나이, 몸무게, BMI 등은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 종양의 크기도 양 군 간의 차이가 없었다. 하지만 유사분열 지수는 Ki-67 지수가 5%를 초과한 군에서 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 총 32명의 환자 중 6명(18.8%)의 환자에서 재발이 확인되었다. Ki-67 지수가 5% 이하인 군에서 재발은 1명(5.3%)으로 Ki-67 지수가 5%를 초과한 군의 5명(38.5%)에 비해서 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p=0.029$ ; Table 1).

Ki-67 지수가 5% 이하인 군의 누적 무병 생존율은 12개월,

**Table 1.** Comparison of Clinical Characteristics and Recurrence Rate between Group 1 and 2

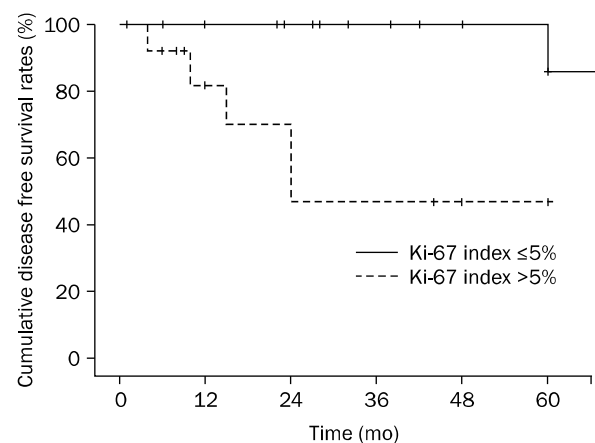
	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=13)	p-value
Age (yr)	$56.1 \pm 12.9$	$55.2 \pm 14.4$	0.970
Sex (male : female)	14 : 5	5 : 8	0.289
Weight (kg)	$63.4 \pm 10.6$	$60.7 \pm 10.2$	0.152
Height (m)	$1.64 \pm 0.07$	$1.64 \pm 0.08$	0.318
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$22.5 \pm 3.9$	$22.0 \pm 2.9$	0.443
Size (cm)	$6.00 \pm 4.9$	$7.07 \pm 4.8$	0.520
Mitotic index	$3.58 \pm 1.8$	$21.75 \pm 21.0$	$< 0.001^a$
Recurrence	1 (5.3)	5 (38.5)	0.029
NIH classification			0.051
Very low risk	3 (15.8)	1 (7.7)	
Low risk	8 (42.1)	1 (7.7)	
Intermediate risk	7 (36.8)	7 (53.8)	
High risk	1 (5.3)	4 (30.8)	

Values are expressed as mean $\pm$ SD, n, or n (%).

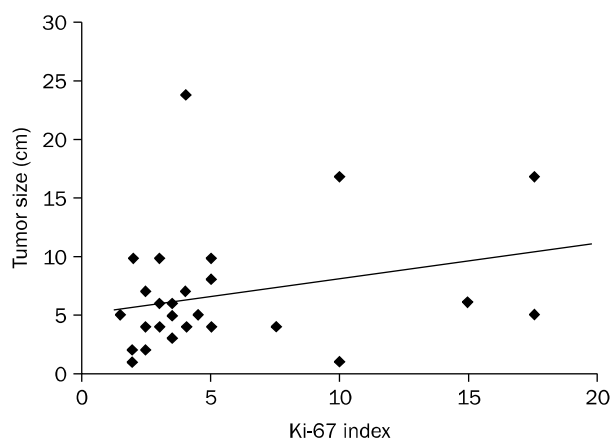
Group 1, Ki-67 index  $\leq 5\%$ ; Group 2, Ki-67 index  $> 5\%$ .

NIH, National Institutes of Health.

<sup>a</sup>Statistically significant.



**Fig. 2.** Kaplan-Meier curves show that Ki-67 index  $> 5\%$  confers a higher risk of relapse in patients with gastrointestinal stromal tumor ( $p=0.007$ ).



**Fig. 3.** Correlation between tumor size and Ki-67 index. Spearman's rank correlation coefficient  $r=0.174$  ( $p < 0.174$ ).

24개월, 60개월에 각각 100%, 100%, 86%였다. 반면 Ki-67 지수가 5%를 초과한 군의 누적 무병 생존율은 12개월, 24개월, 60개월에 각각 82.1%, 70.3%, 46.9%로 Ki-67 지수가 5% 이하인 군에 비하여 무병 생존율의 유의한 차이를 보였다( $p=0.007$ , Fig. 2).

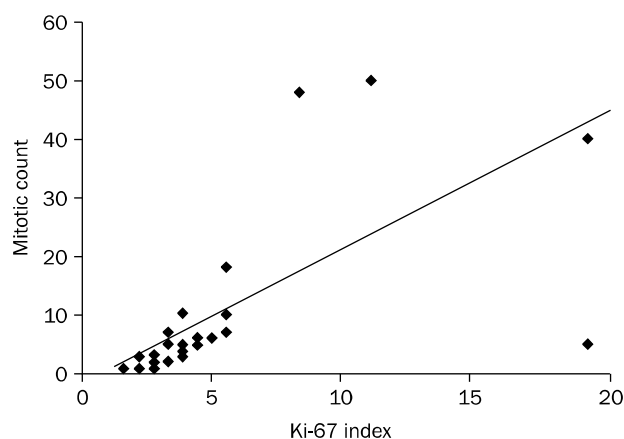
#### 5. GIST의 크기, 유사분열 지수와 Ki-67 지수의 연관성

GIST의 평균 크기는  $6.4 \pm 4.83$  cm였고 1 cm에서 24 cm의 범위 내에 있었다. GIST의 크기와 Ki-67 지수 간 Spearman 상관계수는 0.246으로 양의 상관관계를 보였지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.174$ , Fig. 3).

GIST의 평균 유사분열 지수는 평균  $10.61 \pm 15.66$ 이었고 1에서 59의 범위 내에 있었다. 유사분열 지수와 Ki-67 지수 간 Spearman 상관계수는 0.827로 강한 양의 상관관계를 보였다( $p < 0.001$ , Fig. 4). 나이, 유사분열 지수, 종양의 크기 간 선형 회귀분석에서도 Ki-67 지수는 유사분열 지수와 양의 상관관계를 보였다( $p < 0.001$ , Table 2).

## 고찰

GIST의 분명한 진단기준과 정확한 예후 평가는 유사분열의 수, 종양의 크기, 조직학적 형태, DNA 흐름세포 측정, c-kit 등의 여러 가지 면역조직화학적 인자들을 고려해봐야 한다.<sup>12-14</sup> 그러나 이런 인자들의 종합적인 분석에도 불구하고 GIST의 악성도를 정확히 판단할 수 있다는 결론은 맺지 못하고 있다.<sup>15</sup> 현재까지 GIST를 양성과 악성으로 분류할 수 있는 명확한 조직학적 기준은 없지만 전이나 재발을 일으킬 수 있는 위험도를 조직 진단과 함께 기술하고 있다. 최근까지 널리 이용되고 있던 분류법은 NIH GIST workshop에서 정한 것으로 GIST가 발생한 장소에 상관없이 종양의 크기와 종양세포



**Fig. 4.** Correlation between mitotic count and Ki-67 index. Spearman's rank correlation coefficient  $r=0.827$  ( $p < 0.001$ ).

**Table 2.** Multivariate Linear Regression of Variables Associated with Ki-67 Index

Variable	OR	95% CI	p-value
Size	0.968	-0.178-0.352	0.342
Mitotic index	4.096	-0.96-0.262	<0.001
Age	-0.441	-0.88-0.87	0.663

$F=8.652$ ,  $R^2=0.49$ , adjusted  $R^2=0.43$ , and  $p < 0.001$ .

의 유사분열 수를 기준으로 매우 낮은 위험도, 낮은 위험도, 중간 위험도, 그리고 높은 위험도의 네 군으로 나누고 있고,<sup>3</sup> 다수의 증례에 대한 연구를 기초로 NIH의 진단 양식을 접목 시키고 장기별로 세분화하여 예후를 예측하는 가이드라인도 제시되고 있다.<sup>16</sup>

Ki-67 항원은 증식 세포의 휴지기 세포를 제외한 모든 세포 주기에서 발현되는 특성을 가지고 있어 악성 신생물의 증식 정도를 측정하는 데 이용하고 있다. 악성 신생물의 증식 정도는 종양의 전이 능력, 재발 및 생존율과 밀접한 관련이 있을 수 있다. 이번 연구에선 Ki-67 지수가 5%를 초과하는 환자의 무병 생존율 및 재발률이 5% 이하인 환자에 비하여 불량한 것으로 나타났다. 이번 저자들의 연구는 총 155명의 GIST 환자를 대상으로 시행하여 Ki-67 지수는 재발 및 예후와 관련이 있다는 연구 결과와 유사하고,<sup>17</sup> 또한 Ki-67 지수가 재발률 및 악성도와 연관이 있다고 한 Belev 등<sup>18</sup>의 보고와도 비슷하다.

GIST 외에 여러 암종의 예후 평가에 있어서도 Ki-67이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. Ki-67 지수가 10-14% 이상인 유방암 환자의 경우 예후가 불량한 고위험군으로 분류될 수 있으며, 선형 화학요법의 치료 효과를 예측하는 도구로 사용할 수 있다.<sup>19</sup> 또한 전립선암 및 카르시노이드 종양에서도 환자의 예후가 Ki-67 지수와 관련이 있다는 보고가 있다.<sup>20,21</sup>

이번 연구에서는 Ki-67 지수와 유사분열 지수 간의 강한 양의 상관관계를 살펴볼 수 있었으며, 이는 다른 연구의 결과

와 유사하다.<sup>22</sup> 하지만 종양에 따라 Ki-67 지수와 유사분열 간의 관계가 다양한 것으로 알려져 있는데, 유방암과 비소세포 폐암의 경우 Ki-67 지수와 유사분열 간의 비교적 강한 양의 상관관계가 관찰되지만, 소세포폐암 및 분화가 좋지 않은 암종의 경우 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 따라서 GIST 뿐만 아니라 각각의 종양에서 유사분열 지수와 Ki-67 지수의 관계를 확인하고 이에 따라 Ki-67 지수와 예후 간의 관계에 대한 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Ando 등<sup>23</sup>이 시행한 연구에서는 EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA)을 통하여 진단된 GIST 23예 중 Ki-67 지수가 3% 이상인 환자 6예는 수술을 통하여 절제한 조직에서도 악성으로 평가되었으며 3% 이하였던 17예는 모두 양성이었다. 따라서 GIST 진단 및 평가를 위해 EUS-FNA를 시행할 경우 Ki-67 면역조직화학적 염색은 진단의 민감도와 특이도를 높일 수 있는 방법이라고 소개하고 있다.<sup>23</sup> 이와 유사한 연구로 Okubo 등<sup>24</sup>은 GIST 진단을 위해 EUS-FNA를 시행한 환자 중 Ki-67 지수가 5%를 초과하는 환자의 악성도가 높으며 진단의 정확도가 85.7%에 이른다고 보고하였다.<sup>24</sup> 또한 췌장에서 발생한 악성 신생물에 대한 EUS-FNA 시행 시 Ki-67 지수는 진단의 민감도를 증가시킬 수 있다는 보고도 있다.<sup>25</sup> 따라서 종양의 악성도 평가를 위해 시행한 EUS-FNA에서 세포학적 소견만으로 악성도를 평가하기 어려울 때 Ki-67 면역조직화학적 염색의 사용이 진단의 정확성을 높이는 데 도움이 될 수 있겠다.<sup>26</sup>

절제 가능한 국소적인 GIST의 기본적인 치료는 수술이다. 하지만 3 cm 이상의 GIST 환자에서 수술 후 글리벡의 사용은 무병 생존율을 증가시킨다는 보고가 있고<sup>27</sup> 고위험군 환자에 있어선 수술 후 보조화학요법으로 글리벡의 사용을 추천하고 있어,<sup>28,29</sup> 향후 GIST의 예후 인자 및 악성도 평가의 중요성은 더욱 커지고 있으며 Ki-67 지수의 활용도가 높아질 것으로 생각된다. 한편 Ki-67 이외에도 p53 발현 정도, telomerase 활성도, p16 종양억제유전자의 변화 등 점차 세포 면역조직화적인 예후 인자 및 악성도 판별에 관한 다양한 연구가 늘어나고 있다.<sup>30-32</sup>

이번 연구는 단일기관 연구였고 혼란변수를 제거하기 위하여 글리벡 투여 환자가 제외되어 대상 환자의 수가 적은 제한점이 있다. 또한 후향 연구로 데이터의 한계가 있어 GIST의 원발 부위에 따라 예후 평가를 하지 못하였으며 추적관찰 소실로 인하여 생존율에 대한 분석이 어려웠다. 향후 Ki-67 지수가 GIST의 예후 인자로서 의미가 있을지에 대한 대규모 전향 연구 및 글리벡 치료 반응의 예측 인자가 될 수 있느냐에 대한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목적:** 현재까지 위장관기질종양(GIST)을 양성과 악성으로 분류할 수 있는 명확한 조직학적 기준은 없지만, 전이나 재발을 일으킬 수 있는 위험도를 종양세포의 유사분열 수와 종양의 크기를 기준으로 나누고 있다. Ki-67은 세포 증식의 표지자로 사용되는 단백질로, GIST의 예후 인자로의 가능성이 주목되고 있다. 이에 저자들은 수술 치료를 시행한 GIST 환자 중 Ki-67 면역조직화학적 염색을 시행한 32예의 Ki-67 지수와 유사분열 지수와의 관련성, GIST의 재발률 및 무병 생존율에 대하여 분석 검토하여 보았다.

**대상 및 방법:** 인제대학교 서울백병원에서 수술 치료를 통하여 GIST를 제거한 32명의 환자를 대상으로 연구를 시행하였고 환자들의 의무기록을 통하여 성별, 연령, 증상 등의 임상적 특징과, 종양의 크기, 위치 등의 조직학적 특징 및 재발률에 대하여 조사하였다.

**결과:** NIH 진단기준으로 very low risk는 4예, low risk는 9예, intermediate risk는 14예, high risk는 5예였다. Ki-67 지수는 1-18%의 범위 내에 있었고, 평균은  $5.56 \pm 4.48\%$ 였다. 평균 추적관찰 기간은  $35.72 \pm 29.04$ 개월이었고 관찰 도중 6예(18.7%)에서 재발 혹은 전이가 발견되었다. Ki-67 지수가 5% 이하인 군의 누적 무병 생존율은 12개월, 24개월, 60개월에 각각 100%, 100%, 86%였다. 반면 Ki-67 지수가 5% 초과인 군의 누적 무병 생존율은 12개월, 24개월, 60개월에 각각 82.1%, 70.3%, 46.9%로 Ki-67 지수가 5% 이하인 환자에 비하여 무병 생존율에 유의한 차이를 보였다( $p=0.007$ )

**결론:** Ki-67 지수가 5% 초과할 경우 GIST 재발의 고위험성을 시사한다. 향후 Ki-67 지수의 표준화와 치료 방향의 결정에 미치는 Ki-67 지수의 역할에 대한 연구가 필요하다.

**색인단어:** 위장관기질종양, Ki-67 항원, 예후

## REFERENCES

- George S, Desai J. Management of gastrointestinal stromal tumors in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3:489-496.
- Efremidou EI, Liratzopoulos N, Papageorgiou MS, Romanidis K. Perforated GIST of the small intestine as a rare cause of acute abdomen: surgical treatment and adjuvant therapy. Case report. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:297-299.
- Lee SJ, Park JK, Seo HI, et al. A clinical analysis of gastrointestinal stromal tumors in small intestine: comparison of bleeding and non-bleeding group. *Intest Res* 2013;11:113-119.
- Kim SY, Kim JH, Park DS, et al. A case of perforated gastrointestinal stromal tumor in the jejunum as a rare cause of acute abdomen. *Intest Res* 2013;11:134-136.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastro-

- intestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
6. Ma Y, Longley BJ, Wang X, Blount JL, Langley K, Caughey GH. Clustering of activating mutations in c-KIT's juxtamembrane coding region in canine mast cell neoplasms. *J Invest Dermatol* 1999;112:165-170.
  7. Tian Q, Frierson HF Jr, Krystal GW, Moskaluk CA. Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors. *Am J Pathol* 1999;154:1643-1647.
  8. Natkunam Y, Rouse RV, Zhu S, Fisher C, van De Rijn M. Immunoblot analysis of CD34 expression in histologically diverse neoplasms. *Am J Pathol* 2000;156:21-27.
  9. van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol* 1994;25:766-771.
  10. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002;33:478-483.
  11. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-519.
  12. Rancho M, Kempson RL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum: a pathologic analysis of 100 cases. *Cancer* 1977;39:255-262.
  13. Amin MB, Ma CK, Linden MD, Kubus JJ, Zarbo RJ. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol* 1993;100:428-432.
  14. Cooper PN, Quirke P, Hardy GJ, Dixon MF. A flow cytometric, clinical, and histological study of stromal neoplasms of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1992;16:163-170.
  15. Park KJ, Kim MC. Clinical prognostic factors in malignant gastrointestinal stromal tumors. *Korean J Gastroenterol* 2002;40:307-312.
  16. Hornick JL, Fletcher CD. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2007;38:679-687.
  17. Liang YM, Li XH, Li WM, Lu YY. Prognostic significance of PTEN, Ki-67 and CD44s expression patterns in gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2012;18:1664-1671.
  18. Belev B, Brčić I, Prejac J, et al. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2013;19:523-527.
  19. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Arima N. Clinical significance of Ki-67 in neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer as a predictor for chemosensitivity and for prognosis. *Breast Cancer* 2010;17:269-275.
  20. Fisher G, Yang ZH, Kudahetti S, et al; Transatlantic Prostate Group. Prognostic value of Ki-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort. *Br J Cancer* 2013;108:271-277.
  21. Hong SM, Kim YS, Moon JS, et al. Prognostic significance of Ki-67 expression in rectal carcinoid tumors. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:82-87.
  22. Rudolph P, Peters J, Lorenz D, Schmidt D, Parwaresch R. Correlation between mitotic and Ki-67 labeling indices in paraffin-embedded carcinoma specimens. *Hum Pathol* 1998;29:1216-1222.
  23. Ando N, Goto H, Niwa Y, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:37-43.
  24. Okubo K, Yamao K, Nakamura T, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *J Gastroenterol* 2004;39:747-753.
  25. Jahng AW, Reicher S, Chung D, et al. Staining for p53 and Ki-67 increases the sensitivity of EUS-FNA to detect pancreatic malignancy. *World J Gastrointest Endosc* 2010;2:362-368.
  26. Moon JS. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in submucosal lesion. *Clin Endosc* 2012;45:117-123.
  27. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-1104.
  28. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al; NCCN Task Force. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)—update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(Suppl 2):S1-S29.
  29. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii49-vii55.
  30. Sakurai S, Fukayama M, Kaizaki Y, et al. Telomerase activity in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1998;83:2060-2066.
  31. Schneider-Stock R, Boltze C, Lasota J, et al. High prognostic value of p16INK4 alterations in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2003;21:1688-1697.
  32. Sohn BS, Jeon HM, Sung GY, et al. Value of elevated Ki67 index (> 10%) and p53 protein expression as prognostic factors in GISTs. *J Korean Surg Soc* 2004;66:98-102.