

Imatinib 치료 후 수술로 제거된 바터씨 췌대부의 악성 위장관간질종양 1예

경희대학교 의과대학 소화기내과학교실

박정은 · 동석호 · 조근형 · 장재영 · 김효종 · 김병호 · 장영운 · 장 린

Successful Resection of Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor of the Ampulla of Vater after Treatment with Imatinib

Jeung Eun Park, M.D., Seok-Ho Dong, M.D., Kun Hyung Cho, M.D., Jae Young Jang, M.D.,
Hyo-Jong Kim, M.D., Byung-Ho Kim, M.D., Young Woon Chang, M.D., and Rin Chang, M.D.

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea*

Gastrointestinal stromal tumor (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract arising from Cajal's cells, expressing CD 117. The standard treatment for primary GIST is complete surgical resection. Imatinib mesylate, a specific tyrosine kinase inhibitor, is effective against locally advanced and metastatic GIST. There are several reports of the effect of preoperative imatinib in patients with unresectable and locally advanced primary GIST. We report a case of unresectable primary GIST of the ampulla of Vater, which we were able to completely resect after treatment with a dosage of imatinib 400 mg daily for 5 months. Twelve months later, the patient was treated with imatinib and doing well with no evidence of recurrence. (**Korean J Gastroenterol 2010;56:39-44**)

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor; Ampulla of Vater; Imatinib; Surgery

서 론

위장관간질종양(gastrointestinal stromal tumors)은 모든 위장관 악성 종양의 1% 미만으로 매우 드물게 발생하나, 비상피성 종양 중 가장 흔하다.¹ 위장관간질종양은 식도에서 직장까지 모든 부위에서 발생할 수 있으며, 호발하는 부위는 위가 60-70%로 가장 흔하며, 소장 20-30%, 식도와 대장이 10%를 차지한다.² 위장관간질종양은 tyrosine kinase 수용체로 알려진 CD 117 (C-KIT)항원을 가진 Cajal의 간질세포(interstitial cell of Cajal)에서 기원하는 것으로 알려져 있으

며,³ 90-95%에서 CD 117에 양성을 보이며, 70-80%에서 CD 34에 양성을 보인다.^{4,6}

원발성 국소 위장관간질종양의 치료는 수술적 절제가 원칙이나, 전이가 되었거나 국소적으로 진행된 경우 tyrosine kinase 억제제인 imatinib으로 치료한다. 최근 수술이 불가능한 환자에서 수술 전후의 보조항암요법으로 imatinib 사용에 대해 활발히 연구되고 있다. 국내에는 수술 후 재발된 위장관간질종양을 종양감축술(cytoreductive surgery) 후 imatinib 유지요법 중인 두 증례가 보고되었다.⁷ 우리는 수술이 불가능한 원발성 바터씨 췌대부의 위장관간질종양을 imatinib 사

접수: 2009년 10월 7일, 승인: 2010년 3월 15일
연락처: 동석호, 130-702, 서울시 동대문구 회기동 1번지
경희대학교 의과대학 소화기내과학교실
Tel: (02) 958-8200, Fax: (02) 968-1848
E-mail: gidrdong@chol.com

Correspondence to: Seok-Ho Dong, M.D.
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyung Hee University, 1, Hoegidong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea
Tel: +82-2-958-8200, Fax: +82-2-968-1848
E-mail: gidrdong@chol.com

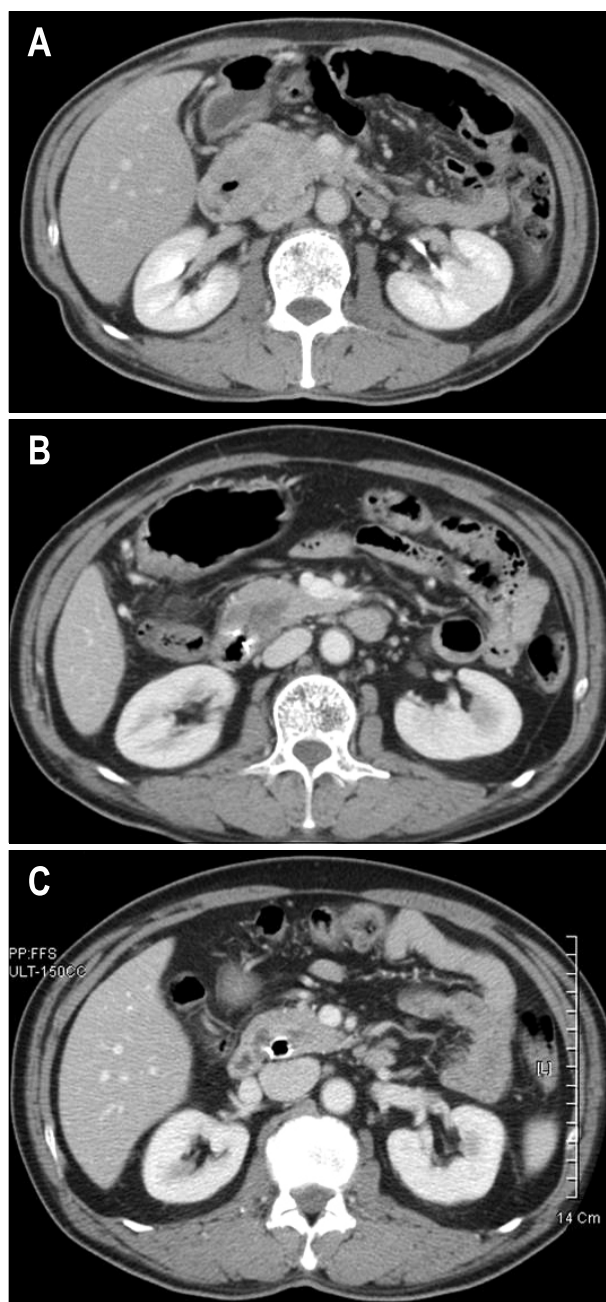


Fig. 1. Abdominal CT scan findings. (A) Enhanced CT scan showed a 7.6×5.3 cm sized mass in the duodenal second portion invading the pancreatic head and inferior vena cava. (B) Follow-up CT scan 3 months after treatment with imatinib showed a remarkable reduction in the size of the tumor, to 4.4×3.2 cm. (C) Five months after the treatment, CT scan revealed a slightly reduction in the tumor size, to 4×2.8 cm.

용 후 수술적으로 완전 절제한 증례를 국내 최초로 보고하는 바이다.

증 례

59세 남자 환자가 한달 전부터 발생한 황달을 주소로 내원하였다. 환자는 1개월 전부터 서서히 황달과 가려움증이 발생하였으며, 약 10 kg의 체중감소가 있었다. 과거력 및 가족력에서 특이사항은 없었고, 주 2회 소주 1병의 음주력이 있었으며, 흡연력은 없었다. 활력 징후는 정상범위였으며, 만성병색을 띄었으나 의식은 명료하였다. 복부 진찰에서 압통이나 반발통 등 특이 사항은 없었다. 말초혈액검사에서 백혈구 7,350/mm³ (중성구 75.3%), 혈색소 10.7 g/dL, 혈소판 324,000/mm³이었으며, 생화학검사에서 혈청 총단백 5.6 g/dL, 알부민 3.4 g/dL, AST 23 U/L, ALT 22 U/L, 총빌리루빈 21.67 mg/dL, 직접빌리루빈 16.63 mg/dL, ALP/GGT 340/81 IU/L로 측정되었다. CA 19-9 7.13 U/mL, CEA 2.14 ng/mL, AFP 1.05 ng/mL이었다. 복부 컴퓨터단층촬영에서 십이지장 제2부의 바터씨 팽대부에 약 7.6×5.3 cm 크기의 종양이 관찰되었고 췌장 두부 및 주위 림프절 침윤 소견과 하대정맥 침윤이 의심되었으며 췌담관의 확장이 관찰되었다 (Fig. 1A). 십이지장경검사에서 바터씨 팽대부에 거대한 종양과 중앙에 궤양이 관찰되었으며, 궤양이 없는 점막은 비교적 정상 점막소견을 보였다 (Fig. 2). 궤양 및 변연부에서 조직검사를 시행하였다. 조직검사에서 방추세포가 관찰되었으며 면역조직화학검사에서 CD 34 (+), CD 117 (+), actin (+), S-100 (−)으로 위장관간질종양에 해당하였다. 양전자 방출 단층촬영에서 십이지장 제2부에서 SUV 4로 악성 종양이 관찰되었고, 다른 전이 소견은 관찰되지 않았다. 십이지장 주위 조직을 침윤한 악성 위장관간질 종양으로 진단하였으며, 하대정맥 침윤이 의심되어 수술은 불가능하였다. 이에 imatinib 400 mg/day으로 치료를 시작하였고 종양에 의한 폐쇄성 황달을 호전시키기 위하여 내시경역행성췌담관 조영술을 이용하여 십이지장 유두부에 스텐트를 삽입하였다 (Fig. 3). Imatinib 사용 3개월 후 시행한 복부전산화단층촬영에서 종양의 크기는 7.6×5.3 cm에서 4.4×3.2 cm로 감소하였고, 총빌리루빈도 1.56 mg/dL으로 감소하였다 (Fig. 1B). 또한, 십이지장경 검사에서 이전에 관찰되었던 종양은 거의 소실되었으며, 십이지장 유두부에 삽입한 스텐트만 관찰되었다 (Fig. 4). 치료 5개월째 종양의 크기는 4×2.8 cm으로 더욱 감소하였고 하대정맥의 침윤 소견은 없는 것으로 판단되어, 수술적 완전 절제가 가능하다고 판단되었다 (Fig. 1C). 환자는 위유문보존 췌장십이지장 절제술을 시행받았고, 합병증은 없었다. 육안 병리 소견에서 3×1.8×2 cm 크기의 점막하 종양이 바터씨 팽대부에서 관찰되었고 이는 췌장 두부까지 침범하였다 (Fig. 5A). 조직검사에서 고유근층에 유리질의 간질조직과 함께 방추세포가 관찰되었고, 내부에 점액변성이 관찰되었다 (Fig. 5B). 변연부에서는 암세포가 관찰되지

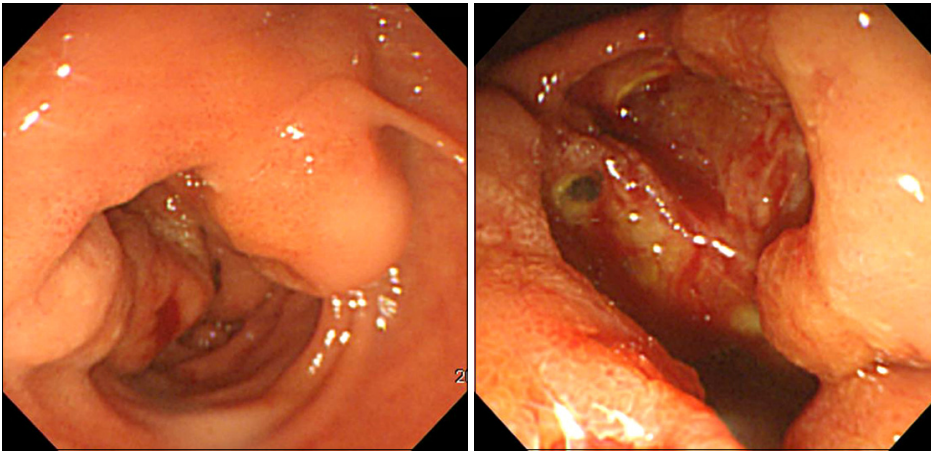


Fig. 2. Duodenoscopic finding showed that a huge mass with central ulceration at the ampulla of Vater.

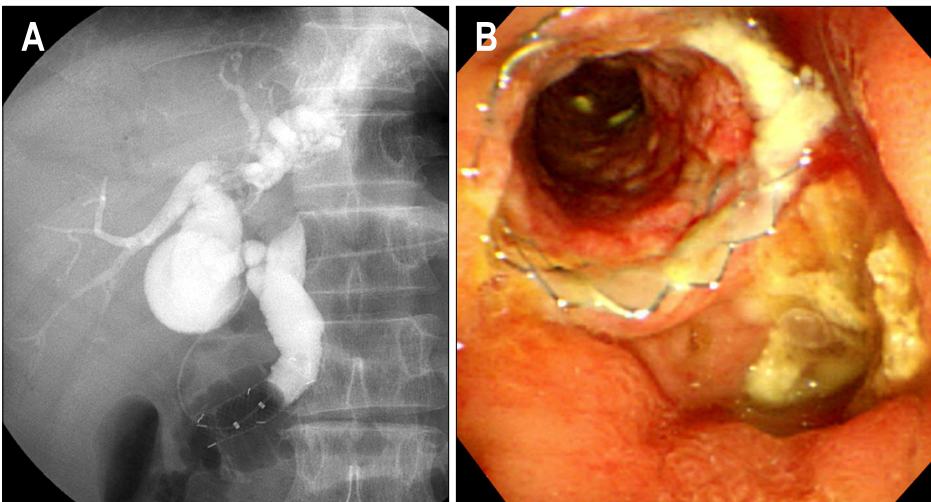


Fig. 3. Endoscopic retrograde cholangiographic findings. (A) Cholangiogram showed a metallic stent (10×4 cm), which was placed at the distal common bile duct. (B) The stent was seen at the ampulla with ulcerative mass on endoscopic view.

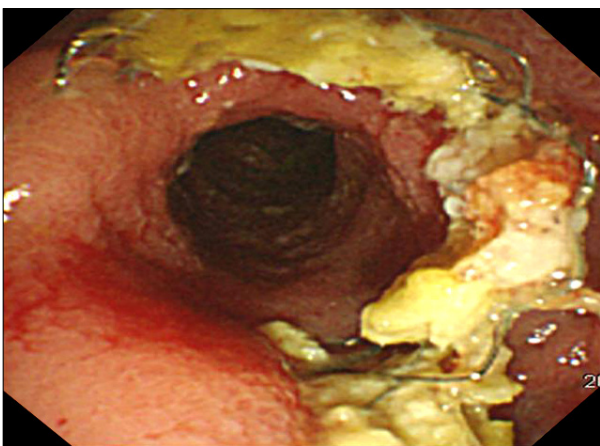


Fig. 4. Follow-up duodenoscopic finding 3 months after treatment with imatinib showed that the previously noted nodular mass around metal stent was almost disappeared and only small nodular lesion with granular surface was seen around the imbedded stent opening.

않았다. 면역조직화학검사서 CD 34 (+), CD 117 (+), actin (+), S-100 (-)으로 관찰되어 위장관간질종양에 합당하였으며, 유사분열수는 <5/10HPF로 관찰되었다(Fig. 5C, D). 수술 후 2주 후부터 imatinib 400 mg으로 유지요법을 시작하였고, 현재 12개월 동안 재발없이 추적 관찰 중이다.

고 찰

전체 위장관간질종양은 약 10-30%에서 악성으로 해부학적인 위치에 따라 악성도의 차이가 있는 것으로 알려져 있으며, 십이지장에 발생한 경우 약 50%에서 악성으로 나타난다.^{8,9} 모든 위장관간질종양은 악성의 가능성을 배제할 수 없어, 종양의 크기와 유사분열수 및 원발부위의 해부학적 위치에 따라 악성의 위험도가 결정된다. 일반적으로 위에 발생한 위장관간질종양에 비하여, 그 외 부위에 발생한 경우 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 2006년에 발표된 위장관간질종양의 악성도 판정의 기준을 살펴보면 위를 제

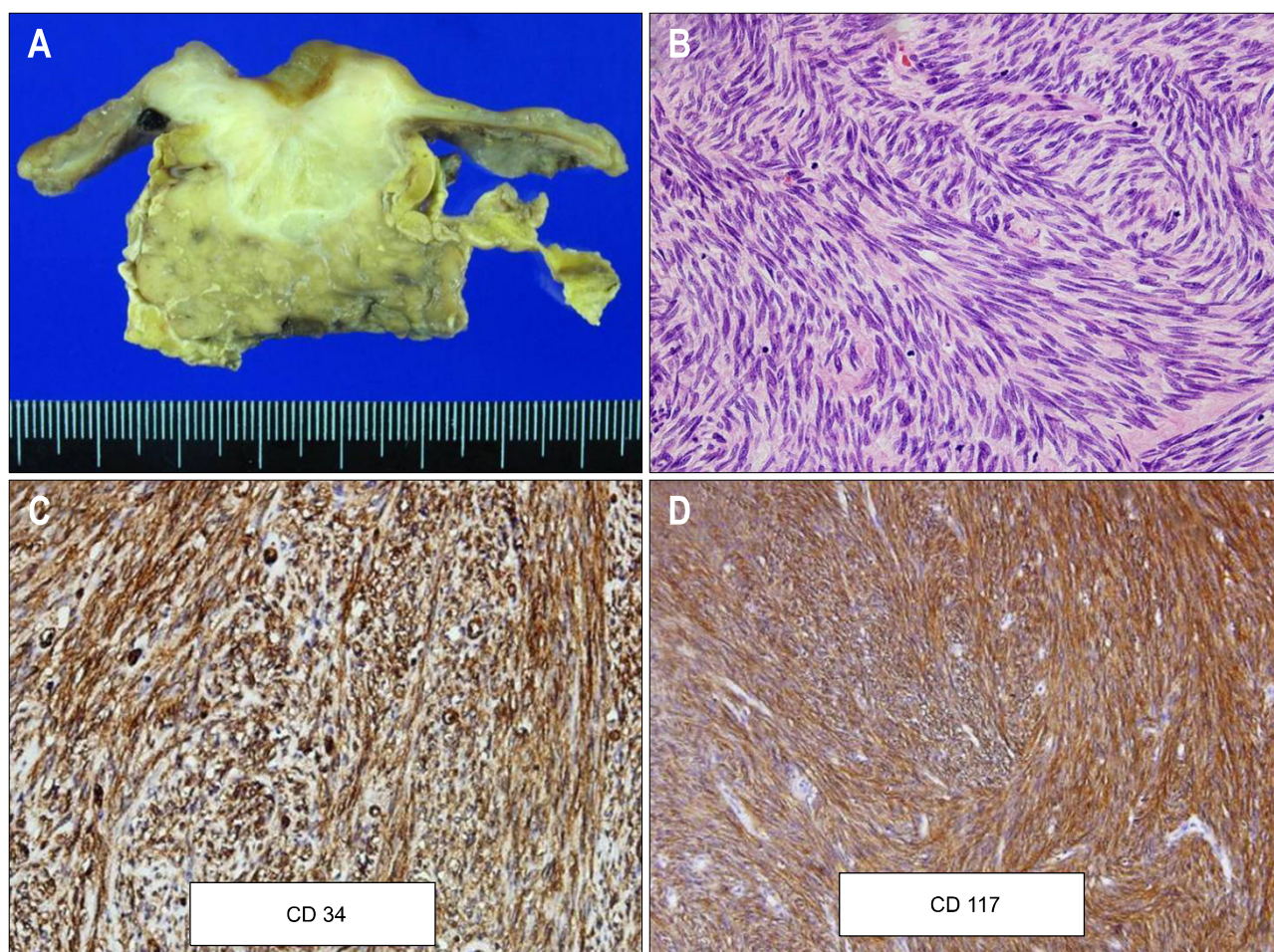


Fig. 5. (A) Gross finding of the resected tumor showed submucosal whitish mass-like lesion with focal myxoid appearance (3×1.8×2 cm) in the ampulla of Vater, which was extending into the pancreas parenchyma. (B) Microscopic findings revealed well circumscribed lobulated tumor tissue, consisted of interlacing or whorling of spindle cells with intervening hyalinized stroma. It showed moderate to high cellularity and mitotic figures were rarely seen <5/10HPFs (H&E, ×400). (C, D) Immunohistochemical stainings showed positivity for CD 34 and CD 117.

위한 장관의 경우 종양의 크기가 2 cm 미만이고 50개의 고배율 상에서 유사분열수가 5개 미만인 경우 저위험(likely benign), 크기가 2-5 cm이고 유사분열수가 5개 미만인 경우 중등도 위험으로 분류하며, 크기가 5 cm 이상이거나 유사분열수가 5개를 넘는 경우 고위험(probably malignant)군으로 악성의 가능성이 50% 이상으로 높다고 보고하였다.¹⁰ 이번 증례는 십이지장 제 2부의 바터씨 팽대부에 발생한 위장관간질종양으로 유사분열수는 5개 미만이나, 크기가 7.6 cm로 고위험군에 해당하며, 주위조직을 침범하여 악성 위장관간질종양에 해당하였다.

십이지장에 발생하는 원발성 위장관간질종양은 드물어 전체 위장관간질종양의 3-5%를 차지하며,¹¹ 바터씨 팽대부에 발생한 경우는 매우 드물어 국내에서는 흑색변으로 내원한 바터씨 팽대부의 위장관간질종양으로 2004년에 한번 증례 보고되었다.¹² 십이지장 위장관간질종양 21예를 분석한

보고에 따르면, 14명이 십이지장의 제 2부에 발생하였으며, 증상으로 흑색변이 57%로 가장 흔했고 토혈, 복통 및 허리 통증 등이 있었다고 보고하였다.¹¹ 그러나 이번 증례와 같이 바터씨 팽대부에 발생하여 폐쇄성 황달로 내원하는 경우는 없었다.

국소적인 위장관간질종양의 치료는 수술적 절제가 원칙이나, 수술 후 종양의 재발이나 전이가 반수 이상에서 보고되었다.^{13,14} 그러나 2001년 이후 tyrosine kinase 억제제인 imatinib이 도입되어 전이성 및 수술이 불가능한 악성 위장관간질종양의 치료로 사용되었고, 부분적 반응이 54%, 안정 상태(stable disease)는 28%로 보고되었다.¹⁵ 그러나 imatinib만으로 완치된 경우는 드물어, 수술과 함께 보조치료로 사용한 연구가 발표되고 있다. 46명의 전이성 혹은 국소 진행성이나 재발된 위장관간질종양 환자에서 수술 전 평균 12.9개월 동안 imatinib을 사용 후 수술로 완전절제가 가능했던

경우가 24명(52%)이었으며, 이 중 국소 진행성 위장관간질종양 환자 11명은 모두 완전 절제가 되었다는 보고가 있었다.¹⁶ 또한 15명의 국소 진행성 위장관간질종양 환자에서 평균 9개월 imatinib 사용 후 모든 환자가 완전절제가 가능했다고 발표하였다.¹⁷

수술 전 imatinib의 적절한 사용 기간에 대해선 아직 확립된 바는 없다. 그러나 imatinib 사용 후 평균 4개월에 가장 반응이 좋았다는 보고가 있으며,¹⁸ 수술은 6-12개월 이내에 시행하는 것이 합리적이라는 연구가 있었다.¹⁹ 또한 15명의 진행성 위장관간질종양 환자에서 수술 전 평균 9개월 imatinib을 복용하였다고 보고하였다.¹⁷ 따라서 일반적으로 진행성 혹은 전이성 위장관간질종양에서 imatinib 사용 후, 억제 내성 출현을 예방하기 위해 12개월 이내에 수술을 시행할 것을 권고하고 있다. 이번 증례의 경우 imatinib 사용 후 3개월째에 종양이 약 40% 감소하여 수술을 고려하였으나, 환자 수술을 거부하여 2개월 더 사용하였다. 5개월째 종양이 10% 더 감소하였고 이때 환자가 수술에 동의하여 수술이 가능하였다.

수술 후 imatinib 사용 적응증 및 기간에 대해서 정립된 바는 없으나, 고위험군이면서 수술 전 imatinib 사용에 반응이 있었던 환자는 수술 후에도 재발을 예방하기 위해 사용할 것을 권유하고 있다.^{6,20} 15명 진행성 위장관간질종양 환자에서 수술 후 2년간 imatinib을 유지한 결과, 11명의 환자가 수술 후 34개월간 재발이 없었으며, 1명이 2년째에 재발에 의해 사망하였고, 2명은 간 및 복부에 각각 수술 후 4, 27개월에 재발하였다.¹⁷ 국내에서 수술 후 재발된 위장관간질종양을 종양감축술 후 imatinib 400 mg을 5년간 유지하면서 재발이 없는 두 증례를 보고하였다.⁷ 아직까지 수술 후 imatinib 사용에 대한 지침이 없는 상태로, 사용 기간에 대한 연구가 더욱 필요할 것으로 생각된다.

이번 증례는 폐쇄성 황달로 내원하여 십이지장의 바터씨 팽대부의 7.6 cm 크기의 위장관간질종양으로 진단하였으나, 하대정맥을 포함한 주위조직의 침윤이 관찰되어 imatinib으로 치료 후 5개월째에 종양의 크기가 52% 감소하는 부분 반응을 보였고, 하대정맥의 침윤이 없는 것으로 판단되어 수술을 시행하였다. 환자는 고위험군이며, 수술 전에 imatinib에 반응이 좋았기 때문에 수술 후 imatinib을 재투여하였다. Imatinib을 최소 2년 이상 유지할 계획이나 언제 imatinib을 중지해야 하는가에 대해서 좀 더 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

- Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000;7:705-712.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213-1220.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-1269.
- Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001;61:8118-8121.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
- Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. 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.
- Choi WH, Kim S, Hyung WJ, et al. Long-surviving patients with recurrent GIST after receiving cytoreductive surgery with imatinib therapy. *Yonsei Med J* 2009;50:437-440.
- Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82-87.
- Greenston JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol* 2003;16:366-375.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
- Yang WL, Yu JR, Wu YJ, et al. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: clinical, pathologic, immunohistochemical characteristics, and surgical prognosis. *J Surg Oncol* 2009;100:606-610.
- Kim SH, Kim JH, Baik GH, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor of the ampulla of Vater: a case report. *Korean J Gastroenterol* 2004;43:66-70.
- Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-184.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-1478.
- Demetti GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-480.

16. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007;14:14-24.
 17. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009;35:739-745.
 18. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose Imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004;364:1127-1134.
 19. Haller F, Detken S, Schulten HJ, et al. Surgical management after neoadjuvant imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) with respect to imatinib resistance caused by secondary KIT mutations. *Ann Surg Oncol* 2007;14:526-532.
 20. Bümming P, Andersson J, Meis-Kindblom JM, et al. 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.
-