

위장관 기질종양의 10년 수술 성적

충남대학교병원 외과 의학연구소, ¹조직병리학과

이경하 · 송인상 · 설지영 · 김지연 · 전광식 · 이상일 · 강대영¹ · 최송이¹ · 노승무

The 10 Years of Experiences with GISTs

Kyung-Ha Lee, M.D., In-Sang Song, M.D., Ph.D., Ji-Young Sul, M.D., Ph.D.,
Ji-Yeon Kim, M.D., Ph.D., Kwang-Sik Chun, M.D., Sang-Il Lee, M.D., Ph.D.,
Dae-Young Kang, M.D., Ph.D.¹, Song-I Choi, M.D.¹, Seung-Moo Noh, M.D., Ph.D.

Departments of Surgery and ¹Pathology, Research Institute for Medical Science, College of Medicine,
Chungnam National University, Daejeon, Korea

Purpose: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) possess highly variable clinical behaviors and the study thereof is insufficient. There are no standard guidelines for diagnosis and treatment of GISTs, so it is difficult to predict recurrences and conduct appropriate treatments. Throughout the last 10 years of experiences with GIST patients, we have identified the variables predicting recurrences and classified the risk groups by NIH classification, Fletcher risk stratification and UICC TNM stage.

Methods: From January 1998 to December 2007, 88 patients with pathologic confirm and surgical resection were diagnosed with GISTs. GISTs were diagnosed when the tumor had characteristic histologic features and confirmed positive by KIT, CD34, or PDGFRA.

Results: The size, mitotic index, existence of symptoms, and origins of tumor correlate statistically with recurrence (0.002, <0.001, 0.027, 0.011). The NIH classification, Fletcher risk stratification and UICC TNM stage are correlated with recurrence (0.001, <0.001, <0.001) and 5 year disease free survival, statistically (0.009, <0.001, <0.001). Fifteen patients experienced recurrences. 14 patients were treated with imatinib, and 6 of them showed a response to the treatment. All 4 patients who had R1 resection did not survived due to the progression of the disease.

Conclusion: The patients with large, high mitotic index, symptomatic, or extra-gastric tumor require strict surveillance. Also, patients with low risk must be under surveillance due to the possibility of recurrence. It is important to perform R0, en bloc resection. Although the imatinib is the treatment of choice with recurred or metastatic GISTs, the disease is likely to develop resistance, further studies on newly targeted therapy is in need.

(J Korean Surg Soc 2010;78:376-384)

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), Surgery, Prognostic factor, Survival rate, Recurrence

중심 단어: 위장관 기질종양, 수술, 예후 인자, 생존율, 재발

서 론

책임저자: 송인상, 대전시 중구 대사동 640번지
☎ 301-721, 충남대학교병원 외과
Tel: 042-280-7183, Fax: 042-257-8024
E-mail: Songis@cnu.ac.kr

접수일 : 2009년 11월 16일, 게재승인일 : 2010년 2월 17일

위장관 기질종양(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)은 모든 위장관계 종양 중의 0.2%로 보고되는 드문 종양이나 위장관에서 발생하는 비상피성 육종 중에서는 가장 흔한

것으로 알려져 있다.(1)

세포 기원이나 분화 과정에 관해 이해가 부족했던 과거에는 평활근과 신경섬유성 성분을 포함하는 특성 때문에 평활근종(leiomyoma), 평활근육종(leiomyosarcoma), 신경초종(schwannoma), GANT (gastrointestinal autonomic nerve tumor), STUMP (stromal tumor undetermined malignant potential) 및 GIPACT (gastrointestinal pacemaker cell tumor) 등의 다양한 이름으로 보고되어 왔으나, 1998년 Kindblom 등(2)이 GISTs가 위장관 자율신경계의 일부로서 위장관의 연동 운동을 조절하는 카할세포(interstitial cells of Cajal)에서 기원한다는 것을 증명한 이후 GISTs는 평활근이나 신경섬유에서 기원하는 종양과는 명확히 구분되는 새로운 영역의 종양임이 알려지게 되었다. 또한 1998년 Hirota 등(3)에 의해 대다수의 GISTs에서 tyrosine kinase receptor인 KIT 유전자의 gain-of-function 돌연변이가 관찰된다는 점이 밝혀지면서 GISTs의 진단에 중대한 기여를 하게 되었고, 2003년에는 KIT의 돌연변이가 없는 GISTs의 일부가 PDGFRA (platelet derived growth factor receptor alpha)의 돌연변이를 갖는다는 점이 밝혀졌다.(4) 지금까지의 보고에 따르면 GISTs 중 KIT 돌연변이는 약 90%에서,(5) PDGFRA 돌연변이는 약 5%에서 발견되고(4) KIT와 PDGFRA 중 어느 돌연변이도 보이지 않는 wild type GISTs가 5~10%를 차지한다고 알려져 있으며, 현재 KIT와 PDGFRA를 비롯하여 CD34, PKC-theca, S-100 등이 진단 및 기타 평활근종이나 신경초종과의 감별에 이용되고 있다. KIT 유전자의 발견은 치료 방법에서도 혁신적인 발전을 가져와서 KIT kinase 활성화를 억제하는 약제인 imatinib mesylate가 악성 또는 재발한 GISTs의 일차적인 보조 요법 또는 진행된 GISTs의 수술 전 보조 요법으로 사용되고 있으며 imatinib에 저항을 보이는 환자의 경우에는 또 다른 tyrosine kinase 억제제인 sunitinib malate가 사용되기도 한다.

GISTs는 매우 다양한 임상 경과를 보이고 있어 병기를 결정하고 예후를 예측하기가 어려운 질환이다. 1993년 Amin 등(6)에 의해 종양의 크기와 유사 분열수에 따라 양성, 경계성, 악성으로 분류하는 등급 체계가 이용되어 왔으나 모든 GISTs는 재발 가능성이 있어 양성 또는 악성으로 단정하는 것이 부적절하다는 의견이 제기되어 2001년 National Institutes of Health (NIH)에서 초저위험군(very low risk), 저위험군(low risk), 중간위험군(intermediate risk), 고위험군(high risk)으로 분류하는 체계를 채택하게 되었다.(1) 그 후 원발 부위에 따라 예후에 차이가 있다는 점을 고려하

여 2007년에는 Hornick과 Fletcher(7)에 의해 위와 위 외의 GISTs를 구분하여 NIH 분류를 기반으로 별도의 기준에 따라 위험도를 계층화한 체계가 발표되어 사용되어 왔으며, 2010년 International Union against Cancer (UICC)에서 크기와 유사 분열수 및 림프절과 원격전이에 따른 TNM 병기를 발표하였다.

그러나 재발한 GISTs 환자들에서 임상 양상과 치료 과정 및 그 결과에 대한 연구가 아직 부족하고 치료 계획에 관한 공식적인 지침이 확립되지 못한 것이 현실이기 때문에 GISTs로 진단되었을 때에 재발 가능성을 예측하고 적절한 치료를 시행하는 것은 여전히 어려운 실정이다. 이에 충남 대학교 병원에서는 10년간 GISTs로 진단되어 수술을 시행한 환자를 대상으로 재발에 영향을 미치는 요소들을 분석하고 NIH 분류, Fletcher의 위험도 계층화 및 UICC의 TNM 병기에 따른 각 위험군에서의 재발률 조사하였으며 재발한 환자들의 수술 후 임상 경과와 치료에 대해 알아보았다.

방 법

1) 대상 환자

1998년부터 2007년까지 10년간 90명이 조직 검사를 통해 GISTs로 진단되었으며, 이 중 수술로 종양이 절제된 88명의 환자를 대상으로 하였다. 조직 검사에서 방추형 또는 상피양 등의 특징적인 양상을 나타내면서 KIT, CD34, 또는 PDGFRA 중 하나 이상에서 양성 반응을 보인 경우를 GISTs의 진단 기준으로 하였다(Fig. 1).

2) 분석

대상자들의 연령, 성별, 진단 당시의 증상 유무, 종양의

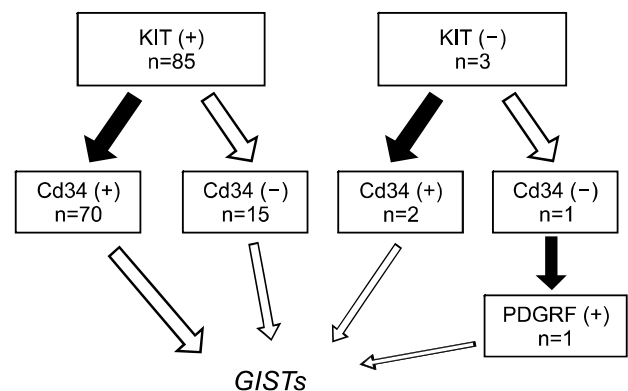


Fig. 1. Diagnostic criteria.

크기와 유사분열 수의 평균과 분포, KIT와 CD34 결과, 원발 부위와 수술 방법을 조사하였으며 NIH 분류, Fletcher의 위험도 계층화 및 UICC의 TNM 병기에 따라 위험군을 분류하였다. χ^2 test를 시행하여 재발에 영향을 미치는 요인들을 분석하였으며, Kaplan-Meier 생존분석을 시행하여 5년 생존율 및 5년 무병 생존율을 비롯하여 NIH 분류, Fletcher의 위험도 계층화 및 UICC의 TNM 병기에 따른 각 위험군의 무병 생존율을 분석하였다. 또한 재발한 환자들의 재발 부위, R0 절제 여부, 재발 진단 후의 치료 과정 및 치료에 대한 반응과 생존 여부를 살펴보았다. 통계 분석 프로그램은 윈도우용 SPSS 13.0을 이용하였으며 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1) 임상병리학적 특성

88명의 대상 환자 중 남자가 38명(43.2%), 여자가 50명(56.8%)으로 남녀비는 1 : 1.3이었고 연령은 9세부터 80세까지로 평균 56.8세였다. 증상이 없이 우연히 내시경 등의 건강 검진에서 발견된 경우가 23예(26.1%), 증상이 있어서 내원하여 진단을 받은 경우가 65예(73.9%)였으며 증상으로는 복부 불편감이 39예(44.3%), 복부 통증이 20예(22.7%), 위장관 출혈이 4예(4.5%), 그리고 위장관 폐색이 2예(2.3%)로 나타났다.

종양의 크기는 1.2 cm부터 24 cm까지 평균 6.8 cm로 2 cm 이하인 경우가 8예(9.1%), 2 cm 초과 5 cm 이하인 경우가 38예(43.2%), 5 cm 초과 10 cm 이하인 경우가 24예(27.3%), 10 cm 초과인 경우가 18예(20.5%)였고, 종양의 유사분열 수는 0개부터 100개까지 평균 10.4개로 5개 이하인 경우가 59예(67.0%), 6개부터 10개 이하인 경우가 13예(14.8%), 11개 이상인 경우가 16예(18.2%)였다. 면역조직화학적 검사 결과 KIT 양성인 경우가 85예(96.6%), 음성이 3예(3.4%)였고 CD34 양성인 경우가 72예(81.8%), 음성이 16예(18.2%)였다.

원발 부위는 위 52예(59.1%), 소장 27예(30.7%) 중 십이지장 7예(8.0%)와 공장 및 회장 20예(22.7%), 대장 5예(5.7%) 중 결장 2예(2.3%)와 직장 3예(3.4%), 그 외 4예(4.5%) 중 식도, 대장에서 각 1예(1.1%) 그리고 후복막이 원발 부위로 생각되었으나 자세한 부위는 알 수 없었던 경우가 2예(2.2%)였다(Table 1).

Table 1. Characteristics of tumors

Factors	Number (%) (n=88)
Symptom	
Asymptomatic	23 (26.1)
Symptomatic	65 (73.9)
Abdominal discomfort	39 (44.3)
Abdominal pain	20 (22.7)
Bleeding	4 (4.5)
Obstruction	2 (2.3)
Size (cm)	
≤2	8 (9.1)
2 < and ≤5	38 (43.2)
5 < and ≤10	24 (27.3)
10 <	18 (20.5)
Mitotic index (50/HPF*)	
≤5	59 (67.0)
5 < and ≤10	13 (14.8)
10 <	16 (18.2)
KIT	
Positive	85 (96.6)
Negative	3 (3.4)
CD34	
Positive	72 (81.8)
Negative	16 (18.2)
Origin	
Stomach	52 (59.1)
Small bowel	27 (30.7)
Duodenum	7 (8.0)
Ileum, jejunum	20 (22.7)
Large bowel	5 (5.7)
Colon	2 (2.3)
Rectum	3 (3.4)
Others	4 (4.5)
Risk group	
NIH [†] classification	
Very low risk	7 (8.0)
Low risk	28 (31.8)
Intermediate risk	29 (33.0)
High risk	24 (27.3)
Fletcher stratification	
Very low risk	24 (27.3)
Low risk	15 (17.0)
Intermediate risk	18 (20.5)
High risk	31 (35.2)
UICC [‡] TNM [§] stage	
I	44 (50.0)
II	15 (17.0)
III	21 (23.9)
IV	8 (9.1)

*HPF = high power field; [†]NIH = national institutes of health;

[‡]UICC = international union against cancer; [§]TNM = tumor, node, metastasis

2) NIH 분류, Fletcher의 위험도 계층화 및 UICC의 TNM 병기

NIH 분류에 따르면 초저위험군 7예(8.0%), 저위험군 28예(31.8%), 중간위험군 29예(33.0%), 고위험군 24예(27.3%), Fletcher의 위험도 계층화에 따르면 초저위험군 24예(27.3%), 저위험군 15예(17.0%), 중간위험군 18예(20.5%), 고위험군

31예(35.2%)였으며, UICC의 TNM 병기에 따르면 I기 44예(50.0%), II기 15예(17.0%), III기 21예(23.9%), IV기 8예(9.1%)였다(Table 1).

3) 수술

수술은 재수술 4건을 포함하여 총 92건이 시행되었다. 위에서 발생한 경우 췌기형 절제술 30예(32.6%), 전절제술 9예(9.8%), 원위부 위아전절제술 7예(7.6%), 부분 절제술 3예(3.3%), 근위부 위아전절제술 2예(2.2%), 분문부 절제술 1예(1.1%)가 시행 되었으며 십이지장에서 발생한 경우 단순 절제술 3예(3.3%), 부분 절제술 3예(3.3%), 유문 보존 궤십이지장 절제술 2예가 시행되었고 공장 및 회장에서 발생한 20예에서 모두 부분 절제술이 시행되었다. 결장에서 발생한 2예 모두에서 부분 절제술이 시행되었고 직장에서 발생한 경우 단순 절제술 2예(2.2%)와 경항문 절제술 1예(1.1%)가 시행되었으며 그 외의 수술 7예가 있었다. 이 중 십이지장의 GISTs로 단순 절제술을 시행한 한 예에서 원발 부위 재발로 유문 보존 궤십이지장 절제술을 시행하였으며, 이후 복벽 전이로 종괴 절제술 시행, 원발 부위 재발 및 간 전이로 종괴 절제술 및 소장 부분 절제술과 간의 6번 구역 절제술을 시행하였다. 그리고 S자 결장 GISTs로 부분 절제술을 시행한 한 예에서 복막 파종 및 비장 전이로 비장 절제술을 시행하였다(Table 2).

4) 생존율

5년 전체 생존율과 5년 무병 생존율 및 NIH 분류, Fletcher의 위험도 계층화 및 UICC의 TNM 병기에 따른 각 위험군

Table 2. Types of operation

Operation name	Numbers (%) (n=92)
Stomach	52 (56.5)
Wedge resection	30 (32.6)
Total gastrectomy	9 (9.8)
Subtotal gastrectomy	7 (7.6)
Segmental gastrectomy	3 (3.3)
Proximal gastrectomy	2 (2.2)
Antrectomy	1 (1.1)
Small bowel	28 (30.4)
Duodenum	8 (8.7)
Excision	3 (3.3)
Segmental resection	3 (3.3)
PPPD*	2 (2.2)
Ileum, jejunum	20 (21.7)
Segmental resection	20 (21.7)
Large bowel	5 (5.4)
Colon	2 (2.2)
Segmental resection	2 (2.2)
Rectum	3 (3.3)
Excision	2 (2.2)
Transanal excision	1 (1.1)
Others	7 (7.6)

*PPPD = pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy.

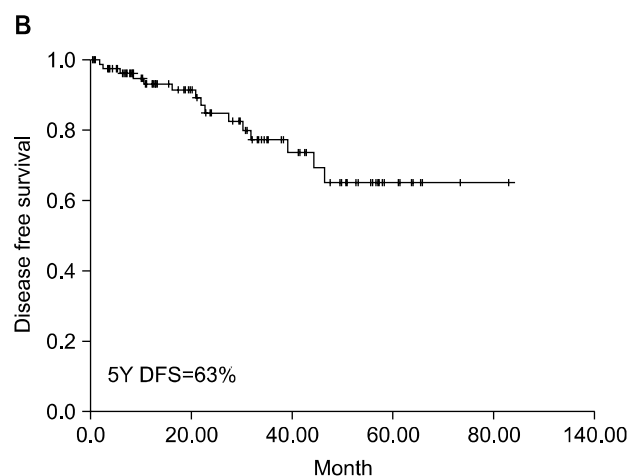
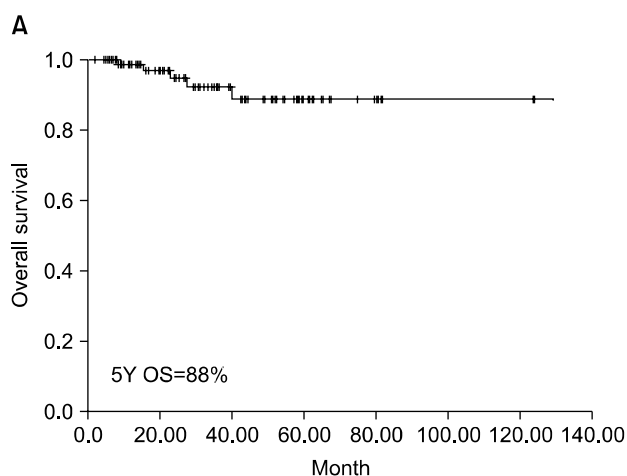


Fig. 2. (A) Kaplan-Meier estimate of postoperative overall survival of GISTs. (B) Kaplan-Meier estimate of postoperative disease free survival of GISTs.

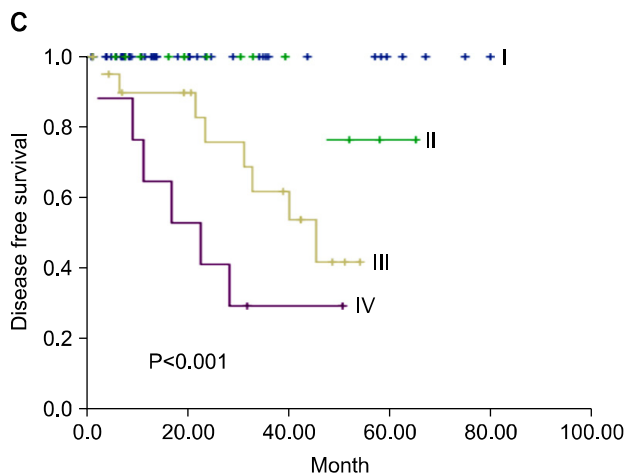
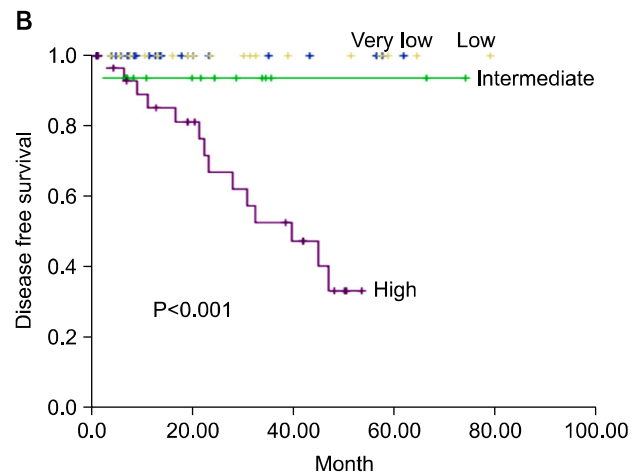
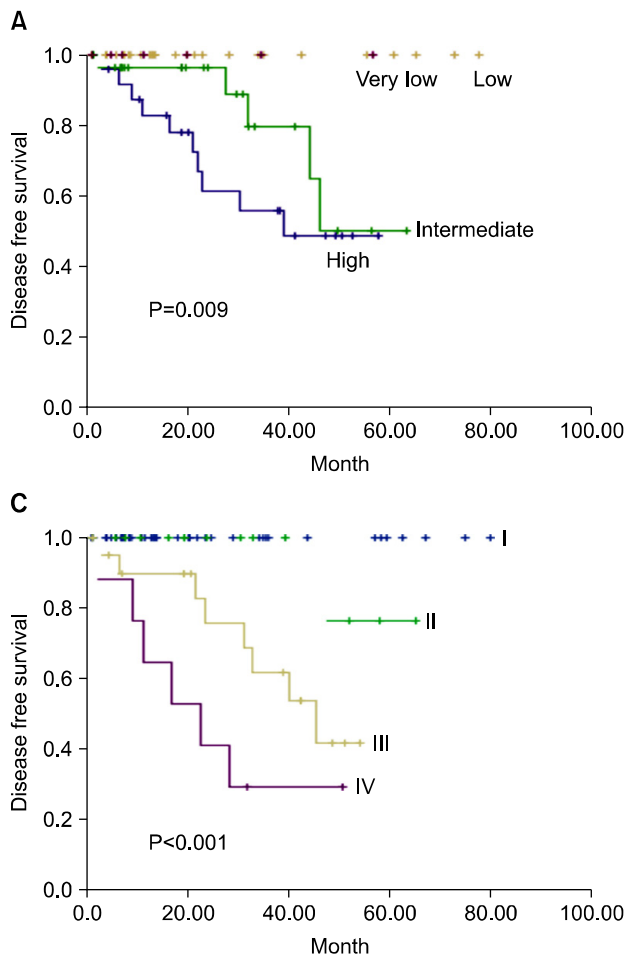


Fig. 3. Kaplan-Meier estimate of postoperative disease free survival according to the grades of GISTs. P-value was computed by log rank test. (A) Disease free survival of GISTs according to NIH classification. (B) Disease free survival of GISTs according to Fletcher stratification. (C) Disease free survival of GISTs according to UICC TNM stage.

의 무병 생존율을 Kaplan-Meier 생존 분석을 사용하여 분석한 결과, 5년 전체 생존율은 88%, 5년 무병 생존율은 63%였으며(Fig. 2) 각 위험군의 무병 생존율의 차이는 모두 통계적 유의성을 보였다(A: $P=0.009$, B: $P<0.001$, C: $P<0.001$) (Fig. 3).

5) 재발

전체 추적 검사 기간은 0.3개월부터 127.8개월(평균 30.5개월)로 총 15명(17.0%)에서 재발이 진단되었다. 재발하기까지의 기간은 1.6개월부터 48.6개월(평균 22.9개월)이었으며, 재발한 병소를 살펴보면 간 6예(40.0%)로 제일 많았고, 복막 5예(33.3%)로 그 다음으로 많았으며 간과 복막에 동시에 전이된 경우 2예(13.3%), 원발 병소에서 재발한 경우와 림프절에 전이된 경우 각 1예(6.7%)가 있었다(Table 3).

나이와 성별에 따른 재발의 차이는 통계적 유의성을 보이지 않았으며($P=0.781$, $P=0.383$) 진단 시 증상 유무에 따른 재발의 차이는 통계적 유의성을 보였다($P=0.011$). 종양의

Table 3. Recurrence site

Site	Recurrence (%) (n=15)
Liver	6 (40.0)
Peritoneum	5 (33.3)
Liver & peritoneum	2 (13.3)
Operation bed	1 (6.7)
Lymph node	1 (6.7)

크기 및 유사분열 수에 따른 재발의 차이는 통계적 유의성을 보였다($P=0.002$, $P<0.001$).

원발 병소에 따른 재발을 조사한 결과 위에서 발생한 경우 5예(9.6%), 소장 7예(25.9%) 중 십이지장 2예(28.6%)와 공장 및 회장 5예(25.0%), 대장 2예(40.0%) 중 결장 1예(50.0%)와 직장 1예(33.3%), 그 이외의 부위에서 발생한 경우 1예(25%) 중 원발 부위를 알 수 없었던 1예(50%)로 나타났으며(Table 4) 각 병소에 따른 재발의 차이는 통계적 유의성을 보이지 않았으나 위와 위 이외의 부위로 나누어 비교하였을 때는 통계적 유의성을 보였다($P=0.134$).

Table 4. Univariate analysis

Factors	Number (%) (n=88)	Recurrence (%) (n=15)	P-value
Age			0.781
< 20	1 (1.1)	0 (0)	
21 ~ 40	11 (12.5)	5 (45.5)	
41 ~ 60	38 (43.2)	5 (13.2)	
61 ≤	38 (43.2)	5 (13.2)	
Sex			0.383
Male	38 (43.2)	8 (21.1)	
Female	50 (56.8)	7 (14.0)	
Symptom			0.011
Asymptomatic	23 (26.1)	0 (0)	
Symptomatic	65 (73.9)	15 (100)	
Size			0.002
≤ 2	8 (9.1)	0 (0)	
2 < and ≤ 5	38 (43.2)	2 (5.3)	
5 < and ≤ 10	24 (27.3)	5 (20.8)	
10 <	18 (20.5)	8 (44.4)	
Mitotic index			< 0.001
≤ 5	59 (67.0)	5 (8.5)	
5 < and ≤ 10	13 (14.8)	2 (15.4)	
10 <	16 (18.2)	8 (50.0)	
Origin (1)			0.134
Stomach	52 (59.1)	5 (9.6)	
Small bowel	27 (30.7)	7 (25.9)	
Duodenum	7 (8.0)	2 (28.6)	
Jejunum, ileum	20 (22.7)	5 (25.0)	
Large bowel	5 (5.7)	2 (40.0)	
Colon	2 (2.3)	1 (50.0)	
Rectum	3 (3.4)	1 (33.3)	
Others	4 (4.5)	1 (25.0)	
Origin (2)			0.027
Stomach	52 (59.1)	5 (9.6)	
Extra-stomach	36 (40.9)	10 (27.8)	
Risk group			
NIH* classification			0.001
Very low	7 (8.0)	0 (0)	
Low	28 (31.8)	0 (0)	
Intermediate	29 (33.0)	5 (17.2)	
High	24 (27.3)	10 (41.7)	
Fletcher stratification			< 0.001
Very low	24 (27.3)	0 (0)	
Low	15 (17.0)	1 (6.7)	
Intermediate	18 (20.5)	0 (0)	
High	31 (35.2)	14 (45.2)	
UICC [†] TNM [†] stage			< 0.001
I	44 (50.0)	0 (0)	
II	15 (17.0)	1 (6.7)	
III	21 (23.9)	8 (38.1)	
IV	8 (9.1)	6 (75.0)	

*NIH = national institutes of health; [†]UICC = international union against cancer; [†]TNM = tumor, node, metastasis

각 병기에 따른 재발은 NIH 분류에 따르면 초저위험군에서 0예(0%), 저위험군에서 0예(0%), 중간위험군에서 5예(17.2%), 고위험군에서 10예(41.7%)($P=0.001$), Fletcher의 위험도 계층화에 따르면 초저위험군에서 0예(0%), 저위험군에서 1예(6.7%), 중간위험군에서 0예(0%), 고위험군에서 14예(45.2%)($P<0.001$), UICC의 TNM 병기에 따르면 I기에서 0예(0%), II기에서 1예(6.7%), III기에서 8예(38.1%), IV기에서 6예(75.0%)($P<0.001$) 발생하였으며, 각 위험군에 따른 재발의 차이는 모두 통계적 유의성을 보였다(Table 4).

다변량 분석을 시도하였으나 통계적으로 유의하지 않았으며 이는 대상 환자 수가 적어서 발생한 제 2종 오류로 생각된다.

재발한 환자 15명에서 각각의 원발 부위, 종양의 크기와 유사분열 수, 근치적 절제 여부, 재발에 대한 치료와 치료에 대한 반응, 그리고 생존 여부를 알아보았다. 11예에서 R0 절제가 시행되었으며 4예에서는 시행되지 못했다. R0 절제가 시행되지 못한 4예는 병의 진행으로 사망하였다. 14예에서 재발이 발견된 직후부터 imatinib 치료를 시작하였고 그 중 4예에서 sunitinib으로 변경하여 치료하였다. 치료 후 첫 CT 추적 검사 결과를 초기 반응으로 보고, 2년 이상의 치료 기간 후 시행한 CT 추적 검사 결과를 후기 반응으로 보았을 때, 초기 반응은 부분 관해 3예, 안정 상태 5예, 진행 6예였으나, 시간이 경과함에 따라 부분 관해를 보인 2예가 진행하여 결과적으로 후기 반응은 부분 관해 1예, 안정 상태 5예, 진행 8예를 보였으며, 9예가 생존해 있었고 6예가 사망하였다(Table 5). Fletcher의 위험도 계층화에 따른 저위험군에서 발생한 재발의 1예는 55세 여자 환자로 위에서 발생한 크기 8 cm, 유사분열 수 2개의 종양이었으며 수술 전 컴퓨터 단층 촬영에서 림프절이 커진 소견이 있었으나 전이여부가 확실하지 않은 상태였고 수술 2개월 후 추적 컴퓨터 단층 촬영 시행 결과 림프절의 크기가 더 증가하여 전이가 확인된 경우였다. 이후 imatinib 치료를 시행하였으나 진행 소견을 보여 sunitinib으로 변경하여 치료하였으며, 현재 재발 없이 추적 관찰 중이다.

고 찰

GISTs는 약 75%에서 50세 이후에 발생하며(8) 성별에 따른 빈도 차이는 거의 없는 것으로 보고된다. 본 연구에서 평균 연령은 56.8세, 남녀비는 1 : 1.3으로 나타나 지금까지 보고된 연구들과 비슷한 인구통계학적 양상을 보였다.

Table 5. Recurrence cases (n=15)

Age/Sex	Primary tumor site	Size (cm)	Mitotic index (/HPF*)	Resection	Salvage chemotherapy	Initial response	Late response	Survival
55/F	Stomach	8	2	R0	Imatinib, sunitinib	Progression	Progression	Alive
34/M	Stomach	6	5	R0	Imatinib	Progression	Progression	Alive
60/M	Stomach	17	50	R1	Imatinib, sunitinib	Partial response	Progression	Dead
47/F	Stomach	20	30	R0	Imatinib	Stable	Stable	Alive
73/M	Stomach	14	50	R0	None	—	—	Dead
55/F	Duodenum	3	15	R0	Imatinib	Progression	Progression	Alive
63/M	Duodenum	6	7	R0	Imatinib	Partial response	Progression	Dead
42/M	Jejunum	5	10	R0	Imatinib	Stable	Stable	Alive
52/M	Jejunum	16	1	R0	Imatinib, sunitinib	Stable	Stable	Alive
44/F	Ileum	10	5	R0	Imatinib	Stable	Stable	Alive
60/F	Ileum	7	50	R1	Imatinib, sunitinib	Progression	Progression	Dead
64/M	Ileum	13	7	R1	Imatinib	Progression	Progression	Dead
40/M	Sigmoid colon	10.5	100	R1	Imatinib	Progression	Progression	Dead
76/F	Rectum	19	50	R0	Imatinib	Partial remission	Partial remission	Alive
62/F	Unknown	18	25	R0	Imatinib	Stable	Stable	Alive

*HPF = high power field.

GISTs의 90%에서 KIT가 양성, 60~80%에서 CD34가 양성인 것으로 알려져 있는 것과 같이 본 연구에서도 KIT 양성 96.6%, CD34 양성 81.8%로 나타났다. KIT와 CD34 모두에서 음성을 보인 한 예는 추가로 시행한 PDGFRA 검사에서 양성으로 나타나서 GISTs로 진단하였다. 발생 부위는 위가 40~70%로 제일 흔하고 그 다음으로 소장 20~40%를 차지하며 대장에서 5~15%, 그리고 드물게 식도에서 5% 미만으로 나타나는 것으로 알려져 있으며, (9) 본 연구에서도 위에서 59.1%, 소장 30.7%, 대장 5.7%가 발생하여 다른 연구들과 유사한 비율을 보였다.

GISTs의 5년 생존율은 10~78%로 다양한 임상 경과를 보이며 (10-13) 재발률은 13~60%로 비교적 재발이 흔한 질환으로 (11-14) 재발이 가장 흔한 부위는 간과 복막으로 알려져 있다. 본 연구에서는 5년 생존율이 88%, 5년 무병 생존율이 63%로 나타났고 88명 중 15명(17%)에서 재발하였으며, 재발 부위로는 간 6예(40.0%), 복막 5예(33.3%)로 다른 연구들과 비슷한 결과를 보였다.

GISTs의 예후 측정 시 사용할 수 있는 가장 유용한 지표는 종양의 크기와 유사분열 수로 알려져 있으며 (6,15) 본 연구에서도 종양의 크기와 유사분열 수에 따른 재발의 차이는 통계적인 유의성을 보였다. 진단 당시의 증상 유무에 따른 재발의 차이 또한 통계적인 유의성을 보였는데 이는 대부분 증상이 있는 경우에 종양의 크기가 크기 때문일 것이다. 환자의 연령과 예후의 관계에 대해서는 상반된 의견이

제시된 바 있는데 Emory 등 (16)은 연령이 적을수록 좋은 후를 보인다고 보고한 반면에, Miettinen 등 (17)은 연령이 적은 환자에서 재발이 많고 임상 경과와 병리조직학적 특징이 더 악성이라고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 연령과 성별은 재발과 무관하였다.

종양의 크기와 유사분열 수의 두 가지 지표를 이용하여 1998년에 최초로 Amin 등 (6)에 의해 양성, 경계성, 악성의 등급 체계가 발표된 이후로 오랜 추적 관찰을 시행한 결과 재발이나 전이는 그 가능성에 차이가 있을 뿐 모든 GISTs에서 존재한다는 점이 밝혀지면서 악성이나 양성 2가지로 구분하는 용어가 배제되고 2001년부터는 NIH에 의해 재발 위험의 정도 차이에 의미를 두어 초저위험군, 저위험군, 중간위험군, 고위험군으로 분류하게 되었다. (7) 이후 Emory 등 (16)은 1,004예의 환자를 분석한 결과 해부학적 위치가 예후 예측에 중요하다고 주장하였으며 이후 GISTs가 원발 부위에 따라 예후가 다르다는 사실이 증명되면서 2007년에 Fletcher 등에 의해 위와 위 이외에서 발생한 GISTs를 구분하여 그 기준에 차이를 두고 각 4가지 군으로 분류한 위험도 계층화가 발표되었다. (7) 일반적으로 위에서 발생한 경우가 위 이외의 부위에서 발생한 경우보다 그 예후가 좋은 것으로 보고되는데, 본 연구에서도 위와 위 이외의 GISTs의 재발의 차이를 비교해 본 결과 통계적 유의성을 보였다. 2010년에는 종양의 크기와 유사 분열수를 비롯하여 대부분의 다른 악성 종양에서와 같이 림프절 전이 및 원격 전이의

여부로 병기를 결정하는 TNM 병기가 UICC에 의해 발표되었으며 기존과 같이 위와 소장을 구분하였다.

본 연구에서는 NIH 분류, Fletcher의 위험도 계층화 및 UICC TNM 병기 모두에서 고위험군 및 높은 병기일수록 무병 생존율이 감소하는 결과를 보였고 통계적인 유의성을 보였다. 각 위험군 및 병기에서 재발 환자의 분포를 보면 NIH 분류에 따르면 중등도 위험군에서 5예, 고위험군에서 10예로 산재되어 있는 반면에 Fletcher의 위험도 계층화에 따르면 저위험군에서의 재발 1예를 제외하고 나머지 14명이 모두 고위험군에 속해 있었다. UICC의 TNM 병기에 따르면 II기에서 1예, III기에서 8예, IV기에서 6예로 나타났고 재발률은 IV기에서 75%로 현저히 높았지만 III기에서도 38.1%를 차지했다. 저자들은 Fletcher의 위험도 계층화가 소개된 이후 이에 따라 위험군을 분류하여 왔으며 본 연구 결과로 보아 재발을 예측하는 민감도는 Fletcher의 위험도 계층화가 가장 높다고 생각된다. 그러나 Fletcher의 위험도 계층화에서 저위험군에 속한 한 예의 재발에서 림프절 전이가 있었다는 것을 고려하면 림프절 전이가 있는 경우 UICC TNM 병기의 적용이 적절할 것으로 보이며 TNM 병기가 소개된 지 얼마 되지 않았으므로 TNM 병기를 적용했을 때의 예후 예측이 이전까지보다 더 효과적일지는 향후 보다 많은 연구가 필요할 것이다. 그리고 위의 연구 결과로 보아 저위험군 또는 낮은 병기에서도 재발이 가능하다는 것이 분명하므로, 고위험군 또는 높은 병기에서 뿐만 아니라 모든 위험군 및 병기에서 반드시 추적 관찰이 시행되어야 할 것이다.

현재 imatinib은 재발 또는 진행된 GISTs의 일차 선택 치료로 인정되고 있으며,(18) 일반적으로 imatinib으로 치료한 후에 약 80%에서 부분 관해 또는 안정 상태의 반응을 나타내는 것으로 알려져 있다.(19) 그러나 일부 GISTs는 KIT 또는 PDGFRA의 돌연변이에 의해 imatinib에 내성을 나타낼 수 있고(20) 치료 초기에 imatinib에 대한 반응을 보인다고 하더라도 대부분의 GISTs에서 약 2년이 지나면 돌연변이가 발생하여 이차적으로 내성을 획득하게 된다.(21) 이런 경우 일부에서 sunitinib이 효과가 있으나 sunitinib으로 치료한 후에는 일부가 안정 상태를 유지하는 정도의 반응만을 나타내는 것으로 보고된 바 있다.(22) 본 연구에서는 imatinib 치료를 시행한 14명 중 치료 초기에는 57.1% (8예)에서 부분 관해 또는 안정 상태를 보였지만, 그 중 2예가 약 1년과 약 2년 후에 진행되어 결과적으로는 42.9% (6예)에서 부분 관해 및 안정 상태를 보였다. 따라서 다른 연구들과 비교했을

때 imatinib에 대해 반응을 나타낸 비율은 치료 초기에 57.1%로 비교적 낮았으며, 치료 중간에 내성이 발생한 비율 또한 25% (8예 중 2예)로 낮았다. Sunitinib으로 약제를 전환한 4예 중에서 1예에서만 안정 상태 유지의 반응을 나타냈고 그 외 3예에서는 모두 진행되는 양상을 보여 sunitinib이 imatinib에 비해서 치료 효과가 적다는 점은 기존 연구 결과와 같았다. 최근 완전 절제 후 재발 위험이 높은 환자를 대상으로 imatinib을 1년간 투여한 경우 무재발 생존기간이 의미 있게 감소했다는 보고가 있으나(23) 현재 시점에서 표준 요법으로 imatinib의 보조 요법을 권할 수는 없으며 현재 국내 및 서구에서 재발 가능성이 높은 환자를 대상으로 하여 수술 후 보조요법으로 2년간 imatinib을 투여하는 연구가 진행 중이다.

Imatinib을 대표로 여러 보조 요법들이 시행되고 있지만 여전히 GISTs의 유일한 완치법은 수술이며 진행된 GISTs에서도 중요한 역할을 하고 있다. GISTs 수술에 있어서 목표는 종양 세포가 없는 절제연을 확보하면서 종양을 파열시키지 않고 절제하는 것으로 종양 파열로 인한 복강 내 파종이 재발의 중요한 원인이 되기 때문에 경피적 또는 수술 중 생검도 금기가 되고 있으며 수술 중 가능하다면 피막 손상 없이 일괄 절제하는 것이 중요하다.(15,24) 본 연구에서는 처음부터 고식적인 목적으로 시행한 수술은 단 1예였으며 나머지는 R0 절제를 목적으로 시행했으나 조직검사에서 절제연에 종양 세포가 발견된 경우가 3예 있었다. R0 절제가 이루어지지 않은 4예는 모두 진행하여 사망하였으며 이로써 GISTs 치료에서 R0 절제의 중요성을 확인할 수 있었다.

결 론

종양의 크기가 크고 유사분열 수가 많은 고위험군 환자를 비롯하여 증상이 있거나 발생 부위가 위 이외인 환자를 집중적으로 감시하는 것이 재발의 발견과 치료에 중요하며, 저위험군에 대해서도 추적 관찰을 반드시 시행해야 한다.

수술 중에는 종양 파열을 방지하면서 완전 절제를 시행하는 것이 중요하다. 재발이나 전이가 발생한 경우에는 현재 imatinib을 일차적으로 사용하고 있지만 내성이 발생하는 경우 sunitinib과 같은 다발성 tyrosine kinase 억제제를 사용할 수 있으며, 앞으로 새로운 표적 치료제에 대해 보다 많은 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

- 1) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
- 2) 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;152:1259-69.
- 3) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-80.
- 4) Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708-10.
- 5) Corless CL, McGreevey L, Haley A, Town A, Heinrich MC. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am J Pathol* 2002;160:1567-72.
- 6) 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;100:428-32.
- 7) Hornick JL, Fletcher CD. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2007;38:679-87.
- 8) Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumours: an update. *Histopathology* 2006;48:83-96.
- 9) Bauer S, Corless CL, Heinrich MC, Dirsch O, Antoch G, Kanja J, et al. Response to imatinib mesylate of a gastrointestinal stromal tumor with very low expression of KIT. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51:261-5.
- 10) Miettinen M, El-Rifai W, H L Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002;33:478-83.
- 11) Mochizuki Y, Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, et al. Treatment and risk factors for recurrence after curative resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg* 2004;28:870-5.
- 12) Samiian L, Weaver M, Velanovich V. Evaluation of gastrointestinal stromal tumors for recurrence rates and patterns of long-term follow-up. *Am Surg* 2004;70:187-91.
- 13) Langer C, Gunawan B, Schuler P, Huber W, Fuzesi L, Becker H. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2003;90:332-9.
- 14) van der Zwan SM, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer* 2005;104:1781-8.
- 15) Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, 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;16:566-78.
- 16) 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;23:82-7.
- 17) Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1373-81.
- 18) Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, Stover D, Ohno-Jones S, Druker BJ, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:139-45.
- 19) Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-80.
- 20) Demetri GD, Desai J, Fletcher JA, Morgan JA, Fletcher CDM, Kazanovicz A, et al. SU11248, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib (IM) resistance caused by diverse genomic mechanisms in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) [abstract]. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2004;22:Abstract No 3001.
- 21) Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005;11:4182-90.
- 22) Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329-38.
- 23) DeMatteo R, Owzar K, Maki R, Pisters P, Blackstein M, Antonescu C, et al. 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 [abstract]. 2007 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2007;25:Abstract No 10079.
- 24) Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-84.