

대장과 직장에 발생한 위장관 간질성 종양의 임상 병리학적 분석

최성훈 · 김서전 · 최윤정¹ · 민병소² · 김진수² · 백승혁² · 김남규² · 강중구

국민건강보험공단 일산병원 외과 · ¹병리과, ²연세대학교 의과대학 외과학교실

Clinicopathologic Analysis of Gastrointestinal Stromal Tumors of the Colon and Rectum

Sung Hoon Choi, M.D., Seo Jeon Kim, M.D., Yun Jung Choi, M.D.¹, Byung So Min, M.D.², Jin Su Kim, M.D.², Seung Hyuk Baik, M.D.², Nam Kyu Kim, M.D.², Jung Gu Kang, M.D.

Departments of Surgery and ¹Pathology, Ilsan Hospital, National Health Insurance Corporation, Goyang; ²Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This study's aim is to investigate the clinicopathologic characteristics of colorectal gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and to evaluate the result of those tumors.

Methods: We retrospectively reviewed 22 patients who had been diagnosed with primary colorectal GISTs and who had undergone a surgical resection between October 1996 and July 2008.

Results: Colorectal GISTs accounted for 0.28% of all colorectal malignancies and 7.7% of all GISTs. Rectal GISTs (19, 86.4%) were more common than colonic GISTs (3, 13.6%). According to the National Institute of Health's (NIH) grading system, there were 1 (4.5%) very low, 5 (22.7%) low, 4 (18.2%) intermediate, and 12 (54.6%) high-risk tumors. The disease recurred in 7 patients (1 with intermediate risk and 6 with high risk). Recurrence sites were the liver (42.9%), the peritoneum (71.5%), and the lymph nodes (14.3%). Adjuvant imatinib therapy and/or radiation therapy were done for patients with microscopically positive margins of resection and high risk, of which one experienced a recurrence at 95 months after surgery. The five-year recurrence rates were 0% in the very-low-grade and low-grade groups, 33.3% in the intermediate-grade group, and 37.5% in the high-grade group. The five-year overall survival rates were 100% in the very-low-grade and low-grade groups, 66.7% in the intermediate-grade group, and 62.5% in the high-grade group.

Conclusion: Poor prognosis of colorectal GISTs was closely related to the tumor's histologic grade and size. Integrating surgery, molecular therapy, and radiation therapy might improve outcomes, but further study with more cases is needed.

Keywords: GISTs; Colorectum; Treatment; Recurrence

중심단어: 위장관간질성종양, 대장, 치료, 재발

서 론

위장관 간질종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST)

은 평활근육종(leiomyosarcoma), 평활근종(leiomyoma), 평활근모세포종(leiomylblastoma), 그 외 신경초종(schwannoma), 신경섬유종(neurofibroma), 여러 육종(sarcomas)들과 함께 대표적 간엽성 종양(mesenchymal tumor)이다. 선암, 유암종(carcinoid), 림프종에 비해 드문 종양으로, 위장관의 모든 악성 종양의 0.1-3%를 차지한다.^{1,2} GIST라는 용어는 1983년 Mazur와 Clark³에 의해 방추세포(spindle cell)형과 유사피세포(epitheloid)형으로 구성된 비상피세포 종양 군이라고 처음 사용되었고, 1998년 Kindblom 등⁴은 GIST가

Received : February 27, 2009 Accepted : October 8, 2009

Correspondence to : Jung Gu Kang, M.D.

Department of Surgery, Ilsan Hospital, National Health Insurance Corporation, 1232 Baekseok 1-dong, Ilsandong-gu, Goyang 410-719, Korea

Tel : +82.31-900-0003, Fax : +82.31-900-0019

E-mail : kangski@nhimc.or.kr

©2009 The Korean Society of Coloproctology

평활근 혹은 신경조직에서 기원한 종양과는 명확히 구분되며 장내 연동 운동을 조절하는 장관 조율기 세포(the interstitial cells of Cajal, ICC)에서 기원한다고 처음으로 보고하였다.

GIST의 발암과정 중 KIT (CD117; c-kit proto-oncogene protein product) 유전자 돌연 변이에 의한 tyrosine kinase KIT 단백질의 과발현 유무와 KIT 유전자의 gain-of-function 돌연변이가 중심적인 역할을 한다고 알려져 있으며,⁵ 면역조직화학 염색상 대부분의 GIST는 KIT 수용체(CD117) (95%)와 CD34 (60-70%)에 양성반응을 보인다.⁶

전체 GIST의 유병률은 일백만 명당 14.5명의 빈도로 보고되고 있다.⁷ 주로 위에서 50-60%, 소장에서 20-30%로 호발하고, 대장, 식도, 아주 드물게는 장간막 또는 대망, 후복막 등과 같이 위장관 외부에서 발생하는 경우도 있다.⁸⁻¹⁰ 대장의 GIST는 전체의 약 5-10%를 차지하며, 적은 증례로 인하여 특징에 대한 분석이 아직 미흡한 실정이다.

일차적으로 수술적 완전 절제가 치료의 기본이지만, 수술 만으로는 재발에 대해 효과적이지 못하고, 활성화된 KIT tyrosine kinase receptor를 표적으로 하는 imatinib mesylate (STI-571; Gleevec®; the signal transduction inhibitor that blocks the tyrosine kinase activity of KIT)을 이용한 보조요법과 방사선치료를 병행하고 있다. 그러나 GIST는 다양한 임상 경과를 가지고, 아직까지 진단과 예후 인자의 분석에 어려움이 있는 실정에 있으며, 현재까지는 종양의 크기와 유사 분열 개수가 중요한 예후 인자로 알려져 있다. 이에 저자들은 대장에서 발생한 GIST의 임상적, 병리학적 특성을 알아보고, 재발과 관련된 예후 인자와 치료에 따른 임상 경과를 살펴보고자 하였다.

방 법

1996년 10월부터 2008년 7월까지 국민건강보험공단 일산 병원과 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 총 7,852명의 환자가 대장 종물로 수술을 받았다. 이들 중 대장에서 기원한 GIST로 진단받은 22명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 하였다. 본 연구는 처음 진단 당시 대장의 원발성 종양을 대상으로 하였고, 내원 당시 재발된 GIST 1예는 제외되었다.

진단은 병리 조직검사에 의해 이루어졌으며, 세포밀도가 높고 세포배열이 불규칙하고 다양하며 세포질이 적고 핵이 짧은 방추형 또는 난원형이면서, 면역조직화학염색상 c-kit에 양성 반응을 보인 경우와 c-kit이 음성이지만 GIST의 병리적 소견을 보이면서 CD34에 양성, α -smooth muscle actin (SMA) 및

S-100 단백질에 음성인 경우를 GIST로 진단하였다.⁸ 종양의 크기는 수술 후 검체의 육안검색상 가장 긴 직경으로 나타냈고, 유사 분열의 수는 H&E 염색상 50개의 40배 시야당 관찰되는 유사분열의 수를 50 HPF (high power field)당 평균 유사분열 수로 정산하였다. 종양의 악성도는 종양의 크기와 유사 분열 개수를 근거로 2001년 National Institutes of Health (NIH)에서 제시한 재발 및 전이 위험도를 기준으로 한 분류법에 따라 분류하였다(Table 1). C-kit (polyclonal, 1:100; DAKO, Glostrup, Denmark), CD34 (monoclonal, 1:200; DAKO, Glostrup, Denmark), α -SMA (monoclonal, predilution; Zymed, USA) 및 S-100 protein (polyclonal, 1:200; Zymed, South San Francisco, CA, USA)에 대한 면역조직화학염색을 시행하여, 그 결과는 c-kit과 CD34는 종양세포의 세포막에, s-100 protein과 SMA는 세포질에 발현되고, 전체 종양 세포의 5% 이상에서 발현된 경우 양성으로 판정하였다. 종양의 크기, 종양의 유사분열 수, 절제면의 종양 세포 유무, 림프절 전이 여부 등에 대해서는 병리 검사 보고서를 바탕으로 조사하였다.

후향적 방법으로 대상환자의 나이, 성별, 내원 시의 주 증상, 종양의 위치, 수술 방법, 병합 치료, 전이와 재발여부 및 사망여부 등에 대해 의무기록 및 전화 연락을 이용해 조사하였다. 종양의 재발은 조직학적으로 원발성 종양의 재발이 확인되거나 방사선학적으로 명백한 증거가 있는 경우로 정의하였다.

종양 재발자와 비재발자의 연령, 종양의 크기, 수술 절제면의 종양세포 유무, 유사분열수 및 NIH 위험도를 χ^2 검정을 통하여 비교하였으며, 생존율 분석을 위해서는 Kaplan-Meier 법을 이용하였다.

Table 1. Proposed approach for defining the risk of aggressive behavior in GISTs (by NIH consensus meeting, Hum Pathol 33: 459-465, 2002)

Size*	Mitotic count (per 50 HPF)	
Very low risk	<2 cm	<5/50 HPF
Low risk	2-5 cm	<5/50 HPF
Intermediate risk	<5 cm	6-10/50 HPF
	5-10 cm	<5/50 HPF
High risk	>5 cm	>5/50 HPF
	>10 cm	Any mitotic rate
	Any size	>10/50 HPF

*size is the single largest dimension.
HPF=high-power fields.

결 과

임상적 특성

대상기간 동안 수술 후 대장의 GIST로 진단받은 환자는 총 22명으로, 동기 간 대장과 직장의 악성종양 중 0.28% (22/7,852예)였고, 전체 GIST 중 7.7% (22/298예)를 차지하였다.

전체 22명의 환자 중 남성이 7명, 여성이 15명으로 남녀 비는 1:2.1로 여성에서 높은 빈도를 보였고, 진단 당시 평균 연령은 55.1세(중앙 연령 52.5세)였으며, 연령층은 33세에서 72세까지 다양하였다(Table 2).

원발성 종양의 위치는 직장이 19예(86.4%)로, 결장 3예(13.6%) (횡행결장 1예, 하행결장 1예, 에스결장 1예)보다 많이 발생하였고, 주 증상은 변비와 혈변이 각각 8예(36.4%)와 7예(31.8%)에서 나타나 가장 흔한 증상이었고, 항문주위 동통, 복부 통증이 3예, 복부 불편감이 3예, 복부 종물감 2예, 잔변감이 2예, 그 외 항문 종물감, 배뇨 불편감, 실신이 각각 1예에서 나타났으며, 증상이 없는 경우가 4예 있었다(Fig. 1).

Table 2. Patient demographics and characteristics

All patients (n=22)	
Mean age (range)	55.1 (33-72) yr
Gender	
Female	15 (68.2%)
Male	7 (31.8%)
Tumor location	
Colon	3 (13.6%)
Rectum	19 (86.4%)
Tumor size	
<5 cm	8 (36.4%)
5-10 cm	11 (50.0%)
>10 cm	3 (13.6%)

Table 3. Tumor location and type of operation

Location	Operation	No. of patients	% of total (n=22)
Colon (n=3)			
Transverse colon	Segmental resection of transverse colon	1	4.5
Descending colon	Left hemicolectomy	1	4.5
Sigmoid colon	Low anterior resection	1	4.5
Rectum (n=19)			
	Abdominoperineal resection	8	36.4
	Ultra low anterior resection with coloanal anastomosis	7	31.8
	Transanal excision	2	9.1
	Transcoccygeal excision	1	4.5
	Hartmann's operation	1	4.5

수술적 치료

22예 모두에서 일차적으로 근치적 절제술이 시행되었다. 직장장에서 발생한 19예에 대해 각각 초저위 전방 절제술 및 대장항문 문합술 8예, 복회음 절제술 7예, 경항문 절제술 2예, 경미골 절제술 1예, 하트만(Hartmann's) 수술 1예를 시행하였다. 결장에서 발생한 3예 중, 에스결장 1예는 저위전방 절제술, 횡행결장 1예는 횡행결장 분절 절제술, 하행결장 1예는 좌결장 절제술을 시행하였다(Table 3).

병리 소견

종양의 평균크기는 6.9 cm (범위 1.6-25 cm)이었으며, 5 cm 미만인 경우는 8예, 5 cm 이상 10 cm 미만인 경우가 11예, 10 cm 이상인 경우가 3예이었다. 병리 결과에서 광범위 절제술을 시행 받은 후 절단면에 종양세포가 존재한 경우는 5예(복회음 절제술 2예, 초저위 전방 절제술 및 대장항문 문합술 3예)이었다. 복회음 절제술을 시행 받은 2예는 항문연 직장방에 위치하며, 크기가 각각 4 cm, 9 cm로 모두 측면 절단면에 종양 세포가 존재하였고, 초저위 전방 절제술 및 대장항문 문

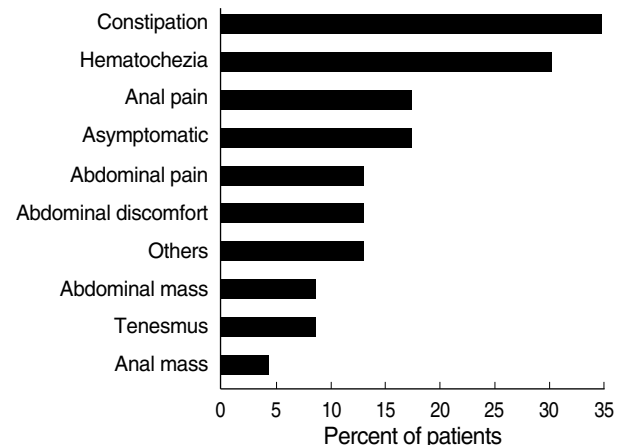


Fig. 1. Clinical presentations (n=22).

Table 4. Pathologic and immunohistochemical features

Lymph node metastasis	0% (0/15)
Cell type	
Spindle cell type	100% (22/22)
Epithelioid cell type	0% (0/22)
Immunohistochemical staining	Positive (>5%)
C-kit	81.8% (18/22)
CD 34	86.4% (19/22)
S-100 protein	9.1% (2/22)
SMA	0% (0/22)

SMA=smooth muscle actin.

합술을 시행 받은 3예 중 1예는 항문직장경계의 8 cm 종양크기로 측면 절단면, 1예는 항문연에서 3 cm 상방의 6 cm 종양크기로 원위부 절단면, 1예는 항문연 직상방의 5.4 cm 종양크기로 측면과 원위부 절단면 모두에서 종양 세포가 존재하였다. 50 HPF당 유사분열의 수는 5/50 HPF 미만인 10예, 5/50 HPF 이상이 12예이었다. NIH에서 제안한 종양의 크기

와 유사분열 수에 따른 재발 및 전이 위험도에 따른 조직학적 악성도(Table 1)로 분류하면, 초저위험군이 1예(4.5%), 저위험군이 5예(22.7%), 중간위험군이 4예(18.2%), 고위험군이 12예(54.5%)이었다. Fig. 2는 57세 남자의 수술 전 CT소견과 육안조직소견이고, Fig. 3은 고위험군 조직병리소견이다. 세포형태는 모든 예에서 방추형이었다. 림프절 절제술은

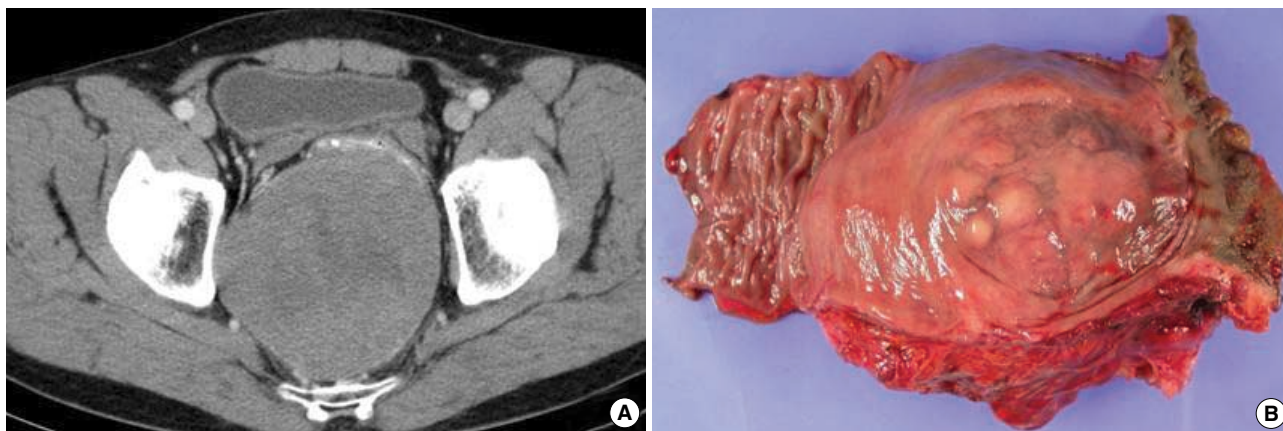


Fig. 2. (A) CT finding in a 57-yr-old male shows a 12-cm-sized huge rectal submucosal mass. He underwent an abdominoperineal resection, and (B) the specimen shows a roughly round and partly lobulated gray white solid mass located in the submucosal and transmural areas.

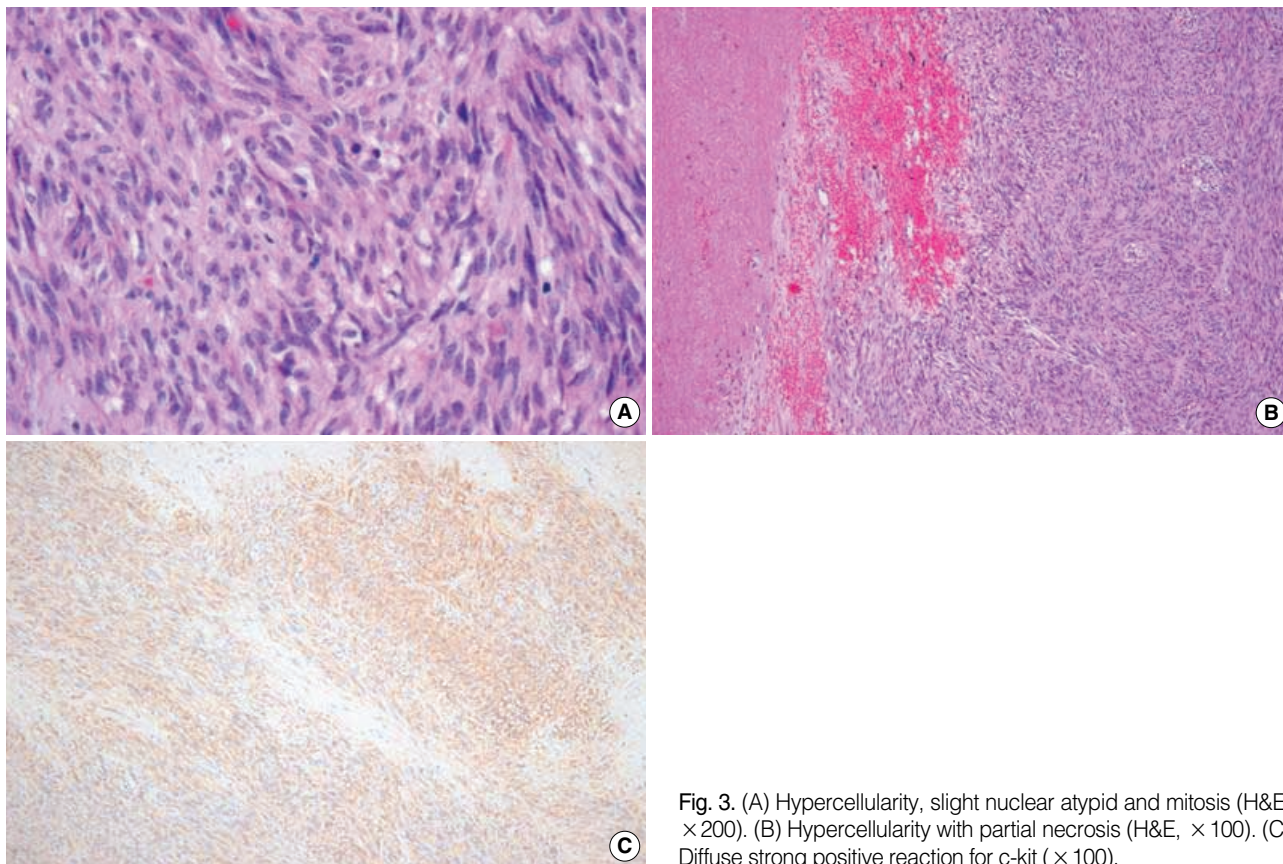


Fig. 3. (A) Hypercellularity, slight nuclear atypid and mitosis (H&E, $\times 200$). (B) Hypercellularity with partial necrosis (H&E, $\times 100$). (C) Diffuse strong positive reaction for c-kit ($\times 100$).

15예에서 시행되었는데, 모든 예에서 림프절 전이는 관찰되지 않았다(Table 4).

면역조직화학 염색

C-kit, CD34, S-100 protein과 SMA에 대한 면역조직화학염색 결과는 c-kit에 대해 81.8% (18/22명), CD34에 대해서는 86.4% (19/22명)에서 양성 반응을 보였고, 이 경우 대부분의 종양세포에서 발현되었다. 반면, S-100 protein에 대해서는 9.1% (2/22명)에서 양성 반응을 보였으나 이들은 종양세포의 20% 이하에서 발현되었고, SMA에 대해서는 모두 음성 반응을 나타내었다(Table 4).

병합 치료와 추적 관찰

수술 후 평균 추적 기간은 47.1 (3-129)개월이었다. 전체 22예 중 추적관찰 기간 중 재발이 발견된 환자는 7명(31.8%)으로, 수술 후 재발이 발견된 시점까지 평균 30.3 (2-95)개월이었다. 재발 환자의 성별은 남성이 4명, 여성이 3명이었고, 수술 당시 평균 나이는 58.4세이었다. 재발의 위치는 간

이 3예, 복막파종 5예, 대동맥주위 림프절 1예이었고, 이 중 2예에서는 간 전이와 복막파종이 동시에 관찰되어 주로 간과 복막 전이가 흔하게 나타났다(Table 5). 재발은 조직학적 악성도 분류에 따른 중간위험군과 고위험군에서만 발생하였는데, 중간위험군 4예 중 1예(25%), 고위험군 12예 중 6예(50%)가 재발하였다.

재발환자 7예 중 1예(14.3%) 만이 5 cm 이하였고, 6예(85.7%)가 5 cm 이상에서 발생하여 크기가 클수록 예후가 좋지 않은 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 보이지 않았다($P=0.073$) (Table 6).

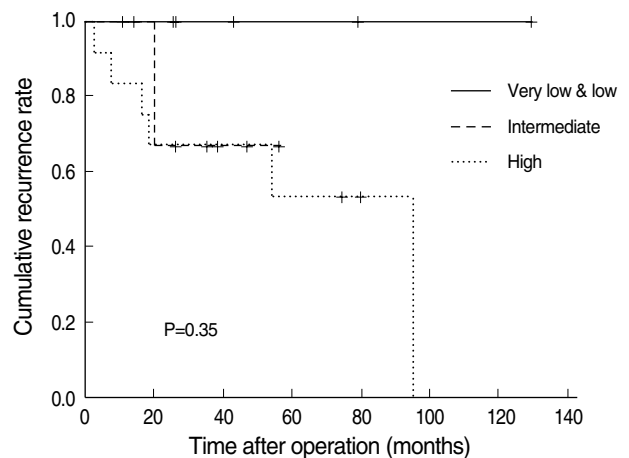


Fig. 4. Kaplan-Meier estimate of the recurrence rate according to the NIH grade of the GIST.

Table 5. Disease sites in the 7 patients with a metastatic GIST

Site	n	% of total (n=7)
Peritoneal only	3	42.9
Liver only	1	14.3
Peritoneum and liver	2	28.6
Any node	1	14.3

Table 6. Clinicopathologic features and recurrence

Prognostic factor	All patients (n=22)		Non recurrence (n=15)		Recurrence (n=7)		P value
	n	%	n	%	n	%	
Age (mean=55.5 yr)							0.421
<50	9	40.9	7	46.7	2	28.6	
>50	13	59.1	8	53.3	5	71.4	
Size (mean=6.9 cm)							0.073
<5	8	36.4	7	46.7	1	14.3	
5-10	11	50.0	7	46.7	4	57.1	
>10	3	13.6	1	6.7	2	28.6	
Surgical resection margin							0.519
Positive	5	22.7	4	26.7	1	14.3	
Negative	17	77.3	11	73.3	6	85.7	
Mitotic count							0.141
<5/50 HPF	10	45.5	9	60	1	14.3	
>5/50 HPF	12	54.5	6	40	6	85.7	
NIH grade							0.194
Very low	1	4.5	1	6.7	0	0	
Low	5	22.7	5	33.3	0	0	
Intermediate	4	18.2	3	20	1	14.3	
High	12	54.5	6	40	6	85.7	

유사분열 수에 따른 재발률에서는 전체 재발환자 7예 중, 50 HPF당 5개 미만인 예에서는 1예(14.3%)만이 재발하였고, 50 HPF당 5개 이상인 예에서 6예(85.7%)가 재발하여 유사분열 수가 많을 수록 예후가 좋지 않은 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다($P=0.519$) (Table 6).

조직학적 악성도에 따른 재발률을 살펴보면, 저위험군 이하의 악성도에서는 재발한 예가 없었고, 7예 모두 중간위험군 이상에서 재발하였다. 이 중에서도 중간위험군에서 1예(14.3%), 고위험군에서 6예(85.7%)가 재발하여 악성도가 높을 수록 재발률이 높았으나 통계학적 유의성은 없었다($P=0.194$) (Table 6). 조직학적 악성도에 따른 5년 재발률은 초저위험군과 저위험군에서는 0%, 중간 위험군에서는 66.7%, 고위험군에서는 82.5%로 조직학적 악성도가 높을 수록 재발률이 높았으나 통계학적 유의성은 없었다($P=0.35$) (Fig. 4). 5년 생존율은 초저

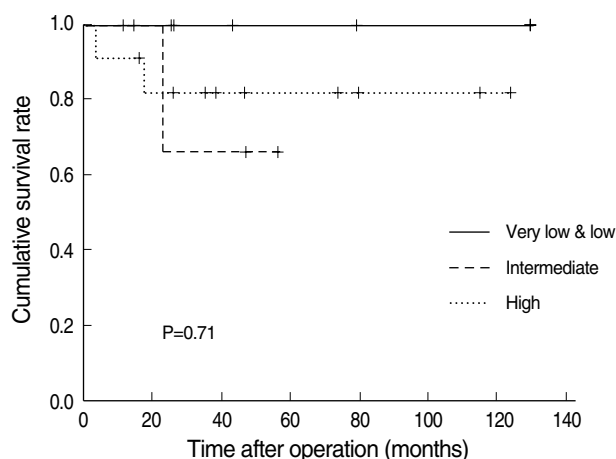


Fig. 5. Kaplan-Meier estimate of the overall survival rate according to the NIH grade of the GIST.

Table 7. Summary of patients and prognosis

(n=22)

Sex/age	Location	Type of operation	Size	Mitotic count (/50 HPF)	Resection margin	NIH grade	Post-op adjuvant treatment	Recurrence, months (Organ)	Treatment after recurrence	Follow up (month)	Status
M/53	Rectum	uLAR	1.6	0	Free	Very low		None		26	ANED
F/33	Rectum	uLAR	3	1	Free	low		None		25	ANED
F/49	Rectum	uLAR	2.4	<2	Free	low		None		14	ANED
F/46	Rectum	Transanal excision	2.3	0	Free	low		None		43	ANED
F/46	Rectum	Transcoccygeal excision	4	2-3	Free	low		None		79	ANED
F/60	D-colon	Lt. Hemicolectomy	5	0	Free	low		None		129	ANED
F/66	Rectum	APR	6.5	<5	Free	Intermediate		None		47	ANED
F/54	Rectum	APR	8	5	Free	Intermediate		None		56	ANED
F/72	Rectum	APR	6	<5	Free	Intermediate		20 (Peritoneal seeding)	Imatinib	23	DDD
F/43	Rectum	uLAR	6	<5	D	Intermediate	Imatinib	None		11	ANED
F/41	Rectum	APR	3	20-25	Free	High		None		80	ANED
F/67	Rectum	Transanal excision	4.3	45	Free	High	Imatinib	None		7	ANED
F/71	Rectum	uLAR	8	>10	L	High	Imatinib	None		26	ANED
M/45	Rectum	uLAR	4.5	50	D, L	High	Imatinib, RTx.	None		35	ANED
M/63	T-colon	Segmental resection of T-colon	25	>10	Free	High	Imatinib	None		38	ANED
F/67	Rectum	APR	6	>5	L	High	RTx.	None		74	ANED
F/45	Rectum	APR	9	17	L	High	RTx.	95 (Peritoneal seeding)	Imatinib	115	ANED
M/44	Rectum	uLAR	11.7	>5	Free	High		2 (Liver, Peritoneal seeding)	Imatinib	3	DOD
F/59	Rectum	APR	3.7	58	Free	High		7 (Para-aortic LN)	Imatinib	16	AD
F/72	S-colon	LAR	7	25	Free	High		16 (Liver)	Imatinib	17	DOD
M/57	Rectum	APR	12	>5	Free	High		18 (Liver, Peritoneal seeding)	Imatinib	47	AD
M/60	Rectum	Hartmann's operation	12	2-3	Free	High		54 (Peritoneal seeding)	Imatinib, RTx.	124	AD

T-colon=transverse colon; D-colon=descending colon; S-colon=sigmoid colon; uLAR=ultra low anterior resection; APR=abdominoperineal resection; D=distal margin positive; L=lateral margin positive; RTx.=radiation therapy; ANED=alive with no evidence of disease; DOD=dead of disease; AD=alive with disease; DDD=dead of different disease.

위험군과 저위험군에서는 100%, 중간 위험군에서는 66.7%, 고위험군에서는 62.5%로 조직학적 악성도가 낮을 수록 생존율이 높았으나 역시 통계학적 유의성은 없었다($P=0.71$) (Fig. 5).

수술 후 4예에서 방사선치료를 병행하였는데, 3예는 수술 후 절제면에 종양 세포가 남아있는 경우로 4,500 cGy를 조사 받았고, 1예는 수술 후 추적 관찰 중 골반 내 복막 전이가 있는 경우로 5,400 cGy를 조사받았다. 수술 후 보조요법으로 방사선치료를 시행한 3예 중 2예는 방사선 치료만 시행하였으며, 1예는 74개월 동안 재발이 없었고, 1예는 추적관찰 95개월에 복막전이가 관찰되었다. 1예는 방사선 치료와 imatinib 치료를 병행하여 35개월 동안 재발이 없었다. 수술 후 54개월만에 골반강 내 복막전이가 발견된 1예는 방사선 치료와 imatinib 치료를 병행하여, 이후 70개월 동안 재발종양의 크기 변화 없이 생존하고 있으며, 현재 외래 추적 관찰 중이다.

12예에서 imatinib (STI-571) 보조요법을 시행하였는데, 중간위험군 이상의 위험군에서 수술 후 보조요법으로 시행한 경우가 5예, 재발 후 시행한 경우가 7예였다. 수술 후 imatinib 보조요법을 시행한 5예 중 추적기간 동안 재발된 예는 없었다. 반면, 중간위험군 이상에서 imatinib 요법을 시행하지 않은 경우는 18예 중 13예로 이들 중 재발한 경우는 7예였다. 수술 후 절제면에 종양 세포가 존재하는 5예 모두에서 수술 후 방사선 치료 또는 imatinib 요법을 시행하였고, 1예에서 수술 후 95개월에 복막전이가 발생하였다. 이들 중 2예에서는 방사선치료와 imatinib 치료를 병행하여 시행하였는데, 1예는 절제면에 종양 세포가 남아있으면서 고위험군에 속한 경우였고, 다른 1예는 수술 후 추적관찰 중 골반 내 복막 전이가 발견된 경우였다(Table 7).

추적관찰 기간 중 3명의 환자가 사망하였는데, 모두 재발이 있었던 환자였다. 1예는 간전이, 1예는 간 전이와 복막과종이 동시에 있었던 환자로 2예 모두 imatinib 요법을 시행하였으나, 재발이 발견된 이후 1개월만에 간 전이의 진행에 의한 간 부전으로 사망하였다. 1예는 복막과종이 있던 환자로 재발 후 imatinib 요법 중 급성 간 부전 및 상부위장관 출혈로 사망하였다.

고 찰

Hirota 등^{5,11}의 연구에 의하면 c-kit 유전자의 세포 외(extracellular) 도메인, 막근접(juxtamembrane) 도메인, 그리고 타이로신 키나제(tyrosin kinase) 도메인의 gain-of-function 변이를 GIST의 원인으로 보고하고 있고, 최근 Miettinen과 Lasota 등¹²이 KIT 변이와 함께, PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha)의 변이가 중요하게 작용한다고 보고하고 있다.

주로 50세 이상에서 발생하며, 평균나이는 55세에서 65세로, 40세 이전에서는 드문 것으로 보고되고 있고, 성별 빈도는 남자에서 다소 많이 발생한다는 보고도 있으나, 다른 연구에서는 거의 차이가 없는 것으로 보고되고 있다.¹² 본 연구에서는 진단 당시 평균연령은 55.1세였으며, 남녀 비는 1:2.1로 다른 보고들과는 달리 여성에서 더 많은 빈도를 보였다.

주 증상은, 간엽성 종양의 주위 장기를 침범하지 않고 변위시키면서 크게 성장하는 성질로 인해 특이적이지 않고, 대부분 종괴 자체로 인한 증상 또는 출혈과 관련 있는데, 종괴의 크기, 위치, 성장 양상, 종양의 침윤 범위에 따라 증상이 다르게 나타난다.^{13,14} 본 연구에서 증상이 없었던 4예(18.2%)는 크기가 작고 병리소견상 괴사나 장벽침윤 등이 관찰되지 않는 특징을 보였다.

GIST의 진단은 수술 후 조직검사로 확진되며, 조직학적으로 세 가지 형태, 방추형 세포(spindle cell type) (70%), 상피양 세포(epithelioid type) (20%) 혹은 다형성 세포(mixed type)로 구성되어 있으며, 면역조직화학 염색상 CD117 (c-kit protein)와 CD34에 대해 양성을 보인다. 특히 CD117은 간엽성 종양 중 위장관 간질종양에 가장 특이적이어서 CD117 면역염색 양성이 진단에 절대적인 조건으로 제시되고 있다.^{7,12,15,16} 그러나 다른 소견들은 모두 GIST로 인정되나 CD117에 음성인 경우에 대해서는 그 기전으로 첫째, 세포 구조학적 특징(cytoarchitectural feature)은 전형적인 GIST의 특징을 보이지만 면역조직화학 염색적으로 비활성(inert)인 경우, 둘째, 조직 채취 과정에서의 문제(sampling error), 셋째, imatinib 치료 후에 다른 형태의 clonal evolution으로 인해 KIT expression이 멈춘 경우, 마지막으로 KIT mutation이나 KIT overexpression이 없이 발생하는 경우를 들고 있다.⁸ CD117, CD34와 함께 SMA, S-100 protein, desmin 등에 대한 면역조직화학적 분석도 진단에 유용한 방법으로 알려져 있는데, 이들 항체에 대한 양성반응을 분석하여 근육형(myoid type), 신경형(neural type), 혼재형(combined type), uncommitted type으로 분류하였고,¹⁷ 이들 세 분류(subtype)와 예후와의 상관관계에 대한 연구들은 각 연구마다 많은 차이를 보였다.^{8,17,18} Katz와 DeMatteo⁹는 GIST의 거의 대부분은 CD117 면역염색에 양성반응, CD34에 대해서는 60-70%가 양성, SMA에 대해 30-40%가 양성, S-100 protein에 대해서는 약 5%만이 양성반응을 보인다고 보고하였다. Miettinen 등^{12,19}은 결

장 GIST의 경우 CD117에 대해 약 94%에서 양성을 보이며, CD34의 경우에는 직장에서 90% 이상에서 양성을 보여, 타 장기(평균 60-70%)보다 높은 양성률을 보인다고 보고하였다. 본 연구에서는 CD117에 대해 81.8% 양성률을 보였고, CD34에 대해서는 86.4%에서 양성반응을 보여 직장에서 CD34의 발현율이 타 장기보다 높은 양상을 보였다. 위에서 발생한 GIST의 경우 약 70-80% 정도가 방추형 세포형인데 비해, 식도와 직장에서 발생한 GIST의 경우는 대부분이 방추형 세포형이라고 보고되고 있다.²⁰ 본 연구에서도 모든 예에서 세포형태가 방추형으로 보고되었고, 직장 GIST의 대부분이 방추형이라는 보고에 부합하였다.

현재 모든 GIST는 악성의 성향을 보일 수 있으며, 크기 1 cm 이하를 제외하고는 명확하게 양성이라고 말할 수 있는 것은 없다고 받아들여지고 있다.²¹ 수술 후 재발률은 연구에 따라 17-24% 정도로 보고되고 있다.^{7,22,23} 현재까지는 2001년 미국 NIH의 합의안에서처럼 종양의 크기와 유사분열 개수에 따라 재발과 전이의 가능성을 예측하고 있고, 그 외에 아직까지 확실하게 인정되고 있는 예후인자들은 없는 실정이다.^{8,24} 결장, 직장에서 발생하는 GIST의 대부분이 악성인 것으로 보고되고 있고,^{12,20,25} Miettinen 등¹⁹은 크기 5 cm 이상 또는 유사분열 수 5/50 HPF 이상(NIH 악성도 기준으로 중간위험군 이상)인 직장 GIST의 경우 임상적으로 악성으로 55-85%에서 재발 또는 전이를 보인다고 보고하였다. 본 연구에서도 NIH에서 제안한 조직학적 악성도(Table 1)에 따라, 초저위험군이 1예(4.5%), 저위험군이 5예(22.7%), 중간위험군이 4예(18.2%), 고위험군이 12예(54.5%)로, 임상적으로 악성으로 보는 중간위험군 이상이 16예(72.7%)를 차지하여, 위와 소장의 GIST가 임상적으로 각각 20-25%와 40-50%가 악성^{12,19,20,25}인 것에 비해 악성도가 높은 경향을 보였다.

전이에 의한 재발은 주로 간, 복막이 가장 흔하고, 드물게 림프절, 폐, 뼈로의 전이도 발견되는데, 첫 전이 장기가 간인 경우가 65%, 복막 표면이 50%, 간과 복막에 동시에 발견되는 경우가 20%로 보고되고 있다.^{9,10} 수술 후 전이가 발견되는 평균 기간은 19-25개월 정도인 것으로 보고되고 있다.^{2,10,26,27} 전이는 처음 수술 이후 10-15년 이후에도 발생할 수 있는 것으로 알려져 있어 오랜 기간의 추적관찰이 필요하다.^{3,19}

치료는 일차적으로 수술적 완전 절제가 완치를 위한 필수 요건이며, 절제면의 종양세포가 남아있지 않게 하기 위해 최선을 다해야 하나, 절제연을 길게 또는 넓게 남기는 것이 예후에 좋은 결과를 가져오는 것은 아니다.²¹ 실제로 종양 절제면의 현미경적 종양 세포의 잔존은 생존율에 영향을 미치지 않

는다는 보고도 있다.^{9,10} 본 연구에서는 광범위 절제술을 시행한 후, 절제면에 종양세포가 잔존하였던 5예 모두 수술 후 보조적 방사선 치료, imatinib 치료, 또는 방사선 치료와 imatinib 치료를 병행하였으며, 평균 48.2 (11-95)개월의 추적 관찰기간 동안 1예에서만 재발이 있었다. 따라서 수술적 불완전 절제를 예후 예측인자로 보기는 어려울 것으로 보인다. 또한 GIST는 림프절 전이를 거의 하지 않아 림프절 광청술이 꼭 필요한 것은 아니라고 보고되고 있다.^{21,27} 그러나 어떤 연구에서는 10-15%에서 림프절 전이가 있다고 보고하기도 한다.²⁷ 본 연구에서는 림프절 광청술을 시행한 15예 모두에서 림프절 전이는 관찰되지 않아 GIST가 림프절 전이를 거의 하지 않는다는 보고에 부합하였다. GIST는 부드럽고 부서지기 쉬우며, 재발의 원인이 되기 때문에 수술 중 파열되지 않도록 주의 하여야 한다.²¹

일차적으로 수술적 완전 절제가 치료의 기본이지만, 수술만으로는 재발에 대해 효과적이지 못하고, 방사선 치료와 imatinib 치료를 병행하고 있다. 방사선 치료는 주위 구조물에 대한 독성 때문에 사용이 제한적이며, 따라서 방사선 치료의 유용성은 불투명하다고 알려져 있다.²⁶ 그러나 방사선 치료는 직장 병변에 대한 재발감소에 효과가 있다는 보고도 있다.¹⁰ 본 연구에서는 수술 후 절제면에 종양세포가 남아있었던 경우와 수술 후 골반강 내 전이가 발견된 경우에 있어서 방사선 단독치료 또는 imatinib 병행 요법이 재발 방지와 생존율 향상에 도움이 될 수 있음을 시사하였다.

1998년 Hirota 등⁵이 GIST 환자 6명 중 5명은 KIT 유전자 변이가 있는 것을 발견하였고, 2년 후, 만성 골수성 백혈병 치료제로 사용하는 KIT 신호전달계의 강력한 억제제인 imatinib mesylate가 전이성 GIST 환자를 치료하는데 사용되기 시작하였다. 후향적 연구들에서 약 50% 환자들이 imatinib 항암치료에 반응을 보였으며, 75-85% 환자들에서 더 이상 병이 진행하지 않는 것이 관찰되었다.²¹ 본 연구에서는 중간위험군 이상의 위험군 중에서 절제면에 종양세포가 존재하거나, 종양의 크기나 유사분열수를 고려해 재발률이 매우 높을 것으로 판단되는 환자와 재발된 환자에 대해 선별적으로 imatinib 요법을 시행하여 재발 방지와 병의 진행을 막는데 효과가 있음을 시사하였다.

결론

대장에서 발생한 GIST는 모든 대장 악성종양의 0.28%, 전체 GIST 중 7.7%를 차지하는 매우 드문 질환으로 결장보다

직장에서 호발하였다. NIH 분류에 따른 중간위험군과 고위험군에서 재발이 확인되었고, 이들은 크기 5 cm 이상 또는 유사분열수 5/50 HPF 이상으로 임상적 악성에 부합하며, 전체의 72.7%를 차지하여 보고된 타장기 GIST의 악성도보다 높은 경향을 보였다. 병리 조직학적 악성도와 재발 및 예후와의 통계학적 의미는 없었으며, 수술 후 악성도에 따라 보조적 imatinib 요법 및 방사선 치료가 재발률을 낮출 수 있을 것으로 보이나 제한된 증례로 통계학적 유의한 결론을 얻기는 미흡하였다. 향후 대장 GIST의 예후와 관련된 인자들과 보조적 imatinib 항암치료 및 방사선치료의 효과에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Howe JR, Karmell LH, Scott-Conner C. Small bowel sarcoma: analysis of survival from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:496-508.
2. Kim CJ, Day S, Yeh KA. Gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinical and pathologic factors. *Am Surg* 2001;67:135-7.
3. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-19.
4. 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.
5. 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.
6. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:625-41.
7. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era-a population-based study in Western Sweden. *Cancer* 2005;103: 821-9.
8. 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.
9. Katz SC, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma. *J Surg Oncol* 2008;97:350-9.
10. 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;231:51-8.
11. Hirota S. Gastrointestinal stromal tumors: their origin and cause. *Int J Clin Oncol* 2001;6:1-5.
12. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
13. Baik SH, Kim NK, Lee JH, Lee KY, Sohn SK, Cho CH. Gastrointestinal stromal tumor of rectum: a report of 7 cases. *J Korea Surg Soc* 2005;68:117-22.
14. Park KC, Kim HC, Park IJ, Yu CS, Kim JS, Kim JC. Clinicopathologic and immunohistochemical features of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in the colon and rectum. *J Korean Soc Coloproctol* 2004;20: 371-7.
15. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213-20.
16. Muro-Cacho CA, Cantor AB, Morgan M. Prognostic factors in malignant gastrointestinal stromal tumors. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30:239-47.
17. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior and management. *Ann Surg Oncol* 2000;7:705-12.
18. Rudolph P, Chiaravalli AM, Pauser U, Oschlies I, Hillemanns M, Gobbo M. Gastrointestinal mesenchymal tumors-immunophenotypic classification and survival analysis. *Virchows Arch* 2002;441:238-48.
19. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1121-33.
20. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;135:1-22.
21. Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-84.
22. Demetri GD, von Mehren MV, 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.
23. Iesalnieks I, Rummele P, Dietmaier W, Jantsch T, Zulke C, Schlitt HJ, et al. Factors associated with disease progression in patients with gastrointestinal stromal tumors in the pre-imatinib era. *Am J Clin Pathol* 2005;124:740-8.
 24. Miettinen M, El-Rifai W, HL Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002;33:478-83.
 25. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8:5-10.
 26. Shiu MH, Farr GH, Papachristou DN, Hajdu SI. Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982;49:177-87.
 27. McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence W Jr, Kay S, Horsley JS 3rd, Parker GA. Gastrointestinal sarcomas. Analysis of prognostic factors. *Ann Surg* 1987;206:706-10.

편집인의 글

Gastrointestinal stromal tumor (GIST, 위장관 간질종양)는 불과 십여 년 전까지는 단지 위장관 벽에 생기는 평활근종(leiomoma) 또는 평활근육종(leiomysarcoma) 등의 비상피세포 종양의 하나로 생각되어 따로 주목을 받지는 못하였다. 그런데 최근 분자생물학적 기술의 발달로 이 종양은 평활근계의 분화보다는 오히려 신경계 분화를 보이거나 이 또한 schwannoma를 비롯한 neurogenic tumor와 구별이 되는, 현재는 장의 연동운동에 관여하는 것으로 보여지는 interstitial cells of Cajal이 그 기원으로 여겨지고 있다. 면역 조직 염색상 다른 비 상피 종양들과 구별되는 특이한 현상으로 c-kit (CD117)에 양성반응을 보인다. 이는 c-kit 수용체를 활성화 시키는 돌연변이(receptor activating mutation)가 원인으로 tyrosine kinase의 활성화로 이어지는 tumorigenesis가 그 기전이다.

GIST의 진단은 임상, 병리학적 및 세포유전학적 특징 소견들로 이루어지는데 병리 소견상 spindle cell (약 80%) 또는 epithelioid cell (약 20%) 형태를 보이며, 면역 염색상 c-kit (CD117) 양성을 보이면 GIST를 진단하게 된다. 면역 염색에 대부분(95%) 양성을 보이거나 일부 음성을 보이는 경우에도 유전자에 대한 돌연변이 검사를 해 보면 c-kit 유전자의 돌연변이나 platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRα)의 돌연변이를 발견하게 된다. 이 돌연변이 분석에서 c-kit mutation은 85-90%로 대부분을 차지하며 PDGFRα mutation은 5% 정도로 경미하다. c-kit mutations에서는 axon 11 mutation이 70% 정도로 가장 흔하고 다음이 axon 9 mutation으로 약 15%이며 그 나머지로 axon 13, 17 mutation 등을 관찰할 수 있다. 대개 c-kit나 PDGFRα 돌연변이 사이는 서로 배타적으로 이루어지나 GIST의 5-10%

정도에서는 이 두 가지 유전자의 어떤 돌연변이도 보이지 않는다. 그런데 c-kit의 면역 염색 양성 빈도와 그 유전자 돌연변이 빈도 사이에 차이를 보이는 것은 반드시 유전자의 돌연변이가 아니더라도 wild type의 silent c-kit가 다른 경로를 통해 활성화될 수 있기 때문이라고 한다. 아주 드물게는 면역 염색에 음성이고 c-kit나 PDGFRα의 돌연변이 검사 모두에도 음성을 보일 수 있는데, 이러한 GIST의 진단은 종양의 임상적 특성과 병리학적인 소견만으로 진단하게 된다. 물론 기타의 연부조직 종양에 특이한 s-100이나 smooth muscle actin, desmin과 같은 면역염색들에는 당연히 음성을 보여야 한다. GIST의 악성화 정도의 판단 2001년 NIH consensus의 제시에 따른 cutoffs 기준인 5-5로 size 5 cm 이상, mitosis 5개/50HPF 이상이면 고위험군의 악성으로 간주한다.^{1,2}

GIST의 장관에서의 발생빈도는 위에서부터 소장, 대장으로 갈수록 빈도가 줄어 대장 GIST는 10% 내외의 낮은 빈도를 보인다. 따라서 논문보고도 많지 않아 아직 대장 GIST의 임상적 특성이 뚜렷이 구별되지는 않는다. 그래도 지금까지의 몇몇 보고들과 본 논문의 결과처럼, 대장 내에서 결장보다는 직장에 많고 병리학적으로 위장 GIST가 상대적으로 epithelioid cell 형태가 많은데 비해 대장 GIST는 대부분이 spindle cell 형태로 epithelioid cell 형태는 극히 드물다고 한다. 또 소장의 GIST가 같은 크기, 같은 mitosis에서는 타 장기 GIST보다 악성도가 덜 하다고 알려진데 비해 대장 GIST는 비교적 고위험군이 많고 직장에 많아 수술적 완전 절제에 제한을 받을 수 있는 점들이 상대적으로 예후가 좋지 않을 것으로 생각된다.^{2,5}

GIST의 치료는 기존의 항암제 치료나 방사선 치료가 효과 없어 외과적 절제가 완치의 절대적인 원칙이나 최근 생물학적 표적치료제로 imatinib mesylate (Gleevec®)은 완전 절제가 어려운 경우나 전이성 GIST에서 효과 있다. 이 약제는 같은 tyrosine kinase의 활성화가 원인인 만성 골수성 백혈병

(chronic myeloblastic leukemia)의 치료제로 개발이 되었는데 유사한 GIST의 분자생물학적인 기전으로 적용한 결과 효능을 입증받은 것이다. Imatinib은 c-kit와 PDGFR α 를 모두 억제하는 first receptor tyrosine kinase inhibitor이다. 그러나 GIST의 10-15%는 이미 imatinib에 저항하며(primary resistance), 처음에 반응을 보여도 2년 내에 약 50%의 환자에서는 저항(secondary resistance)군이 된다. 유전자 돌연변이 분석상 axon11 c-kit mutation GIST은 imatinib에 비교적 잘 듣는데 반해서 axon17 c-kit mutation이나 axon 18 PDGFR α mutation은 imatinib에 잘 듣지 않는다. 최근에는 진행성 신장 암에 주로 사용되는 sunitinib maleate (Sutent[®])가 GIST에도 효과 있는데 imatinib 저항 GIST에 이차 약제로 사용되고 있다. Sunitinib은 c-kit, PDGFR α , β 뿐만 아니라 vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), colony-stimulating factor 1 receptor 등의 multi-target receptor tyrosine kinase inhibitor로서 작용한다. 또 다른 표적치료제로 CML 치료 시 imatinib에 듣지 않는 환자를 위해 개발된 mutant kinase inhibitor로서 nilotinib이 imatinib, sunitinib에 모두 저항을 보이는 GIST에 효능을 보인다는 보고도 있다.^{3,4}

빈도가 비교적 드문 대장 GIST는 본 논문에서처럼 장기간 꾸준한 관심과 지속적인 연구가 필요하며 국내외에 많은 논문이 발표되어 앞으로 위 소장과 구별되는 대장 GIST의 임상적, 병리학적, 분자 생물학적인 특성을 밝혀 나아가야 할 것이다.

REFERENCES

1. Hornick JL, Fletcher CD. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2007;38:679-87.
2. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, et al. KIT-Negative Gastrointestinal stromal tumors. Proof of concept and therapeutic implications. *AM J Surg Pathol* 2004;28:889-94.
3. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;20:5352-9.
4. Montemurro M, Schoeffski P, Reichardt P, Gelderblom H, Schutte J, Hartmann JT, et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer* 2009;45:2293-7.
5. Hassan I, You YN, Dozois EJ, Shayyan R, Smyrk TC, Okuno SH, et al. Clinical, pathologic and immunohistochemical characteristics of gastrointestinal stromal tumors of the colon and rectum: implications for surgical management and adjuvant therapies. *Dis Colon Rectum* 2006;49:609-15.

포천중문의대 외과
김종우