

샘낭암종에서의 C-kit 단백질 발현 및 돌연변이 분석

울산대학교 의과대학 서울아산병원 병리과학교실,* 이비인후과학교실,** 중앙혈액내과학교실***
조경자* · 최진* · 김상윤** · 남순열** · 최승호** · 김성배***

= Abstract =

C-kit Protein Expression and Mutation Analysis in Adenoid Cystic Carcinomas

Kyung-Ja Cho, M.D.,* Jene Choi, M.D.,* Sang Yoon Kim, M.D.,**
Soon Yuhl Nam, M.D.,** Seung-Ho Choi, M.D.,** Sung-Bae Kim, M.D.***

Departments of Pathology,* Otorhinolaryngology** & Hematooncology,*** University of Ulsan College of Medicine,
Asan Medical Center, Seoul, Korea

Objectives : To document the incidence and pattern of c-kit protein expression & mutation in adenoid cystic carcinomas.

Materials and Methods : Twenty-five cases of adenoid cystic carcinomas of the major and minor salivary glands and the upper and lower respiratory tract were subjected to the immunohistochemical study for c-kit (CD117 ; Dako). Nineteen cases of them were analyzed for mutations in exon 11 and exon 17 by PCR-SSCP, and in cases of need, by DNA sequencing.

Results : Twenty-three cases (92%) showed c-kit expression, but none showed mutations in exon 11 and exon 17. The expression was restricted to the inner luminal cells in all tubular types and most of cribriform adenoid cystic carcinomas, while the staining was diffuse in all solid variants and two cribriform types.

Conclusion : C-kit expression was common in adenoid cystic carcinomas, regardless of their origins. Although genetic bases await further studies, a clinical trial of tyrosine kinase inhibitors in adenoid cystic carcinomas, especially in solid variants, is considered encouraging.

KEY WORDS : Carcinoma, adenoid cystic · Salivary glands · C-kit protein · Immunohistochemistry · Mutation.

서론

C-kit은 145-165kD의 막단백질(CD117)을 합성하는 유전자로서, 이 단백질은 stem cell factor를 배위자로 하는 tyrosine 활성화소 수용체이다. c-kit 단백질은 태아 및 성인의 조혈세포, 비만세포(mast cell), 멜라닌세포, 아교세포, Cajal 사이질세포, 유방 상피 등에서 발현되며 그 해당 종양에서도 발현이 보고되었다¹⁾²⁾. 또한 gastrointestinal stromal tumor(GIST)나 비만세포종에서는 c-kit 유전자의 돌연

변이/결손이 증명되면서 c-kit 유전자의 이상이 종양 발생에 관여할 가능성도 제기되고 있다³⁾⁴⁾.

C-kit 유전자는 또한 최근에 개발된 small molecule kinase inhibitor(imatinib mesylate ; STI-571 ; Gleevec)의 표적이 될 수 있다는 점으로 임상적 견지로도 관심을 모으고 있다⁵⁾. 최근 소수의 논문에서 침샘 기원 종양의 c-kit 단백질 발현이 기술되었고, 그 중 샘낭암종은 높은 발현율을 보이는 것으로 보고되고 있다⁶⁻⁹⁾. 침샘에 호발하는 샘낭암종(adenoid cystic carcinoma ; ACC)은 초기 수술적 치료에도 불구하고 기간을 두고 국소 또는 원격 재발을 잘 하는 종양으로서 그 치료에 어려움이 많다. 저자들은 침샘 및 호흡기 점막침샘에 발생한 ACC에 대하여 c-kit 유전자 발현 여부와 그 양상 및 유전자 돌연변이 여부를 조사하였다.

교신저자 : 조경자, 138-736 서울 송파구 풍납동 388-1
울산대학교 의과대학 서울아산병원 병리과학교실
전화 : (02) 3010-4545 · 전송 : (02) 472-7898
E-mail : kjc@amc.seoul.kr

재료 및 방법

1. 대 상

2000년부터 2003년 중반까지 진단받은 샘낭암종(ACC) 중례 중 검체가 적절하였던 25예를 대상으로 하였다. 이들의 기원은 큰침샘 7예, 작은침샘 6예, 상기도 6예, 하기도 4예, 경부 2예이었다. 이들의 조직학적 소견을 재검색하고, 성장 양상에 따라 관상형(tubular type), 사상형(cribriform type), 충실형(solid type)으로 분류하였다.

2. 면역조직화학 염색

ACC 25예의 포르말린 고정 파라핀 포매 조직을 이용하여, c-kit 단백질에 대하여 통상적인 방법으로 면역조직화학 염색을 시행하였다. 4 μ m 두께의 조직 절편을 탈파라핀하고, 항원 증폭을 위하여 구연산 완충액에서 60분 간 증기 처리를 한 후, 0.3% 과산화수소수로 15분 동안 처리하고 차단 항체를 30분간 반응시켰다. 이후 일차 항체(CD117 마우스 단클론 항체, Dako)를 실온에서 1시간 처리한 후, 통상의 avidin-biotin-peroxidase 방법(LSAB kit, Dako)으로 반응시키고 3,3-diaminobenzidine으로 발색, hematoxylin으로 대조 염색하였다. 염색 결과를 판독하여 종양 세포의 5~25%에서 뚜렷한 세포질 또는 세포막 염색이 되었을 때(+), 26~50%에서 양성일 때(++), 50% 이상에서 양성일 때(+++)로 판정하였다.

3. 돌연변이 분석

대상 중 검체의 양이 충분하였던 19예의 포르말린 고정 파라핀 포매 조직을 이용하여 c-kit exon 11과 exon 17에 대하여 통상의 방법으로 중합효소반응 및 single strand conformational polymorphism(SSCP) 분석을 시행하였다.

중합효소반응을 위해서, 조직 200mg을 탈파라핀하고, 건조 조직을 만든 후, 용해 완충액과 proteinase K로 용해시키고, phenol/chloroform/isoamyl alcohol 혼합액, chloroform, ammonium acetate, ethanol의 차례로 처리하여 DNA 침전물을 얻었다. 이후 DNA, primer, 완충액, MgCl₂, dATP, dGTP, dTTP, dCTP, Taq polymerase를 혼합한 중합효소연쇄반응액을 제작하여 thermal cycler로 반응시켰다. 이때 사용한 primer는 다음과 같다.

exon 11 : 5'-GATCTATTTTTCCCTTCTCCCCA-CA-3'

5'-ATGGAAAGCCCCTGTTTCATACTGAC-3'

exon 17 : 5'-CCTCCAACCTAATAGTGTATTC-ACAGAGAC-3'

5'-GCAGGACTGTCAAGCAGAGAATG-3'

SSCP 분석을 위해서, 중합효소반응 생성물을 부하 완충

액에 가열하여 변성시킨 후 급냉시킨 반응액을 polyacrylamide gel에서 전기영동시키고 ethidium bromide로 염색, 자외선으로 검색하였다.

그 결과에 따라 2예에 대해서는 ABI Prism Sequencer (Model 3700)로 염기순서분석을 시행하였다.

결 과

ACC 25예 중 92%인 23예가 c-kit 단백질 발현을 보였고, 이 중 13예는 종양 세포의 50% 이상에서 양성 반응을 보였다(++ 10예, +++ 13예). 조직학적으로 관상형 3예 및 관상/사상형 4예에서는 모두 안쪽 관강 세포들이 중등도 농도의 염색상을 보이는 반면, 바깥쪽 근상피세포는 음성 반응을 보였다(Fig. 1). 사상형 14예 중 10예는 관상형과 유사하게 관강 세포만의 양성 반응을 보였고(Fig. 2), 2예는 전 종양 세포의 미만성 양성 반응을 보였으며(Fig. 3),

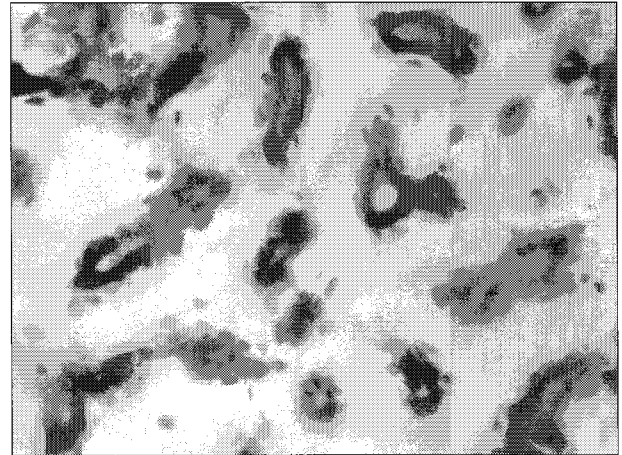


Fig. 1. C-kit protein is expressed in the inner luminal cells of tubular type adenoid cystic carcinoma(ABC method, \times 200).

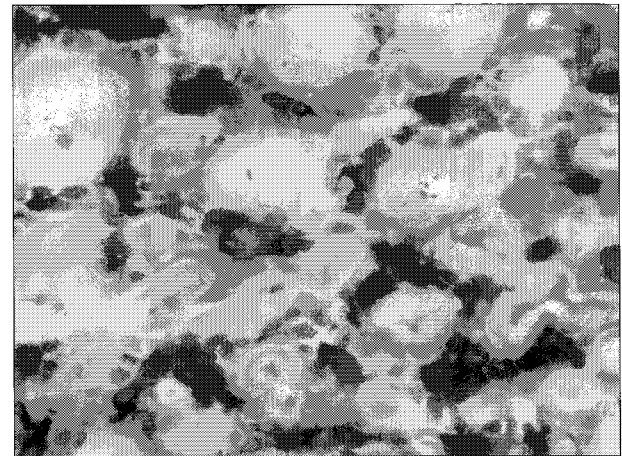


Fig. 2. Most of cribriform adenoid cystic carcinomas showed c-kit expression restricted to the luminal epithelial cells(ABC method, \times 200).

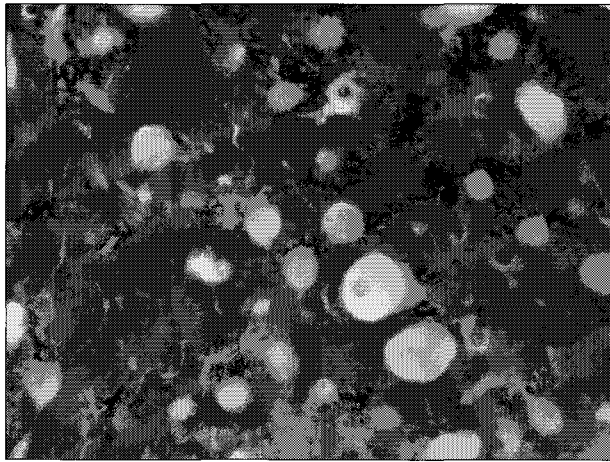


Fig. 3. Two cases of cribriform type manifested diffuse c-kit positivity in all tumor cells(ABC method, ×200).

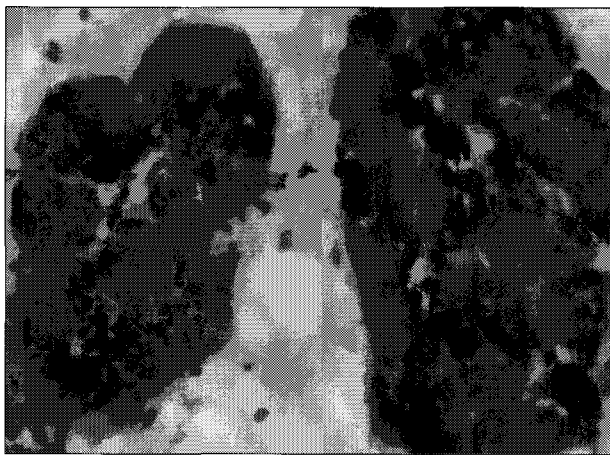


Fig. 4. Solid variants showed diffuse and strong staining pattern for c-kit(ABC method, ×200).

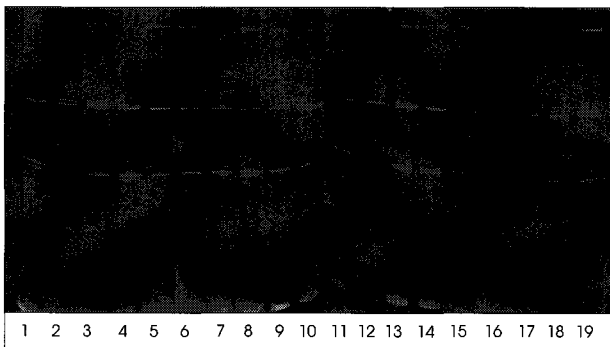


Fig. 5. PCR-SSCP for exon 11 of c-kit gene revealed no abnormal bands in 19 tested cases.

2예는 음성 반응을 보였다. 충실형 4예는 모두 세포에 따른 차이가 없는 강농도 양성 소견을 보였다(Fig. 4). 종양의 위치에 따른 c-kit 발현의 차이는 없었다.

C-kit 유전자 exon 11 및 17에 대하여 중합효소반응 및 SSCP 분석을 시행했던 19예 중 17예에서는 이상 소견이 발견되지 않았으며, 2예에서 몇 개의 약한 띠가 관찰되어 염기순서분석을 하였으나 돌연변이는 발견되지 않았다

(Fig. 5). 결과는 Table 1에 요약하였다.

고 찰

C-kit 유전자는 feline sarcoma retrovirus NZ4-FeSV 전환유전자의 인체 상동 유전자로서 145~165kD의 막단백질(CD117)을 합성한다. 이 단백질은 구조적으로 platelet-derived growth factor 수용체(PDGFR)나 colony-stimulating factor-1 수용체와 유사한 tyrosine 활성화소이다. 그 배위자는 stem cell factor, mast cell growth factor, 또는 steel factor라고 불리는 성장인자로서 태생 초기에 여러 조혈 세포의 성장과 분화에 관여한다. C-kit은 또한 배아세포 및 멜라닌세포의 이동과 발달에도 필요하다¹⁾.

성인의 정상 조직에서는 비만세포, Cajal 사이질세포, 멜라닌세포, 아교세포, 생식샘 사이질세포, 유방 상피세포 등에서 c-kit 발현이 관찰되었고, 이들 세포 기원으로 생각되는 여러 종양에 대한 연구가 활발히 진행된 결과, 비만세포종, gastrointestinal stromal tumor(GIST), 흑색종, 아교모세포종, 배아세포종, 유방암, 급성 및 만성 골수성백혈병 등에서 c-kit 단백질의 발현이 확인되었다¹⁻⁴⁾. 그 외에도 소세포성 및 비소세포성 폐암종, 자궁내막암종, 갑상샘암종, 활막육종, 골육종, Ewing 육종, 신경모세포종, Wilms 종양, 횡문근육종 등 다양한 악성 종양에서 c-kit 단백질 발현이 새롭게 발견되고 있어서, c-kit 수용체/배위자의 활성화가 종양 발생, 성장 또는 분화에도 관여할 가능성을 시사하고 있다¹⁾¹⁰⁾. 또한 GIST의 대다수에서 c-kit 유전자의 exon 11의 기능증가 돌연변이가 발견되었고, 비만세포종의 일부에서는 exon 17의 돌연변이가 보고되어 c-kit 유전자의 돌연변이가 종양 발생에 관여할 가능성도 제기되고 있다³⁾⁴⁾.

침샘 종양의 c-kit 발현에 관하여는 최근 소수의 논문이 발표된 바 있다. 1999년 Holst 등⁶⁾이 30예의 ACC 중 90%의 c-kit 발현 현상을 처음 기술한 이후, 2000년 Jeng 등⁷⁾은 79예의 다양한 침샘 암종 중 샘낭암종, 림프상피암종 및 근상피암종에서만 c-kit 발현이 관찰되었다고 보고하였다. Penner 등⁸⁾은 ACC의 강한 c-kit 발현과 그 양상이 polymorphous low-grade adenocarcinoma(PLGA)와의 감별 진단에 도움이 된다고 하였으나, Edwards 등⁹⁾은 ACC 뿐 아니라 PLGA 및 양성 종양인 단형성 선종에서도 94%의 예가 c-kit 발현을 보여서 c-kit이 유사한 조직학적 소견을 보일 수 있는 이들 침샘 종양 간의 감별점이 되지는 못한다고 기술하였다. 침샘 종양과 c-kit에 관한 연구가 아직 광범위하지는 않으나, 현재까지는 ACC의 높은 발현율(80~100%)과, 특히 충실형에서의 강한 양성 반응이 공통적으로 기술되어 있다⁶⁻⁹⁾.

본 연구에서도 25예 중 92%의 ACC가 c-kit 단백질 발

Table 1. Clinicopathologic, immunohistochemical and PCR-SSCP results

Case	Sex/age	Location	Histologic pattern	C-kit expression	C-kit mutation	
					Exon 11	Exon 17
1	F/59	Parotid	Tubular	++, luminal	-	-
2	F/42	Parotid	Tubular/ciribriform	++, luminal	-	-
3	M/60	Tonsil	Tubular/ciribriform	+++ , luminal	ne	ne
4	F/35	Parotid	Solid	+++ , diffuse	-	-
5	F/43	Neck (recurrence)	Ciribriform	++, luminal	-	-
6	F/45	Neck (recurrence)	Solid	+++ , diffuse	-	-
7	F/49	Nasal cavity	Ciribriform	+++ , luminal	ne	ne
8	F/48	Oral cavity	Tubular/ciribriform	+++ , luminal	-	-
9	F/35	Maxillary sinus	Ciribriform	++, luminal	-	-
10	F/29	Parotid	Ciribriform	+++ , luminal	-	-
11	F/31	Oropharynx	Ciribriform	++, luminal	-	-
12	F/59	Nasopharynx	Ciribriform	+++ , luminal	-	-
13	F/51	Trachea	Ciribriform	++, luminal	-	-
14	F/17	Trachea	Tubular	++, luminal	-	-
15	F/48	Submandibular gland	Tubular	++, luminal	-	-
16	M/38	Bronchus	Tubular/ciribriform	+++ , luminal	-	-
17	M/72	Nasal cavity	Ciribriform	+++ , luminal	-	-
18	F/63	Palate	Ciribriform	+++ , diffuse	-	-
19	F/42	Ethmoid sinus	Ciribriform	+++ , luminal	ne	ne
20	F/63	Bronchus	Ciribriform	+++ , diffuse	-	-
21	F/13	Parotid	Ciribriform	-	ne	ne
22	F/54	Nasopharynx	Ciribriform	-	ne	ne
23	M/56	Buccal mucosa	Solid	+++ , diffuse	-	-
24	M/60	Nasopharynx	Solid	++ , diffuse	-	-
25	M/56	Submandibular gland	Ciribriform	++ , luminal	ne	ne

ne : not examined

현을 보였으며, 그 염색상에서 두 가지 다른 양상이 관찰되었고, 이는 조직학적 유형과 연관이 되었다. 즉 관상형 또는 관상/사상형 7예와 사상형 중 10예(71%)는 종양 세포 중 관상을 구성하는 안쪽 상피 세포에서만 c-kit이 양성 있었던 반면, 충실형 4예와 사상형 2예에서는 그러한 구별 없이 전체 세포에서 양성 반응이 관찰되었다. Penner 등은 충실형에서의 미만성 c-kit 발현은 종양 세포의 불균질성 소실과 관세포로의 일방적 분화를 시사하며 불량한 임상적 경과와도 연관할 가능성이 있다고 고안하였다⁸⁾. 본 연구에서는 흥미롭게도 사상형 ACC 2예가 충실형과 같은 미만성 염색 양상을 보였다. 이들 증례의 조직학적 소견을 재검색하여 보니, 많은 부분에서 분명한 상피-근상피 구조 없이 핵/세포질 비율이 높은 한가지 세포로 이루어져 있고 간혹 면포성 괴사를 동반하고 있는 등 고등급의 소견을 보여서, 이들은 비록 체모양을 취하고 있지만 진정한 사상형 ACC 라기 보다는 충실형의 변형일 것으로 생각되었다. 따라서 임상적 경과도 충실형 ACC과 유사할 것으로 사료된다.

C-kit 발현과 임상적 경과와의 관계는 아직 불확실하다. C-kit 단백질은 지금까지는 종양의 예후 인자보다 일종의 표

지자로서의 의미를 부여받아왔다. 예후 인자로서의 c-kit에 관한 연구 결과는 별로 나와 있지 않은데, Ewing 육종에 대한 연구에서는 c-kit 발현을 보인 약 30%의 증례가 c-kit 음성 증례들과 다르지 않은 경과를 보였다고 하였다¹¹⁾. 그러나 ACC의 경우 이미 검증된 예후인자인 조직학적 유형과 c-kit 발현 양상을 비교해 볼 때 c-kit과 종양의 생물학적 행태 간의 상관성이 시사되고 있다. 앞으로 더 규명해 보아야 할 문제이다.

ACC의 c-kit 발현은 적어도 exon 11 및 exon 17 돌연변이에 의한 것은 아닌 것으로 추정된다. Holst 등⁶⁾ 및 Jeng 등⁷⁾도 본 연구 결과와 같이 ACC에서 exon 11 및 exon 17 돌연변이를 찾지 못하였다. Exon 11 및 17은 c-kit 유전자 중 juxtamembrane domain 및 tyrosine kinase domain에 해당하는 중요한 exon이며 GIST 및 비만세포종에서 다양한 돌연변이가 동반되는 것으로 밝혀져 있다. 이러한 돌연변이는 c-kit의 지속적인 활성화를 유도하여 종양발생 가능성을 유발할 것으로 추측되고 있다^{3,4)}. ACC에서 관찰된 c-kit 단백질이 어떤 돌연변이와 연관되어 있는지, 어느정도 활성화된 상태인지 현재로서는 미지수이다.

GIST와는 달리 정상 침샘에서는 발현되지 않는 단백질이 종양에서 발현되는 것으로 보아 유전자 증폭도 가능한 기전으로 추정된다.

정상 침샘 조직의 c-kit 발현에 관해서는 여러 논문에서 관상피의 양성 반응이 기술되어 있으나⁷⁻⁹⁾, 이는 침샘 관상피세포에 풍부한 biotin 성분 때문에 발생하는 비특이적 반응이며, 실제 침샘의 관상피세포는 biotin 차단을 하지 않는 한 avidin-biotin-complex 법을 적용한 모든 면역조직화학염색에서 약양성으로 염색된다¹²⁾¹³⁾. 본 연구에서도 정상 관상피의 세포질 염색이 관찰되었으나, 세포막에 집중되는 뚜렷한 세포질 염색이 아닌 흐린 과립성 염색상으로서 이는 비특이적 반응에 해당하다고 판단하였다.

최근에 개발된 small molecule tyrosine kinase inhibitor 인 imatinib mesylate(STI-571 ; Gleevec ; Glivec)는 PDGFR, abl 및 c-kit을 표적으로 시험관내 인산화 및 세포 증식 억제 효과가 입증되었으며, 임상 시험 결과 만성골수성백혈병 뿐 아니라 진행된 악성 GIST의 치료제로도 인정받은 바 있다¹⁴⁾. 그러나 최근에는 GIST에서 발견된 다양한 mutant kit 중 imatinib mesylate에 의해 인산화 억제가 되지 않는 세포주에 관한 논문이 발표되었고¹⁵⁾, 비만세포종양에서도 imatinib mesylate에 의해 억제되지 않는 돌연변이주가 보고되었다¹⁶⁾. 또한 wild type kit의 경우에도 시험관내에서 stem cell factor로 활성화를 시키면 imatinib mesylate에 의해 mutant kit와 동일하게 억제된다¹⁵⁾¹⁶⁾. Imatinib mesylate의 생체내 효과는 wild type kit보다 늘 활성화가 되어 있는 mutant kit을 발현하는 종양의 경우에서 더 현저할 것으로 추측할 수 있지만, 다양한 시험관내 실험 결과를 보면 충분한 개인 차가 예상된다. 최근의 한 보고에서는 c-kit 발현이 미약했던 전이성 GIST 환자에서도 imatinib mesylate 치료에 대한 좋은 반응이 있었다고 하였다¹⁷⁾.

ACC의 c-kit 발현에 관해서는 그 유전자적 기전, 활성화 정도, 임상적 의미 등 아직 규명해야 할 문제가 남아 있고, 따라서 imatinib mesylate의 효과를 추정하기는 아직 이르지만, 이 종양의 강한 c-kit 발현과 현재 겪고 있는 치료의 어려움을 고려할 때 재발성 ACC, 특히 충실형의 경우 imatinib mesylate의 적용을 고려해볼 만 하다고 사료된다.

결 론

C-kit 단백질은 침샘과 호흡기 기원의 샘낭암종에서 대부분 발현되었고, 충실형에서 가장 강하게 나타났으며, 그 유전자적 근거는 exon 11 및 17의 돌연변이는 아닌 것으로 추정된다. 정상 침샘 및 호흡기 분비샘에서 발현되지 않는 이 성장 인자 수용체의 샘낭암종에서의 높은 발현율(92%)은 샘낭암종의 발생 또는 진행에서의 c-kit 유전자의 역할

을 시사하지만, 그 기전은 앞으로 규명해야 할 과제이다. 임상적으로, 재발성 샘낭암종, 특히 충실형의 경우 imatinib mesylate의 적용을 고려해볼 만 하다고 사료된다.

중심 단어 : 샘낭암종 · C-kit 단백질 · 면역조직화학 · 돌연변이.

References

- 1) Matsuda R, Takahashi T, Nakamura S, et al : Expression of the c-kit protein in human solid tumors and in corresponding fetal and adult normal tissues. *Am J Pathol.* 1993 ; 142 : 339-346
- 2) Lammie A, Drobnjak M, Gerald W, Saad A, Cote R, Cordon-Cardo C : Expression of c-kit and kit ligand proteins in normal human tissues. *J Histochem Cytochem.* 1994 ; 42 : 1417-1425
- 3) Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M : Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol.* 1999 ; 154 : 53-60
- 4) Arber DA, Tamayo R, Weiss LM : Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues : value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol.* 1998 ; 29 : 498-504
- 5) Sawyers CL : Rational therapeutic intervention in cancer : kinases as drug targets. *Curr Opin Gene Dev.* 2002 ; 12 : 111-115
- 6) Holst VA, Marshall CE, Moskaluk CA, Frierson HF Jr : KIT protein expression and analysis of c-kit gene mutation in adenoid cystic carcinoma. *Mod Pathol.* 1999 ; 12 : 956-960
- 7) Jeng YM, Lin CY, Hsu HC : Expression of the c-kit protein is associated with certain subtypes of salivary gland carcinoma. *Cancer Lett.* 2000 ; 154 : 107-111
- 8) Penner CR, Folpe AL, Budnick SD : C-kit expression distinguishes salivary gland adenoid cystic carcinoma from polymorphous low-grade adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2002 ; 15 : 687-691
- 9) Edwards PC, Bhuiya T, Kelsch RD : C-kit expression in the salivary gland neoplasm adenoid cystic carcinoma, polymorphous low-grade adenocarcinoma, and monomorphic adenoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2003 ; 95 : 586-593
- 10) Smithey BE, Pappo AS, Hill DA : C-kit expression in pediatric solid tumors : a comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* 2002 ; 26 : 486-492
- 11) Scotlandi K, Manara MC, Strammiello R, et al : C-kit receptor expression in Ewing's sarcoma : lack of prognostic value but therapeutic targeting opportunities in appropriate conditions. *J Clin Oncol.* 2003 ; 15 : 1952-1960
- 12) Lu CS, Kashima K, Daa T, Yokoyama S, Yanagisawa S, Nakayama I : Immunohistochemical study of the distribution of endogenous biotin and biotin-binding enzymes in ductal structures of salivary gland tumours. *J Oral Pathol Med.* 2000 ; 29 : 445-451
- 13) Bussilati G, Gugliotta P, Volante M, Pace M, Papotti M : Retrieved endogenous biotin : a novel marker and a potential pitfall in diagnostic immunohistochemistry. *Histopathology.* 1997 ; 31 : 400-407

- 14) Dagher R, Cohen M, Williams G, et al : *Approval summary : imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res. 2002 ; 8 : 3034-3038*
- 15) Chen H, Isozaki K, Kinoshita K, et al : *Imatinib inhibits various types of activating mutant kit found in gastrointestinal stromal tumors. Int J Cancer. 2003 ; 105 : 130-135*
- 16) Zermati Y, De Sepulveda P, Feger F, et al : *Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 on the kinase activity of wild-type and various mutated c-kit receptors found in mast cell neoplasms. Oncogene. 2003 ; 22 : 660-664*
- 17) Bauer S, Corless CL, Heinrich MC, et al : *Response to imatinib mesylate of a gastrointestinal stromal tumor with very low expression of KIT. Cancer Chemother Pharmacol. 2003 ; 51 : 261-265*