

위의 위장관 간질 종양의 임상적 특징 및 예후

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

김민형 · 허 훈 · 김신선 · 김성근 · 전경화 · 송교영 · 김진조 · 진형민 · 김 욱 · 박조현 · 박승만 · 임근우
김승남 · 전해명

목적: 본 연구에서 수술로 절제된 위의 위장관 간질 종양(GISTs) 환자들의 임상적 특징과 치료방법 및 예후에 영향을 미치는 인자들을 밝혀보고자 하였다.

대상 및 방법: 1992년부터 2002년까지 가톨릭대학교 의과대학 외과학교실에서 GISTs로 진단 받고 수술을 시행한 환자의 파라핀 포매조직을 이용하여 CD117 (c-kit) 면역조직화학염색상 확진된 76명의 환자를 대상으로 하였다. 이들의 나이, 성별, 위치, 크기, 세포분열지수를 파악하고 Ki67, p53 면역화학 염색을 시행하였으며 c-kit 유전자의 변이 여부를 확인한 후 이들 인자의 예후인자로서의 가치를 평가하였다.

결과: 대상 환자 76명의 평균 나이는 55.9세였으며 남자가 34명이었고 여자는 42명이었다. 평균 추적검사 기간은 42개월이었다. 환자들은 복통(27명, 36%)과 출혈(20명, 26%)을 주소로 내원한 경우가 가장 많았으며 위의 상부 1/3에 종양이 위치한 경우가 47명(62%)으로 가장 많았고 수술방법은 종양의 위치보다는 크기와 유의한 관계를 보였다($P < 0.05$). GISTs 분류상 고위험군에 해당하는 환자군이 중등도 위험군과 저위험군에 비하여 의미있게 무병기간이 짧았고($P=0.05$) 종양의 크기가 5 cm 이상 큰 경우($P=0.017$), 유사분열의 수가 5/50 HPF 이상 많은 경우($P=0.042$) 그리고 Ki67 과발현된 경우($P=0.046$), c-kit 유전자의 변이를 보이는 경우($P=0.037$)가 예후가 좋지 않았다.

결론: 종양의 크기가 5 cm 이상 큰 경우, 유사분열의 수가 5/50 HPF 이상 많은 경우 그리고 Ki67이 과발현된 경우와 c-kit 유전자의 변이를 보이는 경우가 환자의 예후에 좋지 않은 영향을 미치는 인자였다. 이런 예후 인자를 보이는 환자들에 있어서 수술 후 추적검사 과정에 있어서 보다 세심한 관찰이 필요하겠다.

중심 단어: 위장관 간질 종양, 예후 인자, c-kit, Ki67

서 론

위의 위장관 간질 종양(gastrointestinal stromal tumor, GISTs)

책임저자: 전해명, 서울시 영등포구 여의도동 62
여의도성모병원 외과, 150-713
Tel: 02-3779-2020, Fax: 02-786-0802
E-mail: hmjeon@catholic.ac.kr

접수일 : 2006년 6월 12일, 게재승인일 : 2006년 7월 20일

은 위장관에서 발생하는 가장 흔한 간엽성 종양(mesenchymal tumor)으로 위, 소장, 대장, 식도 순으로 발생하며 전체 위장관 암종의 0.1~0.3%에 해당한다.(1) 40대에서 60대에 호발하며 남녀에 따른 차이는 없다.

증상은 비특이적이고 그 발생 장기와 크기에 따라 다르며 증상을 동반한 경우 복부 통증과 출혈, 거대한 종괴 형태로 나타난다. 특징적인 증상이 없어 건강 진단 시 시행하는 내시경으로 발견이 되거나 위장관의 다른 원인으로 수술 시 부수적으로 발견되는 경우가 종종 있으며 그 임상양태가 매우 다양하다. 진단은 면역염색화학법으로 GISTs의 94%정도에서 CD117의 양성을 보이며 60~70%의 GISTs에서 CD34 양성 발현을 확인할 수 있다. 이를 통해 기존의 위장관 근육종들과의 감별진단이 가능해졌다.(2)

GISTs는 KIT수용체의 구조적인 활성화에 의해서 종양형성 초기에 일어나며 c-kit유전자 타이로신 카이나제의 gain-of-function 변이가 발생의 중요한 원인이다. 첫 진단 시에 약 10%의 환자에서 전이를 보이는데 일반적으로 간전이 가 가장 흔하며 복막전이는 드물고 림프절이나 비복부장기의 전이는 거의 일어나지 않는다.(3)

GISTs의 예후를 예측하는 인자로는 종양의 크기, 유사분열 개수, c-kit 변이, 종양 괴사 및 세포성, 조직내 괴사, 병변 발생 부위 등의 병리학적 인자가 이용되고 있지만 이러한 인자들만을 이용하여 다양한 임상 양상을 나타내는 GISTs의 예후를 객관적으로 예측하기는 어려워 최근 위암, 폐암, 유방암 등의 악성 종양에서 예후 인자로 이용되는 여러 가지 생물학적 지표들을 이용한 연구가 시도되고 있다. 이 중 c-kit 유전자 변이 유무와 세포 증식에 관여하는 면역학적 지표인 Ki67 증식지수, PCNA (proliferating cell nuclear antigen), 유세포 측정기(flow cytometry), P53 등이 보고되고 있다.(4-6)

저자들은 위에 발생한 GISTs들의 임상적인 특성과 치료 방법 및 효과를 분석하고 기존의 인자들과 함께 GISTs의 예후를 예측하는 데 쓰일 수 있는 인자의 종류를 확인하고 이의 임상적 활용방안에 대하여 알아보려고 하였다.

방 법

1) 대상

1992년 1월부터 2002년 12월까지 가톨릭대학교 부속병원에서 위장관의 간질 종양으로 수술한 117명의 환자 중 CD117을 이용한 면역조직화학 검사에서 GISTs로 확진된 환자에서 조직의 고정 및 보관 상태가 양호하여 최근까지 추적 관찰이 가능한 76명을 대상으로 하였다. 대상 환자는 유사분열과 종양의 크기에 따라 분류한 초저위험군, 저위험군, 중위험군, 고위험군의 네 가지로 분류하였다.

2) DNA 추출

파라핀 제거 과정을 거친 후 QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN Inc., Valencia, USA)을 이용하여 DNA를 추출하였다. 추출된 DNA는 UV/VIS Spectrophotometer (Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA)를 사용하여 260/280 nm에서 DNA 농도 및 순도를 측정 후 사용할 때까지 -20°C 에 보관하였다. 기준치에 미달되는 DNA는 재정제하거나 다시 DNA를 추출하여 최종 농도가 50 ng/dl, 순도가 1.75 이상 되게 준비하였다.

3) 종합효소 연쇄 반응과 DNA 정제 및 배열순서 분석

c-kit 유전자의 exon 9, 11, 13, 17 네 곳의 유전자 부위에 대한 시발체를 사용하여 종합효소 연쇄 반응을 시행하였다. 종합효소 연쇄 반응은 감지시발체, 항감지시발체 각 20 pmol, DNA template 2 μl , dNTP (Perkin-Elmer, Norwalk, USA) 250 μM , Taq DNA polymerase (Perkin-Elmer, Norwalk, USA) 0.1 μl , 10 \times PCR 완충액(6.7 mM Tris (pH8.8), 16.6 mM NH_4SO_4 , 6.7 mM EDTA, 10 mM β -mercaptoethanol: Perkin-Elmer, Norwalk, USA) 등의 혼합물에 증류수를 첨가하여 최종용량이 50 μl 가 되게 하였고 thermal cycler인 GeneAmp PCR System 9600 (Perkin-Elmer, Norwalk, USA)를 이용하여 첫 단계로 95°C 에서 5분간 반응시킨 후 변성(denaturation: 95°C , 30초) 아닐링(annealing) 및 확장(extension: 72°C , 1분) 과정을 통하여 35회를 반복하여 증폭시켰고 아닐링은 exon 9와 exon 13은 63°C , exon 17은 57°C 에서 30초간 시행하였다. 종합효소 연쇄 반응이 끝난 후 효과를 더 높이기 위해 72°C 에서 10분간 연장 반응을 시행 후 증폭을 종료하였다.

PCR 시행 후 얻어진 산물 50 μl 중 5 μl 를 2% agarose gel에 부하하고 1 \times TAE (0.4 M Tris acetate, 20 mM EDTA) 완충액 용액 속에서 100 volt로 상온에서 45분간 전기영동하였다. 이후 agarose gel 분체로부터 gel을 잘 분리하여 Gel Doc 2000 UV Transilluminator (Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA)를 사용하여 355 nm의 자외선으로 촬영하여 띠를 확인하였다. 띠가 잘 나오지 않은 것은 위의 과정을 반복하였고, 1개의 띠만 선명하게 나온 경우는 바로 나머지 45

μl 의 PCR산물을 QIAquick PCR purification 방법(QIAGEN Inc., Valencia, USA)을 거쳐 ABI 3700 sequence (Applied Biosystems, Foster City, USA)로 DNA 배열 순서를 분석하였다. 하지만 1개의 선명한 띠와 2~3개의 흐릿한 띠가 함께 나온 경우는 나머지 45 μl 의 산물을 전기 영동하여 위와 같은 방법으로 촬영하여 띠를 확인한 후 gel상의 선명한 띠 부위를 오려서 미세원심분리기에서 원심분리한 후 65°C 의 수조에서 띠 조각을 10분간 녹였다. 그 후 Gene Clean kit (Bio101, La Jolla, USA)을 사용하여 Kit 안에 들어있는 10 μl 의 glassmilk용액과 결합되어 있는 DNA를 추출하여 다시 2 μl 의 DNA template를 만들었다. 처음과 같은 방법으로 50 μl 의 혼합물을 만들어 PCR을 다시 시행하여 1개의 띠만 선명하게 나온 것을 확인한 후 45 μl 의 PCR 산물을 동일한 방법으로 DNA 배열순서를 분석하였다. 국소 상도성 탐색(Local homology search)은 National Center for Biotechnology Information (NCBI) 프로그램의 BLAST suite을 이용한 개인 컴퓨터 running Linux로 실행하였다.

4) Ki 67, p53 면역조직화학염색

수술 후 얻어진 포르말린 고정 파라핀 포매 조직을 4 μm 두께로 박절한 후 건조용 오븐에 넣어 90분간 $55\sim 59^{\circ}\text{C}$ 로 처치하고 xylene과 100%, 90%, 80%, 70%을 사용하여 탈파라핀 과정을 시행하였다. 항원성을 되살리기 위해 고압멸균기에서 15분간 전처치를 하고 효소 활성을 억제하기 위해 0.3% 과산화수소에 15분간 처리한 후 phosphorylated buffered saline (PBS)로 5분씩 3회 세척하였다. 비특이적 염색을 억제하기 위해 소혈청(bovine serum)으로 30분간 반응시키고 Ki67 (7B11, mouse monoclonal, 1 : 50, ZYMED, San Francisco, USA)과 p53 (sc-126, mouse monoclonal, 1 : 50, Santa Cruz biotechnology, Inc., Santa Cruz, USA)의 일차 항체를 사용하여 반응시킨 다음 4°C 에서 하룻밤 동안 처리한 후 PBS로 세척하였다. 그 후 LSAB Kit (Research Genetics Huntsville, USA)를 사용하여 biotin이 결합된 이차 항체(rabbit antimouse IgG; DAKO, Carpinteria, USA)를 30분간 반응시키고 PBS로 세척한 후 Avidin-biotin complex를 10분간 처리하고 나서 PBS로 세척하였다. 발색제로는 AEC를 사용하여 10분간 반응시키고 Mayer's hematoxylin으로 7분간 대조 염색하였으며 Universal mount로 봉입한 후 광학 현미경으로 관찰하였다. 항원에 대한 정확한 반응성을 평가하기 위해 일차 항체를 제외하고 위의 염색 과정을 단계적으로 시행한 조직을 음성 대조군으로 사용하였다.

5) 면역조직화학염색의 판독

Ki67 항원은 최소 1,000개의 종양 세포에서 염색된 핵이 차지하는 비율이 10% 이상인 경우를 과발현으로 판독하였고 P53 단백질은 붉게 염색된 세포핵이 5% 이상인 경우 발현을 보인 것으로 판독하였다(Fig. 1).

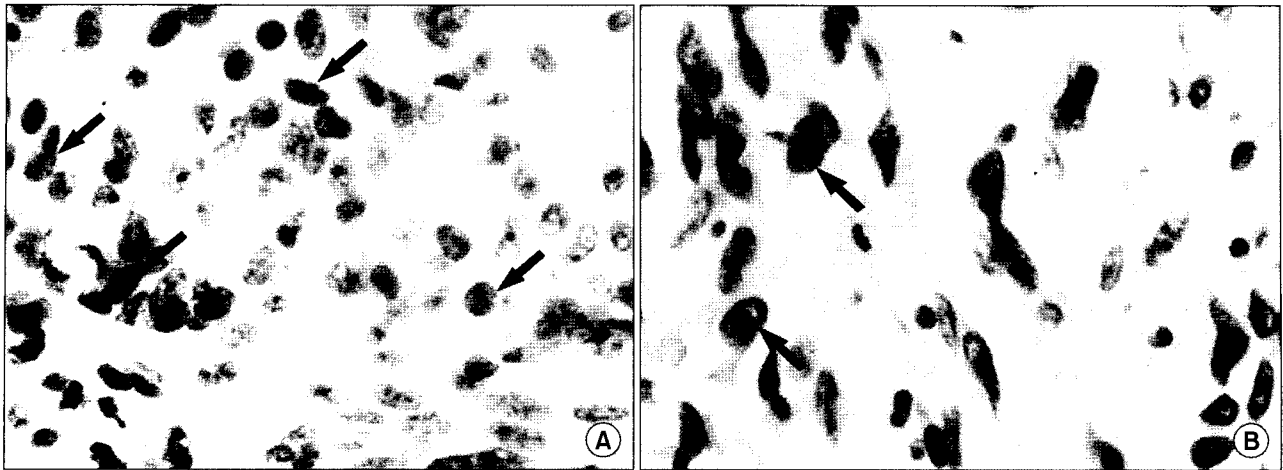


Fig. 1. Immunohistochemical staining of formalin-fixed paraffin- embedded specimens of the gastrointestinal stromal tumors. (A) The nuclei of the tumor cells overexpress Ki67 antigen (×400 magnification). (B) The nuclei of the tumor cells express p53 protein (×400 magnification).

6) 통계분석

자료의 통계학적 비교분석은 SPSS를 사용하였다. 다변량 분석에는 Cox regression방법을 사용하였고 장기 생존율과 무병 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하였으며 Log-rank test로 검증하였다. 신뢰구간은 95%로 설정하였으며 P값이 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1) 임상 병리학적 특징

전체 76예 중 남자가 34명 여자가 42명이었으며 평균 연령은 55.8세였다.

GIST을 지닌 환자들의 주소는 통증 27예(36%)과 출혈 20예(26%)가 가장 많았으며 그 외 종물감, 무증상, 소화불량의 순으로 호소하였다(Fig. 2).

2) 종양의 위치와 수술방법

전체 76예 중 상부 1/3에 47예(61.8%), 중간 1/3에 12예(15.8%), 하부 1/3에 17예(22.4%)가 발생하였으며, 46예에서 췌기 절제술을 시행하였고 이 중 개복술이 31예, 복강경하 췌기 절제술이 15예였으며 나머지는 위 근위부 및 원위부 아전 절제술, 위 전 절제술을 시행하였다. 위에 발생한 GISTs의 평균크기는 6.7 cm였으며 이들 크기에 따라 수술 방법의 차이가 유의한 상관관계를 보였다(P<0.05). 크기가 5 cm 이하의 경우 췌기 절제술이 가능하였고 1990년 말 이후에는 주로 복강경하 췌기 절제술을 시행하였으며, 5 cm 이상의 경우에는 종양의 위치에 따라 이에 합당한 위절제술을 시행하였다(Table 1).

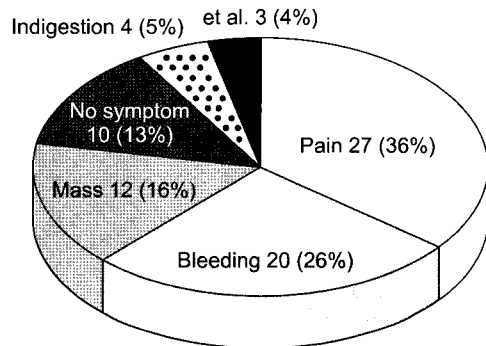


Fig. 2. Chief complaint of GISTs patients.

Table 1. Operation method according to tumor site

| | Wedge resection | Proximal gastrectomy | Distal gastrectomy | Total gastrectomy | Total |
|------------|-----------------|----------------------|--------------------|-------------------|-------|
| Upper 1/3 | 30 | 4 | | 13 | 47 |
| Middle 1/3 | 11 | | | 1 | 12 |
| Lower 1/3 | 5 | | 12 | | 17 |
| Total | 46 | 4 | 12 | 14 | 76 |

WR (mean tumor size = 5.2 cm) vs PG or DG or TG (mean tumor size = 9.1 cm): size dependent (P<0.05).

3) Flecher 등에 의한 분류와 무병 생존율의 상관관계

76예 중 초저위험군은 없었고, 저위험군 7예(9.2%), 중위험군 37예(48.7%), 고위험군 32예(42.1%)였다(Fig. 3). 각 군의 장기 생존율을 비교 분석한 결과 고위험군의 환자군에서 중등도나 저위험군에 비하여 의미 있게 무병 기간이 짧았다($P=0.05$)(Fig. 4). 14예(18.4%)의 환자가 추적검사 중 평균 25개월 후에 재발하였으며 간 전이로 재발한 환자가 12예(85.7%)로 재발의 대부분을 차지하였으며 이 중 3예에서 폐와 복막 등의 복합 재발이 나타났다.

4) 종괴의 크기와 유사분열 개수

76명의 전체 환자를 종양의 최장 길이에 따라 5 cm 이하와 5~10 cm, 10 cm 이상으로 분류했을 경우에 각각 32명(43%), 25명(34%), 17명(23%)이 여기에 해당되었으며 2명의 환자는 측정이 불가능하였다. 전체 환자들의 평균 무질병 기간은 100개월이었으며 이와 비교하여 10 cm 이상인 군의 평균 무질병 기간은 18개월로 큰 차이를 보였다. 각각 군의

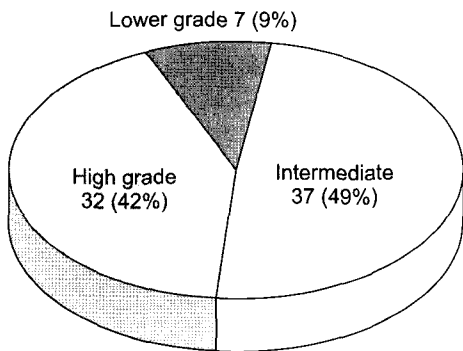


Fig. 3. Distribution according to classification by New grade system.

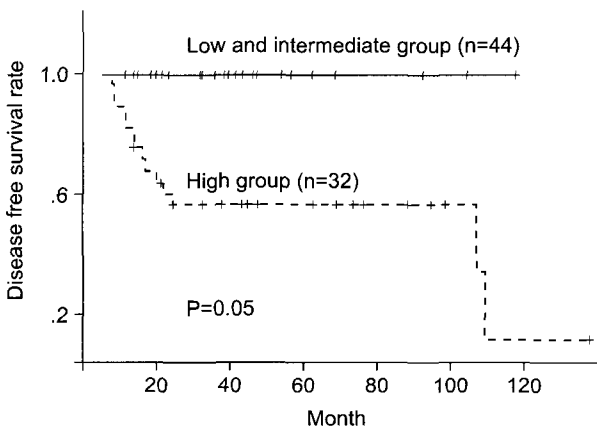


Fig. 4. Comparison of disease-free survival according to grade.

무병 생존율은 유의하게 차이를 보이고 있었다(5 cm 이하 vs 5~10 cm; $P=0.0478$, 5~10 cm vs 10 cm 이상; $P=0.017$)(Fig. 5).

76명의 환자가 유사분열이 측정되었고 이들을 5/50HPF 이하인 군과 5/50HPF 이상인 군으로 분류했을 때 44명(58%)과 32명(42%)이 이에 각각 해당되었다. 이 두 군 간의 무병 생존율은 5/50HPF 이상의 군이 유의하게 짧았다($P=0.042$)(Fig. 6).

5) c-kit 유전자 변이

총 76예 중 7예(9%)에서 유전자 변이를 보였으며 7예 모두 exon 11에서 변이가 일어났다. exon 11 변이는 모두가 missense 변이로 3예가 아미노산의 결손, 2예는 아미노산의 치환과 결손을 동반하는 변이였고 2예는 염기의 점돌연변이(point mutation)에 의한 아미노산의 치환으로 일어났다. 변이는 exon 11의 Lys550-Val560에서 모두 일어났으며 그

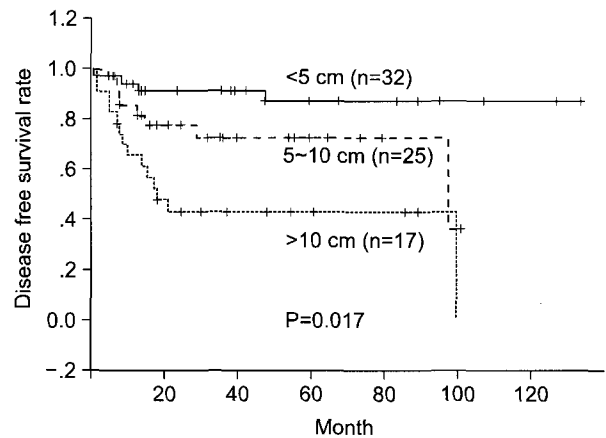


Fig. 5. Comparison of disease-free survival according to tumor size.

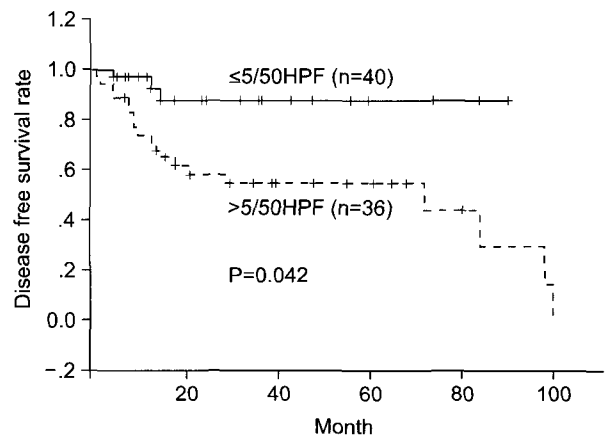


Fig. 6. Comparison of disease-free survival according to mitotic count.

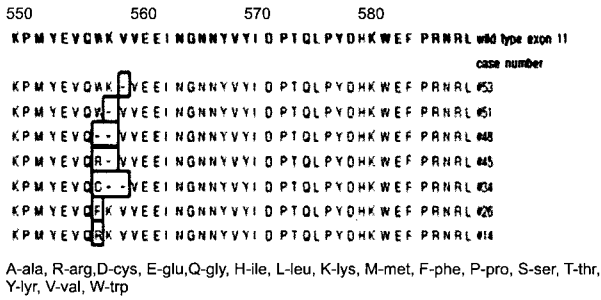


Fig. 7. c-kit mutation in exon 11 of gastric GISTs. #53,51,58: deletion, #45,34: deletion with amino acid change, #26,14: amino acid change.

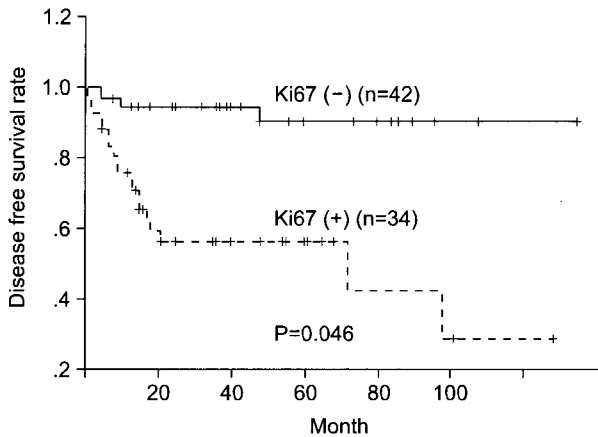


Fig. 8. Comparison of disease-free survival according to Ki67 express.

중 codon 557과 558에서 변이가 가장 빈번하게 일어났다. 그 외 codon 559에서 변이가 일어났다. exon 9, 13, 17번에서는 변이가 발생하지 않았다(Fig. 7).

c-kit 유전자 변이가 일어난 7예의 5년 생존율 60%에 비해 유전자 변이가 일어나지 않았던 69예(82.8%)로 유전자 변이에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보였다(P=0.037).

6) Ki 67과 p53의 면역조직화학적 발현에 따른 예후

Ki 67은 총 76예 중 34예(44.7%)에서 과발현을 보였는데 초저위험군과 저위험군에서는 과발현이 없었으며 중위험군에서 2예(5.8%), 고위험군에서 32예(94.2%)로 고위험군에서 Ki67 과발현이 유의하게 많았고(P<0.0001), 생존율과의 관계를 분석한 결과 과발현을 보인 환자는 5년 생존율 43.3%, 과발현이 없는 42예에서 85.7%로 역시 통계학적 유의함을 보였다(P=0.046)(Fig. 8).

p53은 총 76예 중 29예(38.2%)에서 발현을 보였고 초저위험군에서 발현은 없었으며 저위험군에서 6예(20.6%), 중위험군에서 5예(17.2%), 고위험군에서 18예(62.2%)로 고위험군에서 발현이 많았으나 생존율과 통계적으로 유의한 상관

Table 2. Multivariable prognostic factors related to disease free survival

| | Multivariable | |
|---------------------------|---------------|---|
| | P-value | Relative risk (95% confidence interval) |
| Tumor size (>5 cm) | 0.017 | 0.137 (0.021~0.745) |
| Mitotic index (>5/50 HPF) | 0.042 | 0.189 (0.045~0.903) |
| Ki67 IHC (>10%) | 0.046 | 0.192 (0.047~0.951) |
| c-kit mutation | 0.037 | 0.156 (0.027~0.843) |

관계는 없었다.

7) 생존율 분석

단변량 분석에서 유의한 인자들을 Kaplan-Meier 방법으로 long-rank test을 이용하여 다변량 분석을 시행한 결과 GISTs의 크기, 유사분열 개수, Ki67 과발현 여부, c-kit 돌연변이 등이 생존율에 영향을 미치는 독립적 인자임을 알 수 있었다(Table 2).

고 찰

GISTs은 위장관계에서 발생하는 가장 흔한 간엽 종양으로 그 빈도는 위(50~60%), 소장(20~30%), 대장(10%), 식도(5%), 장간막 및 후복막(10%) 순으로 나타난다.(7) 평균 호발 연령은 60세 전후이며 40세 이전에 발견되는 경우는 드물고 남녀의 발병차이는 보이지 않는다. 본 연구의 경우 평균 연령은 55.86세, 남녀비는 1 : 1.2로 기존의 보고들과 유사하였다.

흔한 증상으로는 위장관 출혈(20~50%), 복통(40~50%), 종괴감(25~40%) 등이 있으며(8) 증상이 전혀 없어 건강 진단시 내시경 혹은 방사선 검사 그리고 다른 수술 중에 우연히 발견되는 경우도 10~30%로 알려져 있다.(1) 본 연구에서는 통증이 가장 흔한 증상이었으며 이어서 출혈, 종괴감 등의 순서로 호소하였다. 마찬가지로 증상이 없는 경우가 10예(13%)였다.

GISTs는 전 위장관에서 발생할 수 있으며 위에 발생하는 GISTs가 전체 GISTs의 약 2/3를 차지하며 소장에서 발생하는 동일한 크기의 종양보다 예후가 좋은 것으로 알려져 있다.(9) Emory 등은 1,004예의 환자를 분석한 결과 해부학적 위치가 예후 측정에 중요하다고 주장하였다.(10)

위에 발생한 GISTs의 표준 치료는 외과적 절제술이다. 초기 치료 실패의 원인이 불충분한 수술적 절제와 재발에 있는 만큼 수술의 목표는 GISTs를 둘러싸고 있는 막의 파열 없이 육안적인 안전거리는 물론 병리적으로도 충분하고 완전한 절제 범위를 확보하면서 절제를 시행하는 것이다. 특

히 종괴의 파열은 종양세포의 복강 내 전이의 위험이 높고 재발 가능성이 농후해지므로 절제 시 주의하여야 한다. 수술 방법은 종괴의 크기로 결정되며, 일반적으로 5 cm 이하의 경우 개복 혹은 복강경하 췌기 절제술을 시행하며, 5 cm 이상일 경우 그 해부적 위치나 타 장기와의 관계들을 고려하여 위절제술을 시행한다. 본 연구에서도 수술 방법의 결정에 종괴의 크기가 유의한 상관 관계를 보였다. 위에서 발견된 총 76예에서 위를 크게 세 부분으로 나눈 결과에서 위치와 예후 및 수술방법과는 연관성이 없었으나 종양의 크기와 수술 방법 간에는 통계학적 연관($P < 0.05$)이 있었다.

GISTs는 악성화되면 조기에 간이나 복강 내로 전이하는 예후가 나쁜 종양으로 예후를 예측하고 치료를 대비하는 것이 필요하다. GISTs의 예후를 예측하는 인자로는 종양의 크기, 유사분열 개수, c-kit 변이, 종양 괴사 및 세포성, 조직 내 괴사, 병변 발생 부위 등의 병리학적 인자가 이용되고 있지만 이러한 인자들만을 이용하여 다양한 임상 양상을 나타내는 GISTs의 예후를 객관적으로 예측하기는 어려워 최근 위암, 폐암, 유방암 등의 악성 종양에서 예후 인자로 이용되는 여러 가지 생물학적 지표들을 이용한 연구가 시도되고 있다. 이 중 c-kit 유전자 변이 유무와 세포 증식에 관여하는 면역학적 지표인 Ki67 증식지수, PCNA (proliferating cell nuclear antigen), DNA ploidy, P53 등이 보고되고 있다.(2,3)

GISTs의 예후를 측정하는 데 있어서 가장 객관적이고 유용한 지표는 크기와 유사분열수이다. 대다수의 GISTs들의 오랜 추적결과 재발이나 전이의 가능성의 차이는 있으나 그 위험성이 존재한다는 점에 근거하여 크기의 기준을 5 cm, 유사분열의 수를 50고배율당 5개를 기점으로 해서 초저위험군, 저위험군, 중간 위험군, 고위험군의 네 군으로 표시한다. 본 연구에서도 길이에 따라 5 cm 이하와 5~10 cm, 10 cm 이상으로 분류했을 경우 생존율에 유의한 차이를 보였다(5 cm 이하 vs 5~10 cm; $P=0.0478$, 5~10 cm vs 10 cm 이상; $P=0.017$). 유사분열에 있어서도 5/50HPF 이하인 군과 5/50HPF 이상인 군으로 분류했을 두 군 간의 무병 생존율은 5/50HPF 이상의 군이 유의하게 짧았다($P=0.042$). 또 고위험군의 환자에서 중등도나 저위험군에 비해 의미 있게 무병 기간이 짧았다($P=0.05$).

GISTs에서는 KIT의 발현이 c-kit유전자의 변이에 의해 배위자의 결합이 이루어지지 않은 상태에서, KIT수용체의 구조적인 활성화에 의해서 종양 형성 초기에 일어나며 c-kit유전자의 gain-of-function 변이가 GISTs 형성에 필수적인 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있다.(11) c-kit 유전자 다양한 변이는 exon 11의 거의 모든 codon 안에서 발생하며(70~85%) 이 경우 다른 곳에서 발생하는 것보다 상대적으로 예후는 좋다.(12,13) exon 9로 부호화된 세포 외 영역(EC domain)의 변이가 5~13%에서 나타나며 대부분 소장 혹은 대장에서 발견되고 이 경우 예후가 나쁘며(14) 또 다른 exon 13, 17에

서도 4% 정도 변이가 나타나는 것으로 보고되고 있다. 본 연구에서도 c-kit유전자의 변이는 exon 11에서만 관찰되었다. c-kit 유전자 변이의 빈도는 15%에서 92%까지 다양하고 평균 50~60%로 알려져 있는데(10,15) 저자들의 경우 9.2%에서 변이가 확인되었다. 이는 저자들이 사용한 조직이 장기간 보관된 조직이고 고정액 등의 부적절로 DNA 손상이나 이상에 의한 것으로 생각되며, 실제 최근에 동결 절편 조직으로 시행한 결과에는 60% 이상에서 c-kit 유전자의 이상이 발견되고 있다. exon 11변이 형태에 대하여 보면 3예가 아미노산의 결손, 2예는 아미노산의 접 변이에 의한 치환, 2예는 아미노산의 치환과 결손을 동반한 missense 변이었다. exon 11변이는 codon 550~560 사이에서 7예가 모두 발생한 것으로 보아 이 부위가 아마도 hot spot으로 생각된다.

최근 보고들에 따르면 c-kit유전자의 변이가 일어나면 종양이 크고 유사분열이 많고 임상적으로 불량한 예후를 보인다고 하였으며 Hirota 등(16)과 Lasota 등(17)은 변이 양상을 보인 GISTs가 음성을 보인 GISTs에 비해 재발률과 사망률이 높고 예후 예측의 유효한 표지자가 될 수 있다고 보고하였다. 이에 반해 Sakurai 등(18)은 c-kit유전자가 예후를 결정하는 인자가 될 수 없다고 하였고 Wardelmann 등(19)도 유사분열의 개수와 c-kit유전자 변이와는 통계적 유의성이 없다고 보고하였다. 저자들의 경우는 변이 양상을 보인 GIST 환자에서 5년 생존율이 유의하게 낮았다($P=0.037$).

Hasegawa 등(6)은 Ki 67지수가 GISTs의 악성도와 관련이 있고 생존율에 통계적으로 의미 있게 영향을 준다고 보고하였고 Seidal과 Edvardsson(5)은 31예의 GISTs 환자의 추적을 통해 증가된 Ki 67 지수가 가장 중요한 GISTs의 예후 인자였다고 주장하였다. 이번 연구에서도 고위험군에서 Ki 67 지수 발현율이 높게 나타났으며 과발현을 보인 환자에서 생존율이 43.3%로 과발현을 보이지 않는 군에 비해 유의하게 낮았다($P=0.046$).

Lopes 등(20)은 55예의 GISTs를 조사한 결과 p53과 병의 악성도와 관계가 없다고 하였다. 하지만 Hillemanns 등(21)은 다섯 명의 전이성 GISTs 환자 중 네 명에서 p53 양성을 나타냈으며 p53을 표현하지 않는 군에 비해 임상적으로 악성 경과를 보이는 것을 보고하였다. 또한 Chang 등(22)은 31명의 환자를 악성과 양성군으로 나누어 p53과 병의 진행과의 상관관계에 대해 조사한 결과 p53 양성인 환자군에서 악성 변화를 보이는 것을 보고한 바 있다. 본 연구에서는 고위험군에서 p53 발현이 유의하게 많았으나 생존율과의 통계적 유의성은 없었다.

결 론

GISTs는 흔하지 않은 위장관 종양으로 위, 소장, 대장 등 위장관계 어디에서든지 발생할 수 있으며 비특이적인 복통과 혈변을 주증상으로 하여 임상적 또는 병리학적으로 악

성도를 구분하기 힘든 종양이다.

저자들의 연구 결과를 토대로 했을 때 종양의 크기, 유사 분열 개수, Ki67, c-kit 유전자 변이 등이 GISTs의 예후를 예측하는 데 독립적인 인자로서 사용될 수 있다. 하지만 이번 연구의 대상군이 작았고 추적기간이 짧았기에 더 많은 환자를 대상으로 재발과 생존율 및 예후 인자들의 연관성을 밝히기 위해 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of GIST: a review. *Eur J Cancer* 2002;38:39-51.
- Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Res* 1999;59:4297-4300.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrintestinal stromal tumors. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87:278-281.
- Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumor. *Am J Clin Payhol* 1995;103:41-47.
- Seidal T, Edwardsson H. Expression of c-kit (CD117) and Ki67 provides information about the possible cell of origin and clinical course of gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology* 1999;34:416-423.
- Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification. Based on tumor size and MIB-1 grade. *Human Pathol* 2002;33:669-676.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'leary TJ, Remotti H, Rubin BP, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
- Sakurai S, Fukasawa T, Chong JM, Tanaka A, Fukayama M. C-kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:1321-1328.
- Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth muscle tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82-87.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
- Antonescu CR, Viale A, Sarran L. Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. *Clin Cancer Res* 2004;12:3282-3290.
- Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Stachura T. Gastrointestinal stromal tumors with internal tandem duplications in 3 end of KIT juxtamembrane domain occur predominantly in stomach and generally seem to have a favorable course. *Mod Pathol* 2003;16:1257-1264.
- Lux ML, Rubin BP, Biase TL. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000;16:791-795.
- Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, Maisuda H, Kitamura Y. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 1999;59:4297-4300.
- Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal tumors. *Gastroenterology* 2003;125:660-667.
- Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 1999;154:53-60.
- Sakurai S, Oguni S, Hironaka M, Fukayama M, Morinaga S, Saioto K. Mutations in c-kit gene exon 9 and 13 in gastrointestinal stromal tumors among Japanese. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:494-498.
- Wardelmann E, Neidt I, Bierhoff E, Spridel N, Manegold C, Fisher HP, Pfeifer U, Pieisch T. c-kit Mutations in gastrointestinal tumors occur preferentially in the spindle rather than in the epitheloid cell variant. *Mod Pathol* 2002;15:125-136.
- Lopes JM, Silva P, Seixas M, Cimes L, Seruca R. Microsatellite instability is not associated with degree of malignancy and p53 expression of gastrointestinal tumors. *Histopathol* 1993;33:576-587.
- Hillemanns M, Pasold S, Bottcher K, Hofler H. Prognostic factors of gastrointestinal tumors of the stomach. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1998;82:262-266.
- Chang MS, Choe G, Kim WH, Kim YI. Small intestinal stromal tumor: a clinicopathologic study of 31 tumors. *Patol Int* 1998;48:341-347.

= Abstract =

Clinical Characteristics and Prognosis of Gastrointestinal Stromal Tumors of Stomach

Min Hyung Kim, M.D., Hoon Hur, M.D., Sin Sun Kim, M.D., Sung Keun Kim, M.D., Kyung Hwa Jeon, M.D., Kyo Young Song, M.D., Jin Jo Kim, M.D., Hyung Min Jin, M.D., Wook Kim, M.D., Cho Hyun Park, M.D., Seung Man Park, M.D., Keun Woo Lim, M.D., Seung Nam Kim, M.D. and Hae Myung Jeon, M.D.

Department of Surgery, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors that arise anywhere in the tubular GI tract. The prognosis for GISTs is important because GISTs may metastasize in the liver or the abdominal cavity in an early stage. For the reason we examined the tumor size, the mitotic number, ki 67, p53, and c-kit mutation as independent prognostic factor for GISTs.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted in 76 patients who had been re-evaluated for confirmation of diagnosis between Jan 1998 and Dec. 2001. at Catholic University of medicine.

Results: There were significant difference between the tumor size, mitotic indices, ki 67, c-kit mutations and the 5-years survival rates. Tumor size (≥ 5 cm) and mitotic index ($\geq 5/50$ HPF) were statistically related to a significantly poor prognosis ($P=0.017$ and $P=0.042$, respectively). c-kit mutations in exon 11 were found in 7 cases c-kit mutation was observed more frequently in high risk patients, and there was a significant difference between c-kit mutation and survival ($P=0.037$). Elevated ki 67 was noted in 34 out of the 76 cases. High risk patients showed elevated ki67 index more frequently and there was significant relation with the survival rate ($P=0.0417$).

Conclusion: We think that tumor size, mitotic index, Ki 67 and c-kit mutation are as independent prognostic factors for GISTs, but more research is needed. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2006;6:146-153**)

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor, Prognostic factor, c-kit, ki67