

## 소장 및 대장에서 발생한 위장관 간질 종양에서 *c-kit* 유전자 변이 및 예후 인자 분석

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

박종경 · 윤상섭 · 강원경 · 조현민 · 김지연 · 최승혜 · 오승택 · 오세정 · 이 성 · 전해명

### Analysis of *c-kit* Gene Mutation and Prognostic Factors of GISTs in the Small and the Large Bowel

Jong Kyung Park, M.D., Sang Seob Yun, M.D., Won Kyung Kang, M.D., Hyeon Min Cho, M.D., Ji Youn Kim, M.D., Seung Hye Choi, M.D., Seong Taek Oh, M.D., Se Jeong Oh, M.D., Seong Lee, M.D., Hae Myung Jeon, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Purpose:** Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors which arise anywhere in the tubular GI tract. The prognosis for GISTs that develop in the small and the large bowel is worse than it is for those that develop at other sites. We examined the significance of *c-kit* mutation as an independent prognostic factor for GISTs.

**Methods:** The hospital records of 27 patients with GISTs in the small and the large bowel who were seen from January 1991 to December 2001 at the Department of Surgery, The Catholic University School of Medicine, were reviewed. *c-kit* mutation was measured by using the PCR and DNA sequencing.

**Results:** Mutations in exon 11 were found in 5 cases (83.3%), exon 9 in 1 case (16.7%), and no mutations were noted in exon 13 and exon 17. All mutations in exon 11 were found in codon 560-570. *c-kit* mutation was observed more frequently in high-risk patients, and there was a significant difference between *c-kit* mutation and the survival rate ( $P=0.048$ ).

**Conclusions:** We think that codon 550-560 in exon 11 of the *c-kit* gene is a hotspot of mutation, but *c-kit* mutation is uncertain as an independent prognostic factor for GISTs. *J Korean Soc Coloproctol* 2004;20:1-7

**Key Words:** Gastrointestinal stromal tumors, *c-kit* mutation, Prognostic factor  
위장관 간질 종양, *c-kit* 유전자 변이, 예후 인자

### 서 론

GISTs (위장관 간질 종양: gastrointestinal stromal tumors)는 식도에서 직장에 이르는 위장관계에서 발생하는, 면역조직화학적으로 KIT 양성인 간엽(mesenchymal) 종양으로 병변의 50~60%는 위, 20~30%는 소장, 10%는 대장, 5%는 식도, 5%가 복강내 다른 위치에서 발생한다. GISTs는 조직학적으로 불균질하고 세포의 구성이 평활근과 신경섬유성 변화를 보이는 특성 때문에 과거에 평활근종, 평활근육종, schwannoma, GANT (gastrointestinal autonomic nerve tumor), STUMP (stromal tumor undetermined malignant potential) 및 GIPACT (gastrointestinal pacemaker cell tumor) 등으로 명명되어 왔으나 최근 카할 세포(interstitial cells of Cajal) 또는 그와 연관된 선조 줄기 세포(primitive stem cell)에서 기원하는 새로운 영역의 종양으로 알려지고 있다.<sup>1,3</sup> 카할 세포는 위장관의 연동 운동을 조절하는 신경 지배 세포망을 형성하는 심박조율기 세포로 이러한 카할 세포의 분화와 증식에 활성화된 KIT 단백질의 발현이 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있다.<sup>4,5</sup>

KIT 수용체는 145 kDa의 막성 당단백(transmembrane glycoprotein)으로 *c-kit* 유전자의 산물로서 세포의 영역(extracellular domain: exon 9), 막근접 영역(juxtamembrane domain: exon 11) 및 세포내 타이로신 키나제 영역(intracellular tyrosine kinase domain: exon 13, exon 17)의 세 부위로 구성되어 있으며 주로 막근접 영역과 타이로신 키나제 영역이 이 수용체의 가장 기능적인 역할을 수용하는 것으로 알려지고 있다.<sup>6,7</sup> *c-kit* 유전자는 이러한 KIT 단백질을 부호화(encode)시키고 *c-kit* 유전

책임저자: 최승혜, 서울시 동대문구 전농2동 620-56  
가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, 성바오로병원  
외과(우편번호: 130-709)  
Tel: 958-2135, 2114 Fax: 958-2136  
E-mail: gsshchoi@catholic.ac.kr

본 논문의 내용은 2003년 대한대장항문학회 춘계학술대회에서 구연되었음.

자의 변이가 일어나면 배위자(ligand)의 결합 없이 지속적으로 타이로신 키나제가 인산화되어 신호 전달 경로에서 다른 단백질의 인산화를 일으켜 *c-kit* 유전자의 변이가 GISTs의 종양형성에 필수적인 역할을 한다고 보고되고 있다.<sup>8</sup> Hirota 등<sup>9</sup>이 처음으로 GISTs 환자의 exon 11에서 *c-kit* 유전자 변이를 보고한 이래로 exon 9, exon 11 및 exon 13과 exon 17에서의 변이가 보고되고 있는데 주로 exon 11에서 변이가 발생하고 GISTs의 예후와 관계가 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>10-12</sup>

GISTs는 발병률은 미미하지만 점차 발생이 증가하고 악성화되면 조기에 간이나 복강내로 전이하는 예후가 나쁜 종양으로 예후를 예측하는 인자로는 종양의 크기, 유사분열 개수, 종양 괴사, 점막 침윤 등의 인자가 이용되어 왔으나 이러한 인자들만으로는 다양한 임상 양상과 예후를 예측하기가 쉽지 않아 최근에 세포 증식에 관여하는 면역학적 지표인 Ki67, PCNA (proliferating cell nuclear antigen), 유세포 측정기(flow cytometry) 등이 간헐적으로 연구되고 있다.<sup>12-15</sup>

저자들은 소장 및 대장에서 발생한 GISTs가 악성 변화를 일으키는 빈도가 높기에 *c-kit* 유전자 변이의 빈도 및 종류를 확인하고 GISTs의 예후 인자로서 *c-kit* 유전자 변이의 가치를 분석하여 이의 임상적 활용 방안에 대하여 알아보고자 하였다.

## 방 법

### 1) 대상

1991년 1월부터 2001년 12월까지 가톨릭대학교 부속병원에서 위장관의 간엽 종양으로 수술받은 117명의 환자 중 CD117 (KIT)을 이용한 면역조직화학 염색에 양성이고 조직의 고정 및 보관 상태가 양호하며 최근까지 추적 관찰이 가능했던 소장 및 대장의 GIST 환자 27명을 대상으로 임상 기록 및 병리조직 보고서를 검토하였다. 대상 환자는 2001년 NIH 합의 토론회 (consensus symposium)에서 Fletcher 등<sup>16</sup>이 보고한 분류 기준과 마찬가지로 유사분열 개수와 종양의 크기에 따라 초저위험군, 저위험군, 중위험군, 고위험군의 네 가지로 분류하였다(Table 1). 평균 추적 기간은 52.4개월이었고 27예 중 10예에서 재발(37%)하였으며 추적 기간 중 다른 질환으로 사망한 2예를 포함하여 8예가 사망하였다.

### 2) DNA 추출

파라핀 제거 과정을 거친 후 QIAamp DNA Mini Kit

Table 1. Classification of GISTs

	Size*	Mitotic count
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 count
	Any size	<10/50 HPF

\*Size represents the single largest dimension. † HPF; High power field (Adapted from Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'LeTJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum Pathol 2002;33:459-65.).

(QIAGEN Inc., Valencia, CA, USA)을 이용한 proteinase K 숙성(digestion) 방법을 사용하여 DNA를 추출하였다. 추출된 DNA는 UV/VIS Spectrophotometer (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)를 사용하여 260/280 nm에서 DNA 농도 및 순도를 측정된 후 사용할 때까지 -20°C에 보관하였다. 기준치에 미달되는 DNA는 재정제하거나 다시 DNA를 추출하여 최종 농도가 50 ng/dl, 순도가 1.75 이상 되게 준비하였다.

### 3) 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction: PCR)

*c-kit* 유전자의 exon 9, 11, 13, 17 네 곳의 유전자 부위에 대한 시발체(Table 2)를 사용하여 중합효소 연쇄 반응을 시행하였다. 중합효소 연쇄 반응은 감지시발체, 항감지시발체 각 20 pmol, DNA template 2µl, dNTP (Perkin-Elmer, Norwalk, CT, USA) 250µM, Taq DNA polymerase (Perkin-Elmer, Norwalk, CT, USA) 0.1 µl, 10×PCR 완충액 [6.7 mM Tris (pH 8.8), 16.6 mM NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>, 6.7 mM EDTA, 10 mM β-mercaptoethanol: Perkin-Elmer, Norwalk, CT, USA] 등의 혼합물에 증류수를 첨가하여 최종 용량이 50µl가 되게 하였고 thermal cycler인 GeneAmp PCR System 9600 (Perkin-Elmer, Norwalk, CT, USA)를 이용하여 첫 단계로 95°C에서 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 11은 60°C, exon 17은 57°C에서 30초간 시행하였다. 중합효소 연쇄반응이 끝난 후 효과

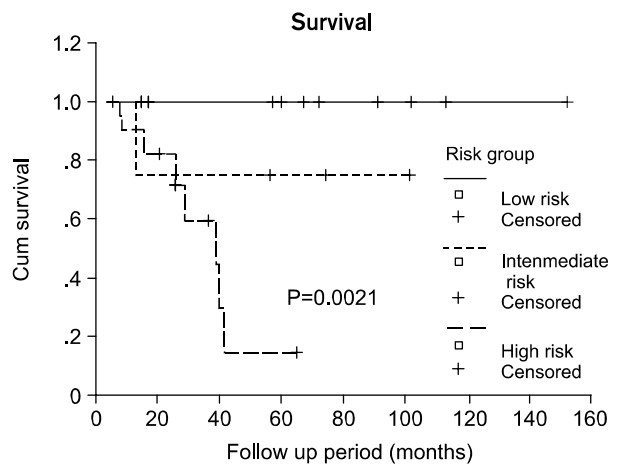
**Table 2.** Primers and product sizes of the polymerase chain reaction

Primer	Sequence	Product size (bp)
Exon 9 sense	5'-ATG CTC TGC TTC TGT ACT GCC-3'	237
Exon 9 antisense	5'-TAA GGG GAT GTT TAG GCT CTG-3'	
Exon 11 sense	5'-CCA GAG TGC TCT AAT GAC TGA-3'	189
Exon 11 antisense	5'-GAG TTT CCC AGA AAC AGG CTG-3'	
Exon 13 sense	5'-CAT CAG TTT GCC AGT TGT GAT-3'	173
Exon 13 antisense	5'-ACA CGG CTT TAC CTC CAA TG-3'	
Exon 17 sense	5'-CAT GGT CGG ATC ACA AAG AT-3'	166
Exon 17 antisense	5'-ATT ATG AAA GTC ACG GAA AC-3'	

를 더 높이기 위해 72°C에서 10분간 연장 반응을 시행 후 증폭을 종료하였다.

**4) DNA 정제(purification) 및 배열순서(sequencing) 분석**

PCR 시행 후 얻어진 산물 50µl 중 5µl를 2% agarose gel에 부하하고 1×TAE (0.4 M Tris acetate, 20 mM EDTA) 완충액 용액속에서 100 volt로 상온에서 45분간 전기영동하였다. 이후 agarose gel 분체로부터 gel을 잘 분리하여 Gel Doc 2000 UV Transilluminator (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)를 사용하여 355 nm의 자외선으로 촬영하여 띠를 확인하였다. 띠가 잘 나오지 않은 것은 위의 과정을 반복하였고, 1개의 띠만 선명하게 나온 경우는 바로 나머지 45µl의 PCR 산물을 QIAquick PCR purification 방법(QIAGEN Inc., Valencia, CA, USA)을 거쳐 ABI 3700 sequencer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)로 DNA 배열순서를 분석하였다. 하지만 1개의 선명한 띠와 2~3개의 흐릿한 띠가 함께 나온 경우는 나머지 45µl의 산물을 전기영동하여 위와 같은 방법으로 촬영하여 띠를 확인한 후 gel상의 선명한 띠 부위를 오려서 미세원심분리기에서 원심분리한 후 65°C의 수조에서 띠 조각을 10분간 녹였다. 그 후 GeneClean Kit (Bio101, La Jolla, CA, USA)을 사용하여 Kit 안에 들어있는 10µl의 glassmilk 용액과 결합되어 있는 DNA를 추출하여 다시 2µl의 DNA template를 만들었다. 처음과 같은 방법으로 50µl의 혼합물을 만들어 PCR을 다시 시행하여 1개의 띠만 선명하게 나온 것을 확인한 후 45µl의 PCR 산물을 동일한 방법으로 DNA 배열순서를 분석하였다. 국소 상동성 탐색(Local homology search)은 National Center for Biotechnology Information (NCBI) 프로그램의 BLAST suite를 이용한 개인 컴퓨터 running Linux로 실행하였다.



**Fig. 1.** Kaplan-Meier estimate of postoperative survival rate according to the classification of GISTs. P value was computed by Wilcoxon test.

**5) 통계 분석**

ANOVA, Chi-square 검정, unpaired *t* 검정 및 Kaplan-Meier method with log rank test, Wilcoxon test를 사용하여 *c-kit* 유전자 변이와 수술 후 5년 생존율과의 상관관계를 검정하였고 유의 수준은 P<0.05로 하였다.

**결 과**

**1) 임상병리학적 특성**

전체 27예 중 초저위험군은 없었고 저위험군 11예(40.7%), 중위험군 5예(18.6%), 고위험군이 11예(40.7%)였다. 남자가 9명, 여자가 18명으로 남녀비는 1 : 2였고 연령층은 25세에서 83세까지로 다양하였으며 평균연령은 58.1세였다. 분포는 소장에 24예(28.9%), 대장에 3예(11.1%)였고 저위험군은 11예 중 1예(9.1%)에서 국소 전이만 있었고 사망은 없었으며 중위험군은 5예 중

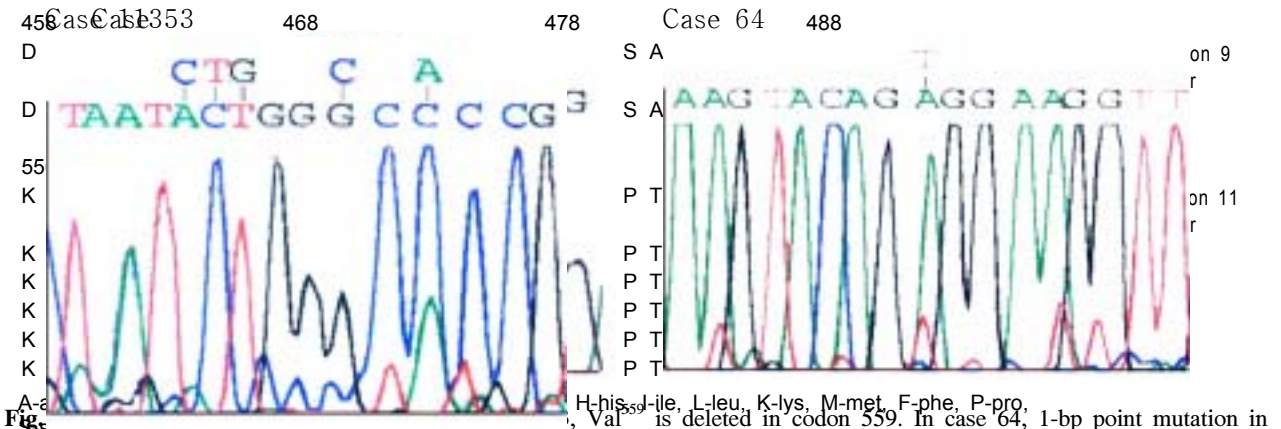


Fig. 4. The sequence of exon 9 in GISTs. In case 113, 5-bp deletion, deletion with amino acid change. Point mutations at codon 465, 466 and 467 lead to the replacement of amino acid sequences in exon 9. Numbers shown above the wild-type amino acid sequence indicate codons. Point mutations and changed amino acids are indicated in an empty square. Deleted amino acids are shown by dashes (-).

재발은 없었고 1예가 다른 질환으로 사망하였다. 고위험군은 11예 중 9예(81.9%)에서 원격 전이가 있었고, 7예(63.6%)가 사망하여 고위험군으로 갈수록 5년 생존율이 유의하게 낮았다(P=0.002)(Fig. 1).

2) *c-kit* 유전자 변이의 빈도 및 형태

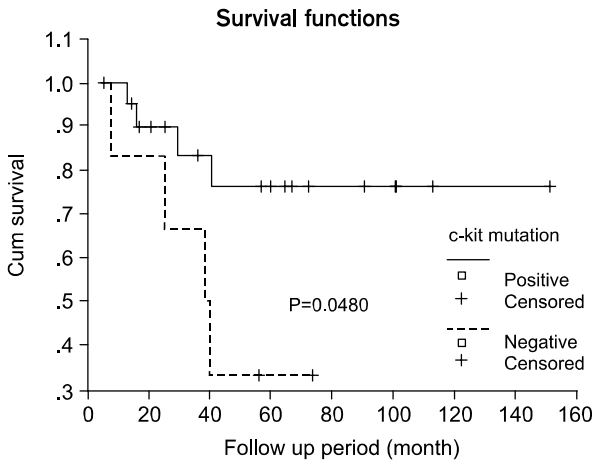
총 27예 중 6예(22.2%)에서 유전자 변이를 보였으며 exon 11 변이가 5예(83.3%)로 대부분이었고 exon 9 변이는 1예(16.7%), exon 13 및 exon 17 변이는 없었다. exon 11 변이는 모두가 missense 변이로 2예가 아미노산의 결손, 2예는 염기의 점변이(point mutation)에 의한 아미노산의 치환, 1예는 아미노산의 치환과 결손을 동반하는 변이였고 exon 11 변이는 codon 550~560 사이가 hotspot로 5예 모두가 이 부위에서 변이가 발생하였다(Fig. 2)(Fig. 3). exon 9 변이는 5개의 염기의 점변이에 의한 아미노산의 치환이 일어난 missense 변이로 codon 465, 466, 467에서 발생하였다(Fig. 4).

3) *c-kit* 유전자 변이에 따른 예후

*c-kit* 유전자 변이는 총 6예 중 저위험군에서는 변이가 없었으며 중위험군이 2예(33.3%), 고위험군은 4예(66.7%)로 고위험군으로 갈수록 변이가 많았고, 생존율과의 관계를 분석한 결과 *c-kit* 유전자 변이를 보인 GISTs 환자의 생존율이 유의하게 낮았으나(P=0.0480)(Fig. 5), 통계 모수의 크기가 작아 그 의미가 퇴색되었다.

GISTs는 면역조직화학적으로 KIT 양성을 보이며 식도에서 직장에 이르는 위장관의 어느 해부학적 부위에서도 발생 가능한 간엽 종양이다. 병변의 50~60%는 위, 20~30%는 소장,<sup>17,18</sup> 10%는 대장,<sup>19,20</sup> 5%는 식도,<sup>21</sup> 5%가 복강내 다른 위치(주로 장간막, 망 및 후복막)<sup>22,23</sup>에서 발생한다. GISTs는 악성화되면 조기에 간이나 복강내로 전이하는 예후가 나쁜 종양으로 예후를 예측하는 데 여러 인자가 이용되어 왔으나 종양의 크기와 유사분열 개수가 지금까지 가장 믿을 만한 예후 인자로 받아들여지고 있고<sup>7,16</sup> 점막 침윤, 종양 괴사와 고세포충실도(high cellularity) 등은 일부의 주장과는 달리 아직까지 독립적인 예후 인자로서 확립되지 않으며 최근에는 세포 증식에 관여하는 면역학적 지표인 Ki67, PCNA, 유세포 측정기 등에 관한 연구 결과가 간헐적으로 보고되고 있다. 해부학적 부위는 어느 정도 GISTs의 예후에 영향을 주는 것으로 보고되었고,<sup>24</sup> 최근 Emory 등<sup>25</sup>은 해부학적 위치가 종양의 크기, 유사분열 개수, 연령과는 별개로 GISTs의 독립적인 예후 인자로서, 소장에서 생긴 경우가 가장 예후가 나쁘고 식도의 경우 예후가 좋다고 하였다. 반면, Miettinen과 Lasota<sup>7</sup>는 식도와 대장에 생긴 GISTs는 대부분 악성이라고 보고하였다. 한편 최근에 *c-kit* 유전자 변이에 대한 연구 결과가 보고되고 있는데 exon 11에서의 *c-kit* 유전자 변이가 일련의 GISTs에서 분자학적 표지자이고 이 변이가 중요한 이유는 악성의 경우에 더 빈번하게 변이를 보이기 때문이라고 보고하였다.<sup>8,9,11,12</sup>

GISTs는 카할 세포 또는 선조 줄기 세포에서 기원하는 종양으로 알려지고 있고 이러한 카할 세포의 분화



**Fig. 5.** Kaplan-Meier estimate of postoperative survival rate according to *c-kit* mutation in GISTs. P value was computed by log rank test.

와 증식에 활성화된 KIT 단백질의 발현이 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있다. KIT 단백질은 선조 세포 인자(stem cell factor)에 대한 막통과 성장 인자(transmembrane growth factor) 수용체로 타이로신 키나제의 가계에 속하고 구조적, 기능적으로 대식세포 집락 자극 인자 (macrophage colony stimulating factor) 수용체와 유사하다. KIT 수용체는 정상적으로 배위자가 결합함으로써 이합체(dimer)로 되고 타이로신 키나제가 인산화되어 신호 전달 경로에서 다른 단백질의 인산화를 일으켜 궁극적으로 핵으로의 증식 신호를 전달한다.<sup>8</sup> 그러나, GISTs에서 KIT의 발현은 *c-kit* 유전자의 변이에 의하여 배위자의 결합이 이루어지지 않은 상태에서 KIT 수용체의 구조적인 활성화에 의해서 일어나며 종양형성 초기에 주로 나타나고 *c-kit* 유전자의 변이가 GISTs의 종양형성에 필수적인 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있다.<sup>9</sup>

*c-kit* 유전자 변이는 exon 9, exon 11, exon 13 및 exon 17에서 일어나는데 GISTs의 경우는 주로 exon 11에서 변이가 발생하고 exon 11 변이가 안 일어난 경우에는 드물게 exon 9와 exon 13 및 exon 17에서 변이가 발생한다고 보고되고 있다.<sup>6,24</sup> *c-kit* 유전자 변이의 빈도는 15%에서 92%까지 다양하고 평균 50-60%로 알려져 있다.<sup>3,10,11,12,25</sup> 저자들에서는 22.2%에서 변이가 확인되었다.

*c-kit* 유전자의 변이 중 exon 11 변이의 빈도에 대해 Lux 등<sup>6</sup>은 45예 중 40예(88.8%), Rubin 등<sup>3</sup>은 44예 중 34예(71%), Ernst 등<sup>10</sup>은 35예 중 13예(37%), Wardelmann 등<sup>26</sup>은 21예 중 19예(52.8%)로 보고하였고 저자들도 6

예 중 5예(83.3%)로 exon 11에서 대부분 발생하여 거의 유사한 소견을 보였다. exon 11 변이의 형태에 관하여 Ernst 등<sup>10</sup>은 13예 중 10예는 아미노산의 결손, 2예는 아미노산의 치환이 일어나지 않은 염기의 점변이, 1예는 아미노산의 치환이 일어난 염기의 점변이었다고 보고하였고 Wardelmann 등<sup>26</sup>은 19예 중 12예가 아미노산의 결손, 4예가 아미노산의 점변이, 3예는 아미노산의 삽입이었다고 보고하였다. 저자들의 경우는 총 5예 중 2예가 아미노산의 결손, 2예는 염기의 점변이에 의한 아미노산의 치환, 1예는 아미노산의 치환과 결손을 동반하는 missense 변이었다. exon 11 변이는 codon 550-560 사이에서 5예 모두가 발생한 것으로 보아 이 부위가 아마도 exon 11 변이의 hotspot인 것으로 생각되었다.

Lux 등<sup>6</sup>은 최초로 exon 9에서 Ala<sup>502</sup>-Tyr<sup>503</sup>으로의 중복(duplication)이 전체 *c-kit* 유전자변이 중 13%에서 발견되었다고 보고하였고 그 후 Lasota 등<sup>27</sup>은 3%, Hirota 등<sup>28</sup>은 5%로 exon 11에 비해 적은 빈도이지만 exon 9에서의 변이 빈도를 발표하였고 Wardelmann 등<sup>26</sup>은 36예의 GISTs에서 19예의 변이 중 exon 9 변이가 2예(10.5%)였다고 보고하였다. 저자들의 경우는 6예 중 1예(16.7%)에서 exon 9 변이가 관찰되었는데 codon 465, 466, 467에서 5개의 염기가 각각 점변이를 일으켜 3개의 아미노산의 치환(Ser<sup>465</sup>-Gly<sup>466</sup>-Pro<sup>467</sup> → Tyr<sup>465</sup>-Trp<sup>466</sup>-Ala<sup>467</sup>)이 일어났다. exon 9 변이는 대부분(71%)이 악성이고 반 이상 (59%)이 소장에서 발생하여 GISTs의 특정한 아형과 관계가 있고 예후가 나쁜 것으로 보고되었다.<sup>27-29</sup> 저자들의 예도 공장에 생긴 고위험군 GIST로 수술 후 5개월만에 간에 재발한 후 8개월째 복막 전이 및 다발성 장기 부전으로 사망하였다.

Lux 등<sup>6</sup>이 exon 13에서 Glu의 Lys<sup>642</sup>로의 점변이에 의한 missense 변이가 GISTs에서 전체 변이의 4%를 차지한다고 처음 보고한 이후 Lasota 등<sup>27</sup>은 200예 GISTs에서 2예의 변이를 보고하였으나, Sakurai 등<sup>29</sup>은 48예의 GISTs에서 exon 13 변이가 없었다고 보고하였고 저자들의 경우에도 exon 13 변이는 관찰되지 않았다. Rubin 등<sup>3</sup>은 48예의 GISTs 중 2예가 exon 17에서 Lys 또는 His의 Asn<sup>822</sup>으로의 치환이 있었다고 보고하였으나 Taniguchi 등<sup>12</sup>은 124예의 GISTs에서 exon 17 변이는 전혀 없었다고 보고하였고 저자들의 연구에서도 exon 17 변이는 관찰되지 않았다.

최근 보고들에 따르면 *c-kit* 유전자의 변이가 일어나면 종양이 크고 유사분열이 많고 임상적으로 불량한 예후를 보인다고 하였으며<sup>3,10,27</sup> Lasota 등<sup>11</sup>과 Taniguchi

등<sup>12</sup>은 변이 양성을 보인 GISTs가 음성을 보인 GISTs에 비해 재발률과 사망률이 높고 예후 예측의 유효한 표지자가 될 수 있다고 보고하였다. 이에 반해 Sakurai 등<sup>25</sup>은 *c-kit* 유전자의 변이가 불량한 예후와 관계가 있다고 확인할 수 없었고 Wardelmann 등<sup>26</sup>도 *c-kit* 유전자의 변이가 유사분열 개수의 증가와는 연관이 있었으나 예후 예측 인자로서의 통계적 유의성은 없었다고 보고하였다. 저자들의 경우는 고위험군으로 갈수록 변이가 많이 일어났고, 변이 양성을 보인 GISTs 환자에 서 생존율이 유의하게 낮았다(P=0.0480).

## 결 론

결론적으로 소장 및 대장에 발생한 GISTs의 *c-kit* 유전자 중 exon 11의 codon 550-560 부위가 유전자 변이의 hotspot으로 생각되며 *c-kit* 유전자 변이는 고위험군에서 많았고 생존율도 유의한 차이를 보였으나 GISTs의 독립적인 예후 인자로서 아직은 다소 무리가 있을 것으로 생각되고 이번 연구의 *c-kit* 유전자 변이 양성률이 다소 낮았기에 더 많은 GISTs 환자를 대상으로 재발과 생존율 및 *c-kit* 유전자 변이와의 연관성을 규명하기 위한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. 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.
2. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:377-89.
3. Rubin BP, Singer S, Tsao C, Duensing A, Lux ML, Ruiz R, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001;61:8118-21.
4. Huizinga JD, Berezin I, Chorneyko K, Thuneberg L, Sircar K, Hewlett BR, et al. Interstitial cells of Cajal: pacemaker cells? *Am J Pathol* 1998;153:2008-11.
5. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002;33:484-95.
6. Lux ML, Rubin BP, Biase TL, Chen CJ, Maclure T, Demetri G, et al. KIT extracellular and kinase domain

- mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000;156:791-5.
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
8. Kitamura Y, Hirota S, Nishida T. Molecular pathology of c-kit proto-oncogene and development of gastrointestinal stromal tumors. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87: 282-6.
9. 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.
10. Ernst SI, Hubbs AE, Przygodzki RM, Emory TS, Sobin LH, O'Leary TJ. KIT mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal smooth muscle tumors. *Lab Invest* 1998;78:1633-6.
11. 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.
12. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 1999;59: 4297-300.
13. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995; 103:41-7.
14. Seidal T, Edvardsson 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;34:416-24.
15. 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. *Hum Pathol* 2002;33: 669-76.
16. 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.
17. Goldblum JR, Appelman HD. Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19:71-80.
18. Tworek JA, Appelman HD, Singleton TP, Greenon JK.

- Stromal tumors of the jejunum and ileum. *Mod Pathol* 1997;10:200-9.
19. Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, Greenson JK, Appelman HD. Stromal tumors of the abdominal colon. A Clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:937-45.
  20. Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, Greenson JK, Appelman HD. Stromal tumors of the anorectum. A Clinicopathologic study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:946-54.
  21. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal stromal tumors. A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24:211-22.
  22. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: Clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1109-18.
  23. Reith JD, Goldblum JR, Lytes RH, Weiss SW. Extragastrintestinal (soft tissue) stromal tumors: An analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000;13:577-85.
  24. Longley BJ, Reguera MJ, Ma Y. Classes of *c-kit* activating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res* 2001;25:571-6.
  25. Sakurai S, Fukasawa T, Chong JM, Tanaka A, Fukayama M. *C-kit* gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors (tumors of interstitial cells of Cajal). *Jpn J Cancer Res* 1999;90:1321-8.
  26. Wardelman E, Neidt I, Bierhoff E, Speidel N, Manegold C, Fischer HP, et al. *c-kit* Mutations in gastrointestinal stromal tumors occur preferentially in the spindle rather than in the epitheloid cell variant. *Mod Pathol* 2002;15:125-36.
  27. Lasota J, Wozniak A, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Kordek R, Nassar A, et al. Mutations in exons 9 and 13 of *KIT* gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases. *Am J Pathol* 2000;157:1091-5.
  28. Hirota S, Nishida T, Isozaki K, Taniguchi M, Nakamura J, Okazaki T, et al. Gain-of-function mutation at the extracellular domain of *KIT* in gastrointestinal stromal tumours. *J Pathol* 2001;193:505-10.
  29. Sakurai S, Oguni S, Hironaka M, Fukayama M, Morinaga S, Saito K. Mutations in *c-kit* gene exons 9 and 13 in gastrointestinal stromal tumors among Japanese. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:494-8.