

위장관 간질종양의 임상병리학적 소견과 예후인자들에 대한 연구

한림대학교 의과대학 외과학교실

하 도 원 · 박 찬 흔

Gastrointestinal Stromal Tumors; Clinicopathological Features and Prognostic Factors

Do Won Ha, M.D. and Chan Heun Park, M.D.

Purpose: Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are a heterogeneous group of mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract. This study was performed to determine the clinical characteristics and prognostic factors of GIST.

Methods: We studied 24 cases of GIST collected over a 9 year period. This retrospective review analyzed the clinical presentation, pathologic examination, and long-term follow-up of patients with GIST. The clinicopathological features were evaluated to identify the predictors of survival.

Results: The most common clinical presentation was pain or discomfort (37.5%). GISTs were found to be typically present in older individuals and be most common in the stomach (41.7%). All patients underwent surgical resection with curative intent. The follow-up period ranged from 3 to 110 months. Recurrence occurred in 11 (45.8%) of 24 patients. According to multivariate analysis, survival was inversely correlated with size ($P=0.032$) and the number of mitoses ($P=0.030$). Patients younger than 50 had an independent value for prognostic prediction ($P=0.058$).

Conclusion: Tumor size, mitotic index and patient's age can be used as prognostic factors for GIST according to the results of our study. But, better pathological and immunohistochemical methods are still required to improve GIST prognosis. (J Korean Surg Soc 2001;61:295-299)

Key Words: GIST (gastrointestinal stromal tumor), Clinical characteristics, Prognostic factor

중심 단어: 위장관 간질종양, 임상양상, 예후인자

Department of Surgery, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

책임저자 : 박찬흔, 서울시 강동구 길동 445

☎ 134-010, 강동성심병원 일반외과

Tel: 02-2224-2226, Fax: 02-2224-2570

E-mail: hhh@hallym.or.kr

접수일 : 2001년 7월 18일, 게재승인일 : 2001년 7월 20일

서 론

위장관 간질종양(GIST)은 위장관의 근육층으로부터 기원되는 중간엽성 종양이다.(1-4) 위장관 간질종양이란 용어는 1983년 Mazur와 Clock(5)에 의해 방추세포와 유사피 세포로 구성된 비상피세포 종양군이라고 처음으로 사용되었다. 위장관 간질종양이 평활근세포 기원이라는 이유로 과거에는 평활근종(leiomyoma), 평활근육종(leiomyosarcoma), 평활근모세포종(leiomyoblastoma)이라는 용어가 쓰여왔고(6) 현재는 조직학적, 면역조직화학적으로 전형적인 평활근종, 평활근육종과는 다른 개념으로 쓰이게 되었다.(7) 위장관 간질종양의 발생빈도는 드물며 모든 위장관 악성종양의 0.1~0.3%이고 위장관의 전장에서 발생한다.(8) 일반적으로 위에서 60%, 소장에서 10% 정도가 발생하고 그밖에 식도, 대장, 장간막 및 대망에서도 발생한다.(2) 위장관 간질종양의 예후인자로서 유사분열지수(mitotic index), 조직학적 종류, 종양의 크기, 흐름세포측정(flow cytometry)상의 특징 등이 많이 거론되고 있다. 그러나 위장관 간질 종양의 악성도를 결정할만한 확실한 방법은 정립되지 못한 상태이다.(9)

본 연구에서는 수술 후 위장관 간질종양으로 진단된 환자의 임상병리학적 양상을 분석하고 이에 따른 종양의 예후 인자를 밝히고자 한다.

방 법

1992년 1월부터 2000년 12월까지 일반외과에서 위장관 간질종양으로 수술받고 병리조직학적으로 확진된 24예를 대상으로 임상적 양상과 병리학적 소견을 후향적으로 분석하였다.

대상환자의 나이, 성별, 주소, 종양의 크기, 위치, 수술 방법 등의 임상양상을 평가하고 유사분열의 수는 조직보관 상태가 양호한 24예를 대상으로 한 명의 병리의가 광학현미경을 이용하여 종양의 활동적인 부위를 중심으로 50 HPF (High power field)당 평균 유사분열의 수로 정산하였다. 자료는 의무기록, 수술기록, 병리기록 및 외래 내원 기록에서 수집하였고, 일부 환자에서는 전화 추적의 방법을 사용하였다.

환자의 연령, 종양의 위치, 종양의 크기 및 유사분열수에 따른 재발률은 Chi-square test를 이용하였고, 각각의 임상 및 조직학적 특징에 대한 다변량 분석은 Cox proportional hazards regression analysis을, 생존 곡선은 Kaplan-Meier법을 이용하여 계산하였다.

결 과

1) 연령 및 성별 분포

대상환자의 연령분포는 30세부터 74세까지였으며 평균 연령은 51.5세, 중간연령은 53세였고, 50대에서 6예(25.0%)로 가장 호발하였다. 성별분포는 남자 13예(54.2%), 여자 11예(45.8%)로 남자에서 약간 호발하였다(Table 1).

2) 임상적 양상

종양의 위치는 위에 발생한 경우가 10예(41.7%)로 가장 많았고, 소장에는 6예(25.0%), 십이지장에 2예(8.3%), 대장

에 1예(4.2%), 직장에 3예(12.5%), 기타가 2예(8.3%)였다. 내원 당시 환자의 주소는 복통이 9예(37.5%)로 가장 많았고, 복부 종괴가 7예(29.2%), 위장관 출혈이 3예(12.5%), 기타 증상이 5예(20.8%)이었다. 증상의 지속기간은 1~50개월까지였으며, 평균기간은 15.2개월이었다. 수술 후 추적기간은 3~110개월까지였으며, 평균 추적기간은 37.5개월이었다. 수술은 24예 중 22예(91.7%)에서 병소의 근치적 절제술을 시행하였고, 2예(8.3%)에서 설상절제를 시행하였으며 수술 후 병리 조직검사상 24예 모두에서 절제 변연부에 종양세포가 관찰되지 않아 근치적 절제술로 간주하였다. 종양의 크기는 1.5 cm에서 20 cm까지이었고, 평균 종양크기는 8.1 cm이었다. 수술 중 관찰된 국소 전이가 4예(16.7%), 전신적 전이가 3예(12.5%)였다. 수술 후 재발은 11예(45.8%)였고, 사망은 5예(20.8%)였다.

3) 병리학적 소견

병리조직검사는 24예를 대상으로 50 HPF당 유사분열의 수를 계산하였으며, 최소 1/50 HPF에서 최대 90/50 HPF까지 관찰되었고 평균 유사분열의 수는 21.5/50 HPF였다.

4) 예후인자와 생존율 분석

성별에 따른 재발률을 분석하면 남자 13명 중 재발한 경우가 6예(46.2%), 여자 11명 중 재발한 경우가 5예(45.5%)로 통계적 유의성은 없었다.

환자의 나이와 관련하여 50세 이하와 50세 이상으로 분류하였을 때, 50세 이하의 환자 10명 중 재발한 경우가 7명(70.0%), 50세 이상의 환자 14명 중 재발한 경우가 4명(28.6%)으로 상대적으로 낮은 연령군에서 재발이 많았다(P=0.045)(Fig. 1, Table 2).

종양의 위치 분포상, 위에 발생한 경우와 그 나머지에 발생한 경우로 나누어 위치별 환자의 재발률을 분석하면, 위에 발생한 10예 중 재발한 경우가 2예(20.0%), 그 나머

Table 1. General characteristics of clinical & pathological feature of GIST (n=24)

Variables	Number	%
Sex		
Male	13	54.2
Female	11	45.8
Age (year)		
≤50	10	41.7
>50	14	58.3
Tumor site		
Stomach	10	41.7
Duodenum	2	8.3
Small bowel	6	25.0
Large bowel	1	4.2
Rectum	3	12.5
Others	2	8.3
Tumor size (cm)		
<5	10	41.7
≥5	14	58.3
Type of resection		
Wedge resection	2	8.3
Curative resection	22	91.7
Sx & Sign		
Abd. pain	9	37.5
GI bleeding	3	12.5
Abd mass	7	29.2
Other symptom	5	20.8
Mitotic count		
≤5/50 HPF	11	45.8
>5/50 HPF	13	54.2

GIST = gastrointestinal stromal tumor; HPF = high power field.

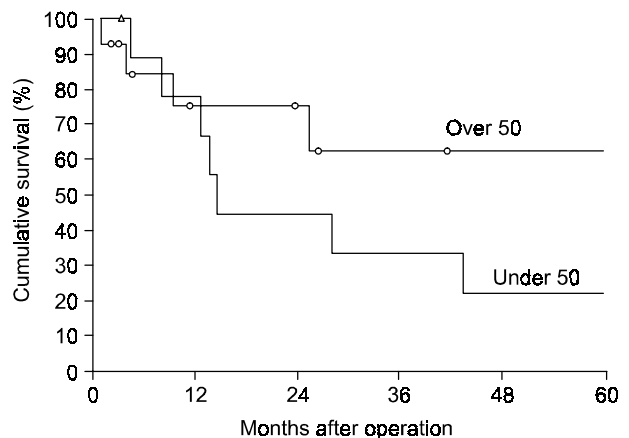


Fig. 1. Kaplan-Meier estimation of 5 year relapse free survival as a function of patient's age.

Table 2. Univariate analysis of prognostic factor for relapse free survival (n=24)

Variables	Number of recurrence		p-value
	No.	%	
Age (year)			
≤50	7	70.0	0.045
>50	4	28.6	
Tumor location			
Stomach	2	20.0	0.047
Others	9	64.3	
Tumor size (cm)			
<5	1	10.0	0.003
≥5	10	71.4	
Mitotic count			
≤5/50 HPF	2	18.2	0.019
>5/50 HPF	9	69.2	

HPF = high power field.

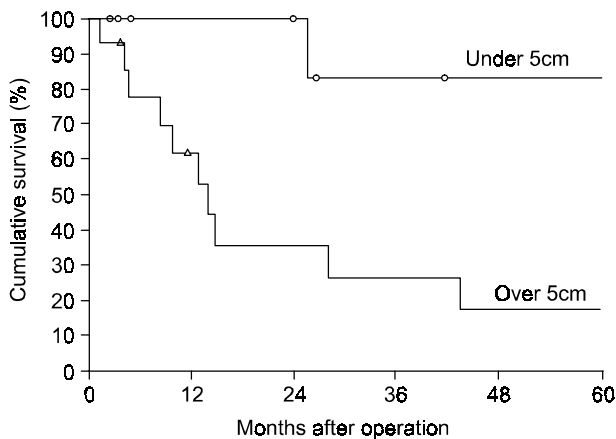


Fig. 2. Kaplan-Meier estimation of 5 year relapse free survival as a function of tumor size.

지에 발생한 14예 중 재발한 경우가 9예(64.3%)로 위에 종양이 발생했을 때 예후가 좋은 것으로 나타났다(P=0.047). 발생 부위별 재발 정도를 볼 때, 위에 발생한 경우가 8예 중 2예(20.0%), 십이지장과 소장예 발생한 경우가 8예 중 6예(75.0%), 대장과 직장에 발생한 경우가 4예 중 2예(50.0%), 나머지가 2예 중 1예(50.0%)였다.

종양의 크기를 5 cm 이하와 5 cm 이상으로 나누어 크기별 재발률을 보았을 때 5 cm 이하의 10예 중 재발한 경우가 1예(10.0%), 5 cm 이상의 14예 중 재발한 경우가 10예(71.4%)로 종양의 크기가 작을수록 예후가 좋은 것으로 나타났다(P=0.003)(Fig. 2).

50 HPF당 유사분열의 수를 5개 이하와 5개 이상으로 나누어 유사분열 수에 따른 재발률을 분석하여 보면, 유

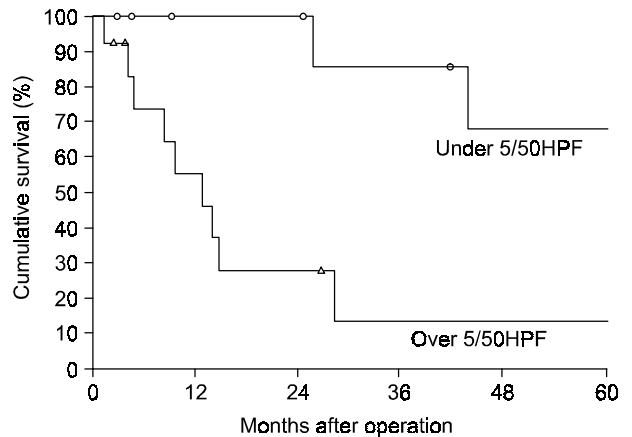


Fig. 3. Kaplan-Meier estimation of 5 year relapse free survival as a function of number of mitosis. HPF = high power field.

Table 3. Multivariate analysis of prognostic factor for relapse free survival (n=24)

Variables	p-value	Relative risk
Tumor size (<5 cm, ≥5 cm)	0.032	3.48
Mitotic count (≤5/50 HPF, >5/50 HPF)	0.030	2.04
Age (>50 yr, ≤50 yr)	0.058	1.76
Tumor location (stomach, others)	0.650	0.45

HPF = high power field; yr = year.

사분열의 수가 5개 이하인 11예 중 2예(18.2%)가 재발하였으며 유사분열의 수가 5개 이상인 13예 중 9예(69.2%)가 재발하였다. 즉, 유사분열의 수가 적을수록 예후가 좋은 것을 알 수 있다(P=0.019)(Fig. 3).

다변량분석에서 종양의 크기, 유사분열의 수, 환자의 나이, 종양의 발생부위에 따른 재발률을 분석하였을 경우 환자의 나이, 종양의 크기, 유사분열의 수는 독립적인 예후예측인자임을 알 수 있다. 그러나 종양의 발생부위는 예후예측인자로서 통계적 유의성이 없는 것으로 나타났다(Table 3).

고 찰

위장관 간질종양은 기원, 세포분화, 예후 등에서 최근까지 논란이 되고 있는 종양이다.(10,11) 최근의 연구에서 이 종양은 초미세구조적으로나 면역조직화학적으로 신경세포, 신경절, 평활근세포, 그리고 혼합형을 보인다는 보고가 있다.(1) 문헌들을 고찰하여 보면 위장관의 중간엽성 종양(gastrointestinal mesenchymal tumor)을 표지자 단백질

의 발현과 초기세구조적 특징에 따라 근원성 종양(평활근종, 평활근육종), 신경원성 종양(신경초종), 위장관 간질종양의 3가지로 분류하기도 한다.(12)

위장관 간질종양의 임상증상은 위장관출혈, 복통, 복부종괴가 가장 흔하며(13,14) 이 증상들은 상대적으로 종양의 크기와 관련이 있는 것으로 보인다. 저자 등의 분석에서도 GIST 24예 중 주증상이 복통인 예가 9예(37.5%), 복부종괴인 경우가 7예(29.2%), 위장관 출혈인 경우가 3예(12.5%), 기타 증상이 5예(20.8%)로 유사한 양상을 보였다.

위장관 간질종양의 수술 전 확진은 매우 어렵다. Spiliotis 등(11)은 32예의 GIST 환자를 대상으로 한 연구에서 52%가 내시경검사서 양성인 양상이 나왔으며 컴퓨터단층촬영으로는 75%가 양성, 조영검사에서는 40%만이 양성소견을 보였다고 보고하였다. 한편 Kim 등(15)은 내시경적 조직검사로 위장관 간질종양을 진단하는 것은 용이하지 않고 이는 점막에서만 조직을 얻는데 기인한다고 보고하였다. 또 복부초음파에 의한 위장관 간질종양의 진단도 72%라는 보고가 있고(16) 평활근종과 평활근육종을 감별하는데 컴퓨터단층촬영이 유용하다는 보고도 있다.(17) 저자 등의 분석에서 24예 중 수술 전 GIST를 확진하거나 의심한 경우는 14예(58.3%)이었다(data not shown). 최근의 문헌들을 보면 GIST의 진단적 방법으로 면역조직화학검사 소견이 많이 보고된다. 면역조직화학적으로 대부분의 위장관 간질종양은 CD34와 c-kit protein (CD117)에 대해 양성 반응을 보이며 특히 CD117은 중간엽성 종양 중 위장관 간질종양에 가장 특이적이다.(2,12,18,19) Smooth muscle actin은 위장관 간질종양에서 20~40%가 양성반응을 보이며 Desmin과 S100-protein은 일반적으로 음성반응을 보인다.(2)

그 동안 위장관 간질종양의 예후를 예측할 수 있는 인자로서 유사분열 지수, 조직학적 종류, 종양의 크기, 흐름세포 측정(flow cytometry) 등이 보고되었다.(9) 알려진 바에 의하면 GIST의 5년 생존율은 50~60%이며 10년 생존율은 35~43%이다.(20) 조직학적 소견 중 종양세포의 유사분열 수가 가장 중요하고 종양의 유사분열 지수가 5/10 HPF 이상일 경우 고도의 악성(high-grade malignancy)으로 진단되며 1~2/50 HPF, 1~5/10 HPF가 중등도의 악성(intermediate malignancy)으로 진단된다. 양성 종양은 유사분열이 없거나 1/50 HPF 이하이다. 다른 중요한 조직학적 요소로는 높은 세포충실도(cellularity), 다형성(pleomorphism), 조직학적 괴사와 출혈 등이 있다.(12,21) 저자 등의 연구에서도 유사분열 수가 5/50 HPF 이하일 때 재발된 경우가 2예(18.2%), 5/50 HPF 이상일 때 재발된 경우가 9예(69.2%)로 유사분열의 수가 많을수록 재발률이 높은 것으로 나타났다.

대부분의 연구에서 종양의 크기에 따른 악성도를 나타낼 때 종양의 직경을 5 cm에서 10 cm를 기준으로 삼는데 Appelman은 위종양의 전이 위험도에 대해 6 cm 이하는 거의 전이가 없고 6 cm에서 10 cm 사이에는 30%, 10 cm

이상일 경우 60%에 이른다고 하였다. 본 연구에서도 종양의 크기가 5 cm 이하일 때 재발한 경우가 1예(10.0%), 5 cm 이상일 때 10예(71.4%)로 종양의 크기가 재발에 미치는 영향이 큰 것으로 나타났다. 한편 환자의 연령과 예후와의 관계에 있어, 젊은 연령군의 환자가 좋은 예후를 나타낸다는 보고와는 달리(9) 이 연구에서는 50세 이하의 환자에서 재발한 경우가 7예(70.0%), 50세 이상에서 재발한 경우가 4예(28.6%)로 환자의 연령이 상대적으로 낮은 군에 재발이 잘 되는 것으로 나타났으며, 특히 다변량분석에서 낮은 연령은 독립적인 예후인자적 가치를 갖는 것으로 분석되었다. 단변량분석에서 종양의 위치와 재발률과의 상관 관계를 분석하면 위에 발생한 종양이 다른 부위에서보다 재발률이 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 그러나 다변량 분석에서 위에 발생한 종양은 상대적으로 종양의 크기와 유사분열의 수도 낮은 것으로 보아 재발률의 차이가 종양의 크기와 유사분열의 수에 영향을 받은 것이며 이 때문에 종양의 위치를 독립적인 예후예측인자로 보기는 어렵다. 최근에는 DNA 흐름세포측정(flow cytometry) 연구에서 단배체(aneuploidy)가 나쁜 예후를 시사한다는 보고가 많고,(2,22,23) 또한 c-kit gene의 돌연변이가 위장관 간질종양에서 발견되며 역시 나쁜 예후와 연관이 있다는 보고도 있다.(20)

위장관 간질종양의 치료는 수술적 치료가 가장 중요하며 항암 화학요법이나 방사선치료는 효과가 없다고 알려져 있다.(8,18,24,25) 수술 범위에 대하여 완전절제가 생존율을 향상시키지만 설상절제의 경우에도 절제 변연부에 종양세포가 없음이 확인되면 충분한 절제로 생각할 수 있으며, 절제의 정도가 무병생존율(disease-free survival)에 영향을 미치지 못하는 못한다.(9) 본 연구에서는 모두 24예 중 22예를 근치적 절제술, 2예를 설상절제를 시행하였으며 절제 변연부에서 종양세포의 발견은 없었으므로 대상환자 모두 근치적 절제술이 시행된 것으로 간주하였다. 한 연구에서 위에서 발생한 위장관 간질종양 32예에서 근치적 절제술 21예, 고식적 절제 11예를 시행하였는데 5년 생존율이 전자에서 34%, 후자에서 10%라는 보고가 있었다.(9) 완전절제에도 불구하고 Roswell Park Cancer Institute (RPCI)의 통계에 따르면 전체적인 재발률이 76% (위), 64% (소, 대장)로 보고되었다. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)(9)에 따르면 60예의 위장관 간질종양 중 76%가 국소재발이 있었고 15%가 단지 전이가 있었다. 저자 등의 연구결과 재발률은 45.8%였으며 타 문헌과 비교하여 상대적으로 재발률이 낮은 것은 추적기간이 충분치 않은 것 때문으로 사료된다.

결 론

위장관 악성 종양중 위장관 간질 종양이 차지하는 비율

은 비교적 드문 것으로 알려져 있다. 지금까지 많은 연구 결과 위장관 간질 종양의 확실한 예후인자에 대해서는 논란이 많다 저자 등은 임상병리학적 소견과 예후인자와의 상관관계에 대해 알아 보았다. 다변량분석을 통하여 종양의 크기가 5 cm 이상일 때, 유사분열의 수가 5/50 HPF보다 많을 때, 환자의 연령이 50세 이하일 때, 유의하게 낮은 생존율을 보여 중요한 예후인자로 판단된다. 그러나 위장관 간질종양의 기원, 임상상, 치료, 예후를 보다 정확히 알기 위해서는 앞으로 면역조직화학적, 분자생물학적 연구가 뒷받침되어야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Saul S. Gastrointestinal stromal tumors. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1996;13:297-313.
- 2) Markku M, Maarit SR, Jerzy L. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Human Pathol* 1999;30:1213-20.
- 3) Boudewijn E, Harry H, Willemina M, Gerben H, Torn B, Justin P, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance. *J Clin Oncol* 2000;18:3211-20.
- 4) Markku M, Jerzy L. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
- 5) Jacqueline C, Charles C, Aileen D, Jean C, Brian O, Rita K, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine:a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001;8:50-9.
- 6) Ihor P, Richard TC, Wiliam GK, John FG. Gastrointestina stromal tumors:current diagnosis, biologic behavior and management. *Ann Surg Oncol* 2000;7:705-12.
- 7) Jerzy L, Marek J, Maarit SR, Markku M. Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumor and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 1999;15:53-60.
- 8) Christina JK, Scott D, Karen AY. Gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinical and pathologic factors. *Am Surgeon* 2001;67:135-7.
- 9) 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;23:82-7.
- 10) Lina W, Hernan V, Samuel WF. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Labor Med* 2000;124:1471-5.
- 11) Spiliotis J, Scopa CD, Kyriakopoulou D, Pitsis A, Meiahrinou M, Tzoracolefterakis E, et al. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract A 10-Year experiences. *European J Surg Oncol* 1992;18:580-4.
- 12) T Nishida, S Hirota. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000; 15:1293-310.
- 13) Chou F, Eng HL, Sheen-Chen SM. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: analysis of prognostic factors. *Surgery* 1996;119:171-7.
- 14) Atenodoro RR, Aziza JN, Hans F. Multiple malignant gastric stromal tumors presenting with GI bleeding: a case report and a review of the literature. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;51: 225-8.
- 15) Kim HC, Kim WS, Yook JW, Oh ST, Lee HK, Kim JC, et al. Gastrointestinal stromal tumor in stomach:a clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Korean Surg Soc* 1998;32:320-31.
- 16) Chen JJ, Changchien CS, Chiou SS, Tai DI, Lee CM, Kuo CH. Various sonographic patterns of smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: a comparison with computed tomography. *Journal of Ultrasound in Medicine* 1992;11:527-31.
- 17) Chun HJ, Byun JY, Chun KA, Rha SE, Jung SE, Lee JM, et al. Gastrointestinal leiomyoma and leiomyosarcoma: CT differentiation. *J Comput Assisted Tomography* 1998;22:69-7.
- 18) Carlos AMC, Alan SC, Michael M. Prognostic factors in malignant gastrointestinal stromal tumors. *An Clin & Labor Sci* 2000;30:239-47.
- 19) Hiroko S, Ryusuke F, Hikaru S, Sadakatsu T, Hisao M. Malignant gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: radiologic-pathologic correlation. *Radiation Medicine* 1997;15: 189-92.
- 20) Joen BC, Jeong MY, Suh JL, Yang CH, Kim SC, Lee SW, et al. A case of malignant duodenal stromal tumor. *Korean J Gastroenterol* 1998;31:124-9.
- 21) Choi JM, Jeong CS, Kim CN, Lee HJ, Yu CS, Kim JC. Primary tumors of the jejunum and the ileum. *J Korean Surg Soc* 1999;56:233-40.
- 22) Enrique L, Esther O, Dolores T, Jaime P. Stromal tumors of the gastrointestinal tract: a clinicopathological and ploidy analysis of 33 cases. *Virchows Arch* 1994;424:19-24.
- 23) Patrick C, James P, Walter L, Saul K, JS Horsley, George. Gastrointestinal sarcomas. analysis of prognostic factors. *Ann Surg* 1987;206:706-10.
- 24) Micheal K, Kai SF, Joachim D. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Langenbeck's Arch Surg* 2000;385:194-8
- 25) Hiroko S, Ryusuke F, Hikaru S, Sadakatsu T, Hisao M. Malignant gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: radiologic-pathologic correlation. *Radiation Medicine* 1997;15: 189-92.