

위에서 발생한 위장관 간질종양의 임상적 고찰

광주기독병원 일반외과, ¹해부병리과

김태균 · 박찬일 · 김경수¹ · 김병석 · 문덕진 · 박주섭

Clinical Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach

Tae Gyun Kim, M.D., Chan Il Park, M.D., Kyung Soo Kim, M.D.¹, Byung Seok Kim, M.D., Duk Jin Moon, M.D. and Ju Sup Park, M.D.

Purpose: Despite modern pathologic techniques, GISTs pose a dilemma in nomenclature, cellular origin, diagnosis, classification, and prognostication. The authors attempted to elucidate the clinical applications of known prognostic factors at our hospital on the basis of CD34 or CD117 positivity.

Methods: Immunostaining was done on 24 cases of GI tract tumor including leiomyoma, leiomyosarcoma, and GISTs treated in our hospital between 1991 and 2000. 20 cases that showed positive reactivity to either CD34 or CD117 were chosen, and a retrograde evaluation of the clinical characteristics and pathological characteristics was done.

Results: 16 of 24 cases (66.7%) showed a positive reactivity to CD34, 18 cases (75%) to CD117, and 20 cases (83.3%) to both CD34 and CD117. Complete resection was performed on all, with exception of one in which intraperitoneal metastasis was detected. The mean age of the patients was 58.9 (19~74) years, the mean tumor size was 8.1 cm (3~20) and there was no significant difference between the sexes. The overall survival rate was 80%. The difference of cumulative survival rate was significant when tumor size was 10 cm or greater ($p=0.0021$), mitotic count was 5/50 HPF or over ($p<0.0001$), or severe cellularity ($p=0.0001$), invasion ($p<0.0001$), necrosis ($p=0.0185$) or atypism ($p<0.0001$) were accompanied.

Conclusion: Authors defined GIST as those case that were immunohistochemically positive to either CD34 or CD117. The prognostic factors those affected 5-year survival rate were tumor size, mitotic count, intratumoral necrosis, severe

cellularity, atypism and invasion. Additionally, the surgical treatment for this condition should be a complete resection of macroscopically identified tumor with adequate margin secured. Finally, a long term follow-up for the recurrence should be carried out. (J Korean Surg Soc 2001;61:393-399)

Key Words: GIST, Prognostic factor, 5-year survival rate
중심 단어: 위장관 간질종양, 예후인자, 5년 생존율

Departments of Surgery and ¹Pathology, Gwangju Christian Hospital, Gwangju, Korea

서 론

위장관에서 발생하는 간엽 기원종양은, 지방종이나 혈관종과 같이 cell lineage를 알아볼 수 있는 종양들과 lineage를 분류하기 힘든 종양들로 나누는데 이 중 후자를 위장관 간질종양(gastrointestinal stromal tumor; GIST)이라고 한다.

GIST는 Mazur와 Clark(I)가 1983년에 처음 기술한 용어로 그 동안의 많은 연구에도 불구하고 기원이나 분화 방향, 명칭 그리고 임상적 예후의 예견에 대해서 여전히 많은 논란의 대상이 되고 있다. 과거에는 평활근에서 유래되는 종양으로 간주되었으나 최근에는 위장관 간질종양이 Cajal씨 간질세포(interstitial cell of Cajal; ICC)에서 유래한다고 보고 있다. 1998년 Kindblom(2)의 보고에 따르면 위장관 간질종양의 표지인자가 정상적인 Cajal씨 세포의 표지인자와 유사한 점이 이 주장을 간접적으로 뒷받침하며, 이들은 myeloid stem cell 항원인 CD34에 52~72%, c-kit protooncogene (CD117)에 94%까지 염색이 되는 것으로 보고되고 있다.(2-5) 위장관 간질종양은 면역조직화학적 검사방법과 전자현미경적 연구의 발달로 평활근성(myogenic type), 신경성(neural type), 혼합성(combined type), 미분화성(uncommitted type)으로 구분하여 분류하거나,(6,7) 혼합성과 미분화성만을 협의의 위장관 간질 종양으로 간주하기도 한다.(8,9) GIST는 vimentin에 양성이고 전부는

책임저자 : 김태균, 광주광역시 남구 양림동 264번지
☎ 530-040, 광주기독병원 일반외과
Tel: 062-650-5000, Fax: 062-671-7447
E-mail: Tgk@hanmir.com

접수일 : 2001년 8월 2일, 게재승인일 : 2001년 9월 25일

아니지만 c-kit(+), CD34(+)인 경우가 많고 대부분 하나에는 양성을 나타낸다.(3,10)

이에 본 연구에서 저자들은 위장의 평활근종(leiomyoma), 평활근육종(leiomyosarcoma), 혹은 위장관 간질종양으로 진단 받은 27예를 대상으로 면역염색을 시행하여 CD34나 CD117에 하나라도 양성인 20예를 위장관 간질종양으로 분류하고 이들을 대상으로 기존의 임상병리학적 예후 인자들의 본원에서의 임상적 적응 여부를 알아보았다.

방 법

1) 대상 선정 및 관찰

1991년 1월부터 2000년 12월까지 위에서 발생한 9예의 평활근종, 4예의 평활근육종, 14예의 위장관 간질종양으로 본원에서 수술을 시행한 27예의 환자를 본 연구의 대상으로 선정하였다. 환자의 의무 기록지와 전산화적 및 면담을 통하여 성별, 연령분포, 종양의 크기, 수술 방법, 치료 경과 및 사망 여부를 조사하였다.

2) 면역화학 조직학 검사

27예의 환자 중 추적이 불가능한 평화근종 1예, 위장관 간질종양 1예와 추적기간 중 대장에 선암이 발생하여 이로 인하여 사망한 위장관 간질종양 1예를 제외한 24예의 파라핀 조직에 CD34 (monoclonal mouse antibody, DAKO, Denmark)와 CD117 (Polyclonal rabbit antibody, sc-168, Santa Cruz Biotechnology, Calif.)를 1 : 30으로 희석하여 avidin-biotin complex (ABC) 법으로 면역염색을 시행하여 조직의 염색부위가 적색으로 발색되었을 경우 양성이라고 판정하였다. 둘 중 하나라도 양성이었던 20예를 위장관 간질종양으로 재명명하고 예후와 관련된 임상적 양상과 병리적 특징을 후향적으로 조사하였다.

3) 임상적 특성 및 병리조직 검사

임상적 인자로서 환자의 성별, 나이, 증상 등에 따라 분류하였다.

병리학적 인자로서 종양크기, 세포유형, 괴사유무, 세포 밀집도, 유사분열의 수, 핵의 이형성을 조사하였다. 종양의 크기는 최대의 크기가 10 cm 이상인가, 세포유형은 방추형인가 상피형인가, 괴사의 유무 여부를 관찰하여 분류하였다. 세포밀집도와 핵의 이형성의 정도는 3단계로 나누어 경미한 경우(mild), 중등도의 경우(moderate), 심한 경우(severe)로 분류하였고 유사분열의 수는 50개의 400배 시야 당 관찰되는 유사분열의 수를 50 HPF (high power field) 당 평균 유사분열 수로 정산하였다.

4) 통계적 처리

각 인자별로 5년 생존율을 구하고 분석하였으며, 예후

인자들에 대하여 상호관련성을 분석하였다. 연구 대상 환자군에 대한 관찰의 종료시점은 2001년 6월 30일로 산정하였으며, 누적생존율은 Kaplan-Meier 법으로, 생존율에 대한 유의성 검정은 Log-rank test를 이용하여 $p < 0.05$ 범위에서 유의하다고 판정하였다. 생존율 향상에 대한 각 예후인자들의 독립성 여부의 판정은 Cox proportional hazards regression model로 단변량 및 다변량 분석을 시행하였다. 모든 통계적 처리는 SPSS system (ver.10.0.05)를 사용하였다.

결 과

1) 검사 대상과 임상적, 병리학적 특징

면역염색을 24예에서 시행한 결과 CD34는 16예(66.7%)에서, CD117은 18예(75%)에서 양성이었으며, 둘 모두에 음성이었던 4예는 모두 평활근종이었다. 둘 중 하나라도 양성인 경우는 20예(83.3%)로 이들을 검사 대상으로 선정하였다(Table 1)(Fig. 1). 검사 대상 20예의 임상적 특징은 남성이 10예(50%), 여성이 10예(50%)로 남녀간 성비의 차이는 없었다. 평균 연령은 58.9세(19~74세)였고, 연령대 분포는 29세 이하가 1예(5%), 30대(30~39세)가 1예(5%), 40대(40~49세)가 2예(10%), 50대(50~59세)가 3예(15%), 60대(60~69세)가 10예(50%), 70세 이상이 3예(15%)로 가장 많은 연령대는 60대(50%)였다.

내원 당시의 증상으로는 상복부 동통 및 불편감이 13예(65%)로 가장 많았으며, 2예(10%)에서 출혈(melena)이, 2예(10%)에서 체중감소가 있었다. 이학적 검사상 7예(35%)에서 복부 종괴가 촉지되었고 증상 없이 다른 이유로 시행한 방사선적 검사상 우연히 발견된 경우도 3예(15%)가 있었다. 종양의 크기는 평균 8.1 cm (3~20 cm)이었으며 10 cm 미만은 14예(70%), 10 cm 이상은 6예(30%)였다.

세포의 형태는 방추형 세포형태가 16예(80%), 상피세포 형태가 4예(20%)였으며 17예(85%)에서 괴사소견이 관찰되었으며 나머지 3예(15%)에서는 관찰되지 않았다.

세포밀집도는 5예(25%)에서 1단계(정상 또는 경미한 경우), 10예(50%)에서 2단계(중등도의 경우), 5예(25%)에서 3단계(심한 경우)의 소견을 보였으며 유사분열의 수가 16예(80%)에서는 5개 미만, 4예(80%)에서는 5개 이상이었다.

Table 1. Results of immunohistochemical staining

	Leiomyoma	Leiomyosarcoma	GIST
CD34 (+), CD117 (+)	1	3	9
CD34 (+), CD117 (-)	3	0	1
CD34 (-), CD117 (+)	1	1	4
CD34 (-), CD117 (-)	4	0	0

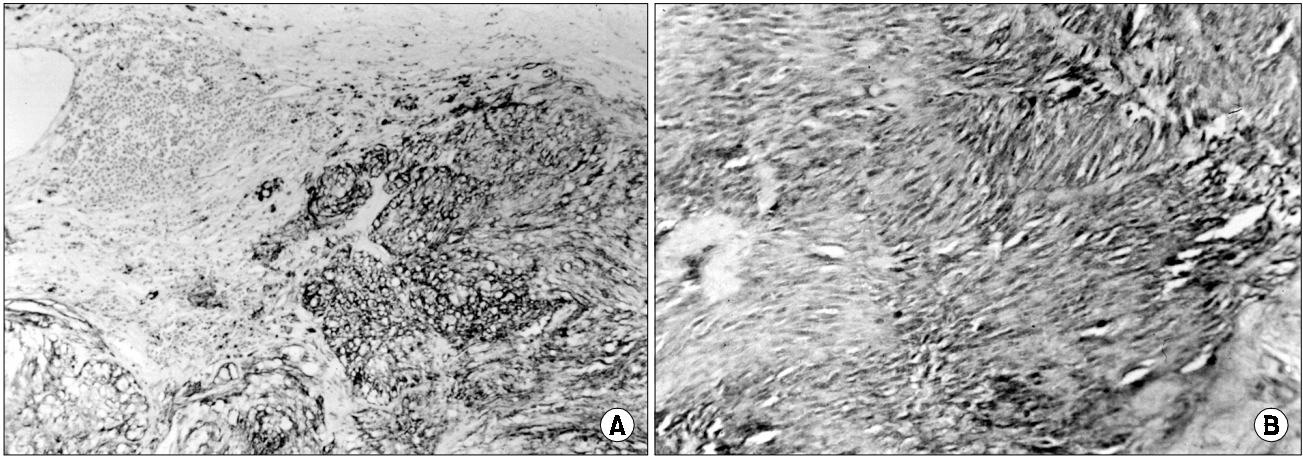


Fig. 1. Immunohistochemical reactions. GIST in stomach shows diffuse CD34 (A) and CD117 (B) immunoreactivity-reddened area (immunohistochemical stain. A×40, B×100).

Table 2. Operative findings and type of operations

Resection type	Invasion/metastasis	Invasion/metastasis site	Operation name
Complete (n=19)	Yes (n=3)	Spleen, pancreas (n=2)	Total gastrectomy, splenectomy and distal pancreatectomy
		Spleen, pancreas, liver (n=1)	Total gastrectomy, splenectomy, distal pancreatectomy and liver resection
	No (n=16)		Radical subtotal gastrectomy (n=2) Wedge resection (n=11) Subtotal gastrectomy (n=3)
Incomplete (n=1)		Omental seeding Celiac axis Pancreas	O&C

핵의 이형성 정도는 14예(70%)는 1단계(정상 또는 경미한 경우), 5예(25%)는 2단계(중등도의 경우), 1예(5%)는 3단계(심한 경우)의 상태를 보였다.

2) 치료 방법

전체 종양의 수술 방법은 Table 2와 같다. 19예에서 절제술을 시행하였으며 1예에서는 술 전 방사선적 소견으로 보이지 않았던 복강 내 전이로 절제술을 시행하지 못하였다. 주위 조직이나 기관에 침윤소견이 없었던 경우는 16예였는데 이 중 2예에서 위아전 절제술과 림프절 광청술을 시행하였고, 3예에서는 위아전 절제술만 시행하였고, 11예에서는 설상 절제술(wedge resection)을 시행하였다.

주위조직에 침윤이 의심되었던 3예 중 2예에서 비장과 췌장의 미부에 침윤이 있어 위전절제술, 비장절제술 및 원위부 췌절제술을 시행하였고, 1예에서는 간에도 전이된 소견을 보여 위전절제술, 비장절제술, 원위부 췌절제술 및 간 전이에 대한 국소 절제술을 시행하였다.

3) 생존율 분석

주위조직에 침윤이 의심되었던 3예는 술 후 간 전이 및 복강 내 전이로 각각 25개월, 27개월, 10개월 짜 모두 사망하였다. 평균 추적관찰 기간은 45개월(3개월~105개월)이었고 전체 환자의 5년 생존율은 80%로 나타났다. 남녀의 5년 생존율은 각각 65.6%와 85.7%로 여자가 높게 나타났으나 통계학적 의의는 없었다(p=0.2706). 나이(p=0.4288)와 세포의 형태(p=0.1495)에 따른 생존율의 차이는 없었다. 종양의 크기(p=0.0021)는 10 cm을 기준으로 미만인 경우와 이상인 경우로 분류하였으며, 핵 유사분열의 수(p<0.0001)의 경우는 50개의 40배율 시야 당 관찰되는 유사분열의 수가 5개일 때를 기준으로 미만인 경우와 이상인 경우로 분류하였다. 두 예후인자 모두 생존율은 100%와 0%로 통계적으로 유의한 차이를 보였으나, 집단간의 상관계수의 차이로 인하여 Cox proportional hazards regression model상 수렴되지 않는 양태로 나타났다. 또한, 세포의 밀

Table 3. Prognostic factor analysis for the rate of death to disease (multivariate)

Factors	No. of patients (%)	5-year survival rates (%)	Log-rank test
Sex			
Male	10 (50%)	65.63%	0.2706
Female	10 (50%)	85.71%	
Age			
< 60	13 (65%)	68.57%	0.4288
≥ 60	7 (35%)	77.78%	
Invasion/metastasis			
No	16 (80%)	100%	< 0.0001
Yes	4 (20%)	0%	
Curative resection			
No	1 (5%)	0%	< 0.0001
Yes	19 (95%)	79.33%	
Tumor size			
< 10	14 (70%)	100%	0.0021
≥ 10	6 (30%)	33.33%	
Necrosis			
No	17 (85%)	86.27%	0.0185
Yes	3 (15%)	0%	
Cell type			
Spindle cell type	16 (80%)	83.08%	0.1495
Epitheloid cell type	4 (20%)	50%	
Cellularity			
Mild	5 (25%)	100%	0.0001
Moderate	10 (50%)	100%	
Severe	5 (5%)	0%	
Atypism			
Mild	14 (70%)	71.3%	< 0.0001
Moderate	5 (25%)	100%	
Severe	1 (5%)	0%	
Mitosis			
< 5/50 HPF	16 (80%)	100%	< 0.0001
≥ 5/50 HPF	4 (20%)	0%	

집도(p=0.0001), 주위조직의 침윤여부(p<0.0001), 그리고 핵의 이형성(p<0.0001)에 따라서도 비교군 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3). 각 예후인자간의 생존 곡선은 Fig. 2~9에서 보여 주고 있다.

고 찰

위장관에서 발생하는 간질종양은 비교적 드문 질환으로서 그 동안의 많은 연구에도 불구하고 명칭, 기원, 진단, 분화방향, 임상 예후의 예견에서 여전히 논란이 많으나,(11) 본 연구에서와 같이 40~60대에 호발하고 남녀간의 발생빈도의 차이는 없는 것으로 알려지고 있다.(12,13)

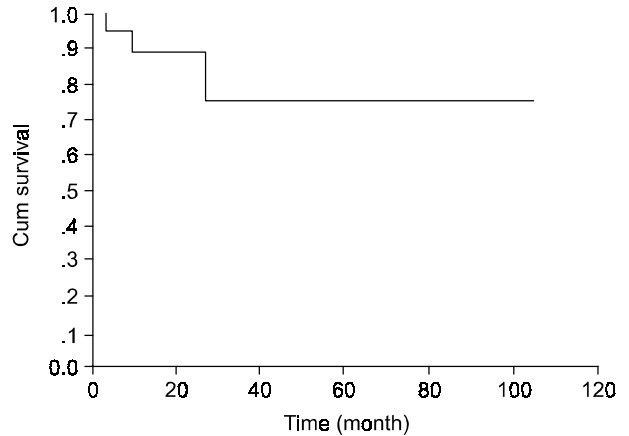


Fig. 2. Survival curve for 20 patients with GIST.

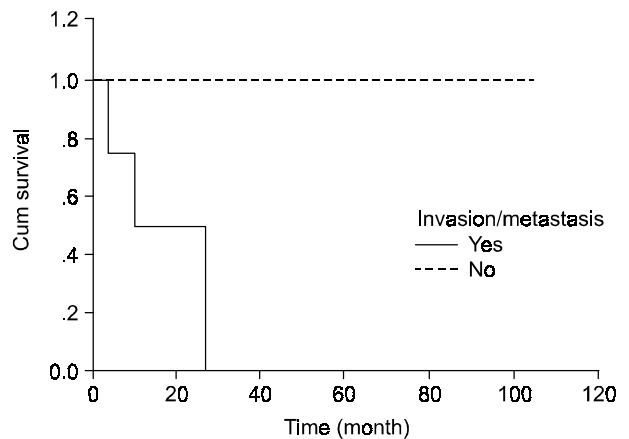


Fig. 3. Survival curve by invasion/metastasis.

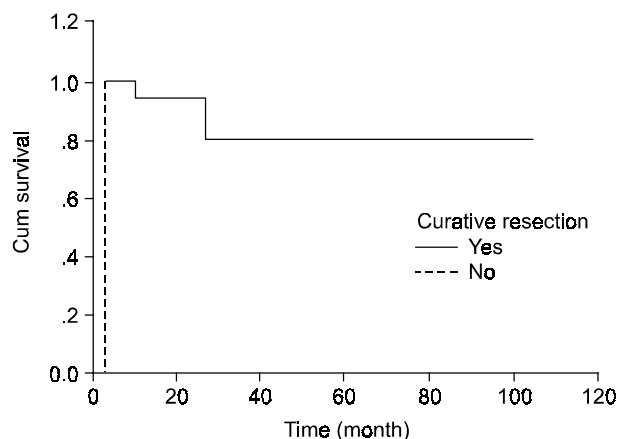


Fig. 4. Survival curve by curative resection.

크기가 작은 양성 종양은 대부분 우연히 발견되고, 악성의 경우 상복부 동통이나 불쾌감, 복부 종물 촉진, 출혈 등을 주소로 내원한다.(14) 이러한 증상은 종양의 크기나

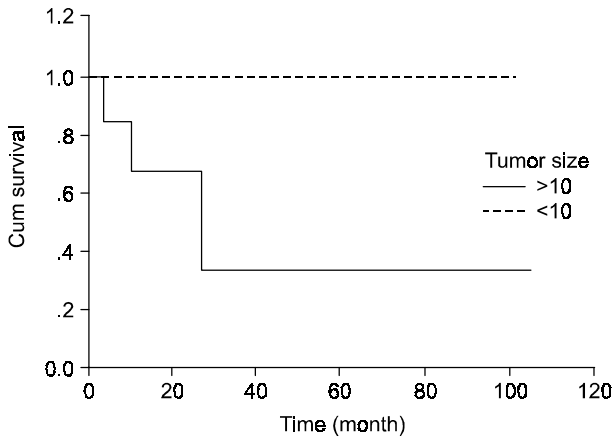


Fig. 5. Survival curve by tumor size.

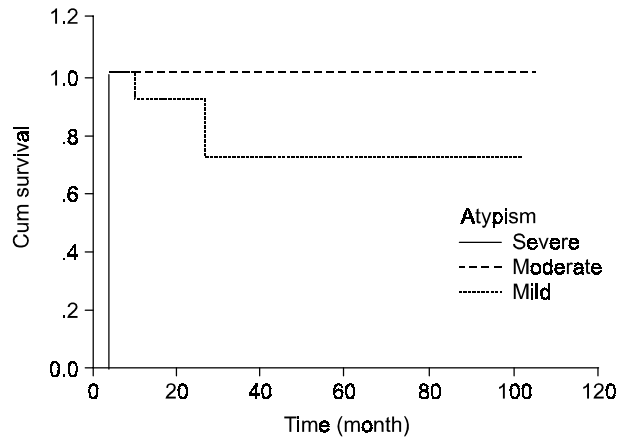


Fig. 8. Survival curve by atypism.

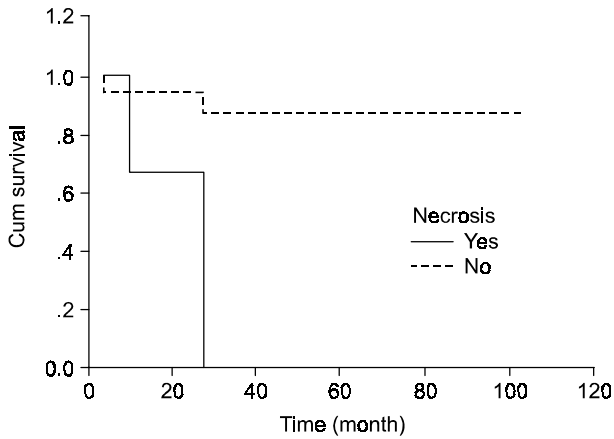


Fig. 6. Survival curve by necrosis.

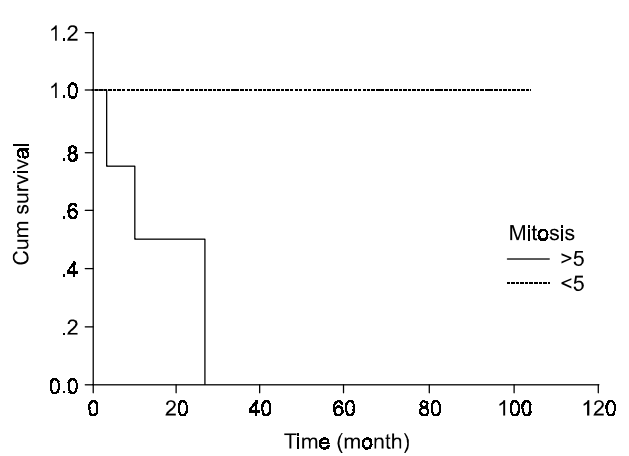


Fig. 9. Survival curve by mitosis.

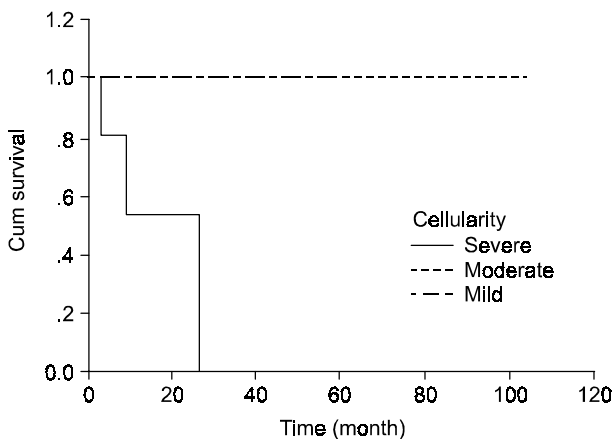


Fig. 7. Survival curve by cellularity.

성장양상, 그리고 위치 등에 영향을 받는 것으로 알려져 있다.

진단은 주로 상복부 조영술, 복부 전산화 단층촬영, 내

시경 등이 사용되며, 크기가 큰 경우 드물게는 혈관 조영술이 도움이 되기도 한다.(15) 그러나 최근에는 내시경 초음파가 도입되어, 종양 내부의 질적 진단이나 근육층의 침윤 상태, 장관외벽으로의 확장 및 장관 외벽 압박과 구별할 수 없었던 기존의 방사선적 촬영 및 내시경의 진단적 한계를 극복하고 점막하 종양의 질적 진단, 병기 설정 및 추적검사에서 다른 진단기구보다 유용한 방법으로 여겨지고 있다.(16,17) 수술 전 확진을 위한 내시경을 이용한 생검술은 많이 사용되고 있지는 않는데, 이는 점막 하 종양에서 발생하여 강 외 성장을 하는 경우가 많아 진단이 어려울 뿐 아니라 병리적으로도 양성과 악성을 구분하기가 힘들어 종양의 예후를 파악하는데 부적합하기 때문이다.

종양의 크기는 수 mm부터 30 cm가 넘는 것까지 다양하며,(18) 성장 양상은 강내, 강외 그리고 양방향 모두로 성장할 수 있으며, 세포학적으로는 크게 2가지로 방추형 세포(spindle cell type)와 상피형 세포(epitheloid cell type)로 분류되며 다른 보고자들에 있어서도 본 연구에서와 같이

세포 형태에 따른 생존율의 차이는 없는 것으로 보고되었다.(19,20)

GIST의 기원세포 또는 가장 유사한 정상 세포로, 과거에는 장관의 고유근층에 위치하고 방추형세포 형태(spindle cell type)를 띤 경우가 많아 평활근 기원 종양으로 간주되었으나,(6,21) 최근 면역조직화학적 또는 전자현미경적 연구에 의해서 interstitial cell of Cajal (ICC)이 유력한 후보로 떠오르고 있으며 이것은 위장관 간질종양의 표지인자와 Cajal씨 세포의 표지인자가 유사하다는 점으로도 뒷받침되고 있다.(2,3) 최근의 연구에 의하면 위장관 간질종양의 94%에서 CD117 (c-kit protooncogene) 항체에 반응하며 또한 Cajal씨 세포에서도 반응한다고 보고되었다.(5)

ICC는 장관의 운동기능에 중요한 부분을 차지하는 pacemaker로서 연동운동과 근육수축을 조절하고 신경전달의 매개체로 작용하며,(22) 장관 내에서 tyrosine kinase receptor (c-kit, CD117), CD34 및 vimentin에 유일하게 양성인 세포이다. 본 연구에서도 CD117은 18 (75%)에서 그리고 CD34는 16 (66.7%)에서 양성이었다고, 하나라도 양성 있었던 예는 20 (83.3%)명으로 GIST로 분류되었다.

이 종양의 예후에 관한 인자로는 종양의 주위조직 침윤 여부, 전이 여부, 근치적 절제술 유무 등의 임상조건과 악성도의 기준으로 삼는 조직학적 기준 즉 종양의 크기, 유사분열의 수, 핵의 이형성, 세포밀집도, 괴사 등이 제시되어왔다. 이러한 여러 임상병리적 성상 중에서 종양의 크기가 >5 cm, 분열지수가 >1~5/10 HPF, 그리고 종양 내 괴사 소견이 있을 때 악성도가 높은 것으로 보고되었으며,(13,23-25) 본 연구에서도 종양의 크기, 분열지수, 종양 내 괴사가 있을 때 생존율에 통계적으로 의의가 있었다.

그러나 종양의 크기에 있어서 5 cm 이상의 기준은 증례 수가 적음에 의해 통계적 의의를 발견하지 못하여 10 cm 이상의 기준이 적용되었는데 국내의 다른 보고자들과 일치하는 소견으로 이에 대한 연구가 더 있어야 될 것으로 사료되었다.(20) 최근의 연구(10,26)에서 악성도가 높은 위장관 간질종양에서 c-kit gene (exon11)의 mutation이 발견되었으며 이러한 환자에서 재발과 사망률이 높아 c-kit gene의 mutation이 강력한 예후인자의 하나로 여겨지고 있다. 실제로 Taniguchi 등(4)이 124예에서 연구한 바로는 CD117이 89%에서 표현되었고 이 중 57%에서 exon11의 mutation이 발견되었는데 이러한 환자에서 재발과 사망률이 높다는 보고가 있었다.

위장관 간질종양의 치료 원칙은 육안적으로 종양의 완전한 수술적 절제이지만(23,27,28) 절제의 범위에 대해서는 논란이 있다. 본 연구에서는 주위 조직으로의 침윤이 적고 경계가 잘 유지되는 경우(16예)가 대부분이었으며, 설상 절제를 시행한 군과 고식적 위절제술을 시행한 군 사이에 생존율의 차이를 보이지는 않았으며 주위조직으로 침윤이 발견된 예(3예)에서 근치적 수술을 시행하였으

나 술 후 복강 내 재발로 모두 사망하였다. 따라서, 치료법으로는 종양의 위치와 크기를 고려하여 적당한 절제연을 확보할 수 있을 정도의 육안적 완전 절제가 바람직할 것으로 생각된다. 향후 추가적인 장기간의 추적관찰 후 수술법에 따른 간질종양의 재발시기 및 부위에 대한 자료의 분석이 이루어져야 할 것으로 사료된다. 악성 종양으로 진단된 경우의 술 후 보조요법에 대한 연구가 이루어지고 있는데 방사선 치료는 주위 장기에 대한 방사선 부작용 때문에, 그리고 기존의 항암 화학요법(Doxorubicin-based regimen)은 그 효능이 지금까지 밝혀지지 않았기 때문에 생존율의 향상에 영향을 미치지 못한다고 한다.(28)

한편, 최근 몇 개의 tyrosine kinase activity를 선택적으로 저해하는 역할을 하여 만성골수성백혈병 환자에게 효과가 있는 것으로 알려진 STI571 (Glivec®)이 GIST에 효과가 있음이 발표되고 있다.(29,30) 현재 phase III trial에 들어간 이 약제에 대하여, 악성도가 높은 GIST 환자의 새 희망이 될 수 있으리라 생각한다.

결 론

위장관 간질종양은 아직까지 진단, 분류, 명칭, 기원, 임상 예후의 예견에서 논란이 많은 질환으로 저자들은 CD-34나 CD117에 하나라도 양성인 경우를 위장관 간질종양으로 분류하고 종양의 임상적, 병리적 특성을 조사하여 술 후 예후에 미치는 인자들을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다. 여러 예후인자들 중에서 종양의 크기, 핵 유사분열의 수, 괴사유무, 세포의 밀집도, 이형성, 주위조직으로의 침윤여부 및 절제술 유무가 중요한 예후인자로 파악되었으며, 치료원칙은 육안적으로 완전한 종양의 절제술로 절제범위는 종양의 위치와 크기를 고려하여 적당한 절제연을 확보해야 할 것으로 사료된다. 또한 종양의 분화 방향과 예후 예측을 위하여 장기 추적관찰을 요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-19.
- 2) 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;142:1249-69.
- 3) Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: A sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11:728-34.
- 4) 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.

- 5) 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 tumours. *Histopathology* 1999;34:416-24.
- 6) Cooper PN, Quirke P, Hardy GJ, Dixon MF. A flow cytometric, clinical, and histological study of stromal neoplasms of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1992;16:163-70.
- 7) Erlandson RA, Klimastra DS, Woodruff JM. Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. *Ultrastuct Pathol* 1996;20:373-93.
- 8) Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1992;69:947-55.
- 9) Daimaru Y, Kido H, Hashimoto H, Enjoji M. Benign schwannoma of the gastrointestinal tract: A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1988;19:257-64.
- 10) 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.
- 11) Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 1996;13:297-313.
- 12) Spiliotis J, Scopa CD, Kyriakopoulou D, Pitsis A, Melachrinou M, Tzoracoleftherakis E, et al. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: A 10 year experience. *Eur J Surg Oncol* 1992;17:580-4.
- 13) Chou FF, Eng HL, Sheen-Chen SM. Smooth muscle tumors of gastrointestinal tract: Analysis of prognostic factors. *Surgery* 1996;119:171-7.
- 14) Ludwig DJ, Traverso LW. Gut stromal tumors and their clinical behavior. *Am J Surg* 1997;173:390-4.
- 15) Lindsay PC, Ordonez N, Raaf JH. Gastric leiomyosarcoma: Clinical and pathological review of fifty patients. *J Surg Oncol* 1981;18:339-421.
- 16) Tio TL, Tytgat GN, den Hartog Jager FC. Endoscopic ultrasonography for the evaluation of smooth muscle tumors in the upper gastrointestinal tract: an experience with 42 cases. *Gastrointes Endosc* 1990;36:342-50.
- 17) Heo JH, Roe IH, Lee MI, Oh HT. Endosonographic Criteria for Differential Diagnosis between Benign and Malignant Stromal cell Tumor in Gastroduodenum. *Korean J Gastroenterol* 1999;34:593-600.
- 18) Myerson RJ, Michalski JM. Gastrointestinal stromal tumors. In: Rustgi AK, ed. *Gastrointestinal cancer: Biology, Diagnosis, and Therapy*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995;575-84.
- 19) Yoon SG, Kwak MK, Lim DH, Hong KC, Chang HJ, Woo ZH. Prognostic factors in gastrointestinal malignant stromal tumors. *J Korean Surg Soc* 1996;51:181-95.
- 20) Kim HC, Kim WS, Yook JH, Oh ST, Lee HK, Kim JC, et al. Gastrointestinal stromal tumor in stomach: A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Korean J Gastroenterol* 1998;32:320-31.
- 21) Appellem HD, Helwig EB. Gastric epitheloid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma). *Cancer* 1976;38:709-28.
- 22) 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.
- 23) Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of smooth-muscle (stromal) tumors: Dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82-7.
- 24) Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995;103:41-7.
- 25) Yu CC, Fletcher CD, Newman PL, Goodlad JR, Burton JC, Levison DA. A comparison of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining, nucleolar organizer region (AgNOR) staging, and histological grading in gastrointestinal tumors. *J Pathol* 1992;166:147-52.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Zalupski M, Metch B, Balcerzak S, Fletcher WS, Chapman R, Bonnet JD, et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: A Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:926-32.
- 29) Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561-6.
- 30) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patients with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-6.