

위장관 간질성 종양의 면역화학적염색법을 이용한 재진단 및 새로운 등급체계의 임상적 유용성

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, ¹임상병리학교실 및 ²외과종양연구실

이채영 · 김진조 · 김원우 · 진형민 · 김 옥 · 박조현 · 전해명 · 박승만
임근우 · 박우배 · 김승남 · 이교영¹ · 박경신¹ · 송도영² · 주종호²

Clinical Effectiveness of Diagnosis Using Immunohistochemistry and New Grade in Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs)

Chae Young Lee, M.D., Jin Cho Kim, M.D., Won Woo Kim, M.D., Hyung Min Chin, M.D., Wook Kim, M.D., Cho Hyun Park, M.D., Hae Myung Jeon, M.D., Seung Man Park, M.D., Keun Woo Lim, M.D., Woo Bae Park, M.D., Seung Nam Kim, M.D., Gyo Young Lee, M.D.¹, Gyeong Sin Park, M.D.¹, Do Young Song² and Jong Ho Joo²

Purpose: Paraffin-embedded tissue samples from the gastrointestinal tract, which had been diagnosed as tumors of a mesenchymal origin, were reviewed by an immunohistochemical staining method. The prognostic significances of the immunohistochemical subtypes and anatomical locations were also investigated. GIST, as a new grading system, was compared with the pre-existing system for its useful prognostic significance.

Methods: 122 cases were evaluated and classified by immunohistochemical staining for KIT, CD34, actin, desmin, vimentin, S-100 protein and NSE.

Results: Positivity for both KIT and CD34 of 92.6 and 73.8%, respectively, indicated that KIT was more effective for the diagnosis of GISTs. The stomach (62.3%) and small bowel (23.7%) were most common organs of GIST. There was no difference in the prognosis between these two organs. Immunophenotypically, the uncommitted, myoid, combined and neural types were 37.7, 23.7, 20.2 and 7%, respectively. There was no significant difference in the prognosis between these types. The old grading system showed no difference between the borderline and malignant groups ($P=0.14$), whereas, the new grading system showed a significant

difference between the intermediate and high risk groups ($P=0.01$).

Conclusion: KIT is more useful for the diagnosis of GOSTs. The immunophenotypical classification and anatomical location showed no prognostic significance in GISTs. Therefore, the new grading system might be more useful than older system. (*J Korean Surg Soc* 2003;64:471-479)

Key Words: GISTs, KIT, New grade

중심 단어: 위장관 간질성 종양, 새로운 등급체계

Departments of Surgery and ¹Clinical Pathology, ²Surgical Oncology Research Center, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

서 론

GISTs (위장관 간질성 종양: Gastrointestinal Stromal Tumors, 이하 GISTs)는 위장관계에서 발생하는 가장 흔한 간엽성 종양(Mesenchymal tumors)으로 조직학적으로 불균질하고 세포의 구성이 평활근과 신경섬유성 성분을 함유하는 특성 때문에 과거에 평활근종(Leiomyoma), 평활근육종(Leiomyosarcoma), 신경초종(Schwannoma), GANT (Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumor), STUMP (Stromal Tumor Undetermined Malignant Potential) 및 GIPACT (Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumor) 등으로 호명되어 왔다. 그러나 GISTs는 카할 세포(interstitial cells of Cajal)와 연관된 선조 세포에서 기원하는 새로운 영역의 종양으로 알려지고 있으며,⁽¹⁻³⁾ 최근 들어 카할세포에 특이적으로 반응하는 KIT (CD117, c-kit protein, 이하 KIT)에 대한 면역염색의 도입으로 GIST를 유사종양과 감별 가능하게 되었다. 또한, 여러 면역 표지 인자들의 발현 여부에 따라 근육형(Myoid type), 신경형(Neural type), 혼합형(Combined type), Uncommitted type 등 4가지로 분류되고 있다.^(4,5)

GISTs는 치료 및 예후 예측을 위한 등급체계에 있어서, 크기와 유사 분열 수에 따른 양성(benign), 경계성(borderline),

책임저자 : 전해명, 서울시 영등포구 여의도동 62번지
☎ 150-713, 가톨릭대학교 성모병원 외과학교실
Tel: 02-3779-1175, Fax: 02-786-0802
E-mail: hmjeon@catholic.ac.kr

접수일 : 2002년 12월 27일, 게재승인일 : 2003년 4월 9일
본 논문은 가톨릭의대 암센터 임상의학 연구비 및 성모병원 연구비의 지원에 의해 이루어진 것임.

악성(malignant) 3가지로 나누는 등급체계가 이용되어 왔으나, (4) 모든 GISTs는 가능성에 차이는 있지만 재발 및 전이 위험이 존재하여 양성 및 악성이라는 결정적인 용어의 사용은 부적절하다는 의견이 많아서, 2001년 4월 National Institutes of Health (NIH)에서 GIST workshop을 가진 후 합의안(consensus)을 이루게 되었는데 여기서 GISTs를 종양의 크기와 유사분열수에 따른 재발 및 전이 위험도를 기준으로 초저위험군(very low risk), 저위험군(low risk), 중간위험군(intermediate risk), 고위험군(high risk)로 나누는 새로운 등급체계 방식을 채택하였다.(6-8) 또한, 장기에 따른 GISTs의 예후의 차이에 대한 논란이 많은 실정이다.(6,7) 이러한 가운데 최근 글리벡(STI-571, Gleevec)이라는 GISTs의 새로운 치료 약제가 등장하였다. 이 약제에 대한 반응 여부를 결정하는데 GISTs의 세심한 진단 및 분류, 예후 조사가 더욱 의의 있을 것으로 생각된다.(9)

저자들은 지난 15년 간 복강 내에 발생한 간엽성 종양을 KIT, CD34, actin, desmin, vimentin, S-100 protein, Neuron Specific Enolase (NSE, 이하 NSE) 등의 면역 화학적 염색을 통해 새로운 진단 및 분류하고, 예후를 예측하는데 있어 새로운 등급체계의 타당성을 기존 등급체계와 비교 분석하였다.

방 법

1) 대상

1987년에서 2001년까지 15년 간 가톨릭 의대 부속병원에서 평활근종, 평활근육종, 평활근모세포종, 신경초종, GISTs 등으로 수술한 환자 중 조직의 고정 및 보관상태가 양호하고 추적 관찰이 가능한 122명을 대상으로 하였다. 이를 장기별로 구분하였고, 부위 별로 수술 방법이 다른 위(stomach)에서는 상부(upper portion, cardia & fudus), 중부(middle, body), 하부(lower, antrum) 3등분으로 구분하여 비교하였다.

2) 면역조직화학염색

수술 후 얻어진 포르말린 고정 파라핀 포매 조직을 4mm 두께로 박절한 후 건조용 오븐에 넣어 90분간 55~59°C로 처치하고 xylene과 100%, 90%, 80%, 70% 알코올을 사용하여 탈파라핀 과정을 시행하였다. 항원성을 되살리기 위해 고압멸균기에서 15분간 전처치를 하고 효소 활성을 억제하기 위해 0.3% 과산화수소로 15분간 처리한 후 phosphorylated buffered saline (PBS) 완충액으로 5분씩 3회 세척하였다. 비특이적 염색을 억제하기 위해 소혈청(bovine serum)으로 30분간 반응시키고 KIT (sc-168, rabbit polyclonal, 1 : 50 dilution; santa cruz biotechnology, Inc, santa Cruz, CA, USA), CD34 (QBEnd/10, mouse monoclonal, 1 : 200; NeoMarker, Fremont, CA, USA) S-100 protein (4C4.9, rabbit polyclonal, 1 : 50 dilution; NeoMakers, Fremont, CA, USA), Actin (1A4, mouse monoclonal, 1 : 100 dilution; NeoMarkers, Fremont,

CA, USA), Desmin (ZC18, mouse monoclonal, 1 : 50 dilution; ZYMED, San Francisco CA, USA) NSE (rabbit polyclonal, 1 : 40 dilution; Signet Laboratories Inc., Dedham, MA, USA), Vimentin (V9, mouse monoclonal, 1 : 25 dilution; Signet Laboratories Inc., Dedham, MA, USA)의 일차 항체를 사용하여 반응시킨 다음 4°C에서 하룻밤 동안 처리한 후 PBS로 세척하였다. 그 후 LSAB Kit (Research Genetics, Huntsville, AL, USA)를 사용하여 Avidin-biotin complex 법에 따라 biotin이 결합된 이차 항체(rabbit antimouse IgG ; DAKO, Carpinteria, CA, USA)를 30분간 반응시키고 PBS로 세척한 후 streptavidin 용액을 10분간 처리하고 나서 PBS로 세척하였다. 발색제로는 DAB (diaminobenzidine tetrachloride)를 사용하여 10분간 반응시키고 Mayer's hematoxylin으로 7분간 대조 염색한 후 광학 현미경으로 관찰하였다. 항원에 대한 정확한 반응성을 평가하기 위해 일차 항체를 제외하고 위의 염색 과정을 단계적으로 시행한 조직을 음성 대조군으로 사용하였다

3) 면역화학염색법에 대한 판정

각 단백질의 발현에 대한 판정은 두 사람의 병리 전문의가 항체를 사용하지 않은 경우를 -으로 하여 종양에서 염색된 부위를 기준으로 -, +, ++, +++으로 판정하며 염색범위의 경우 염색이 안 된 경우를 -, 25% 이내를 +, 25~50%를 ++, 50% 이상을 +++으로 판정하여 -를 음성, + 이상을 양성으로 판정하였다.

4) GISTs의 세분류(subtypes) 비교

면역 화학 염색법에 따른 세분류(subtypes)는 actin, vimentin, desmin, S-100 protein, NSE 등을 면역염색하여 면역 표지인들의 발현 여부에 의해 근육형(Myoid type), 신경형(Neural type), 혼합형(Combined type), Uncommitted type 등 4가지로 분류하였다(Table 1). 장기별로 면역학적 세분류를 비교해 보았고, 세분류에 따른 예후 차이를 비교하였다.

Table 1. Immunohistochemical subtypes of GISTs

GIST subtypes	Immunohistochemical profiles
Myoid type	KIT +, CD34 +, vimentin +, actin +, desmin +/-
Neural type	KIT +, CD34 +, NSE +, S-100 protein +
Uncommitted type	KIT +, CD34 +, vimentin +, actin-, desmin-, S-100 protein-
Combined type	KIT +, CD34 +, variable expression of above

+ = positive; - = negative.

5) 새로운 분류법의 예후인자로서의 타당성 검토

GIST의 예후를 예측하기 위하여, 크기와 유사 분열수에 따라 양성, 경계성, 악성으로 나눈 기존 등급체계(Table 2)(4)와 Fletcher 등(6,7)이 초저위험군, 저위험군, 중간위험군, 고위험군으로 나눈 새로운 등급체계(Table 3)의 임상적 적합성을 비교하기 위해 각 등급체계의 중간 생존율과 무병 생존율을 비교 분석하였다.

Table 2. Old grade for defining risk of aggressive behavior in GISTs

	Size (cm)	Mitotic count (/50HPF)
Benign	≤5	≤5
Borderline	>5	≤5
Malignant	Any size	>5

Table 3. Clinical diagnosis of all cases before immunohistochemistry

Sites	Clinical diagnosis	No. of Pts.
Stomach (76)	Leiomyoma	23
	Leiomyosarcoma	16
	Leiomyoblastom	1
	Benign GIST	15
	Borderline GIST	7
	Malignant GIST	13
Small bowel (27)	Benign schwannoma	1
	Leiomyoma	4
	Leiomyosarcoma	8
	Benign GIST	3
	Borderline GIST	2
	Malignant GIST	9
Retroperitoneum (4)	Malignant schwannoma	1
	Leiomyosarcoma	1
	Borderline GIST	1
	Malignant GIST	1
Duodenum (6)	Schwannoman	1
	Leiomyoma	3
	Leiomyosarcoma	2
	Borderline GIST	1
Colon (3)	Leiomyosarcoma	1
	Benign GIST	1
	Malignant GIST	1
Rectum (3)	Leiomyoma	1
	Leiomyosarcoma	2
Omentum (1)	Leiomyoma	1
Adrenal gland (1)	Leiomyosarcoma	1
Abdominal wall (1)	Malignant schwannoma	1

6) GISTs의 장기별 비교

각 장기별로 면역 염색 이전의 진단과 면역 염색 이후의 진단의 차이를 비교하였고, 가장 호발하는 장기인 위와 소장에서의 재발률과 무병 생존율 및 생존율을 비교 분석하였다.

7) 통계분석

Chi-square 검정을 통하여 장기별 재발률을 비교하였고, Unpaired t 검정을 통해 종양의 크기 및 유사분열수를 비교하였다. Kaplan-Meier method with log rank test를 이용하여 면역학적 아형별, 장기별 및 예후 예측을 위한 분류 방법별 생존율 및 무병 생존율을 비교 분석하였다. 유의 수준 P < 0.05로 나타난 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정한다.

결 과

1) 대상 환자

전체 122명의 면역화학전 염색 이전의 진단을 Table 4에

Table 4. New grade for defining risk of aggressive behavior in GISTs

	Size (cm)	Mitotic count (/50HPF)
Very low risk	< 2	<5
Low risk	2~5	<5
Intermediate risk	<5	6~10
	5~10	<5
High risk	>5	>5
	>10	Any mitotic count
	Any size	>10

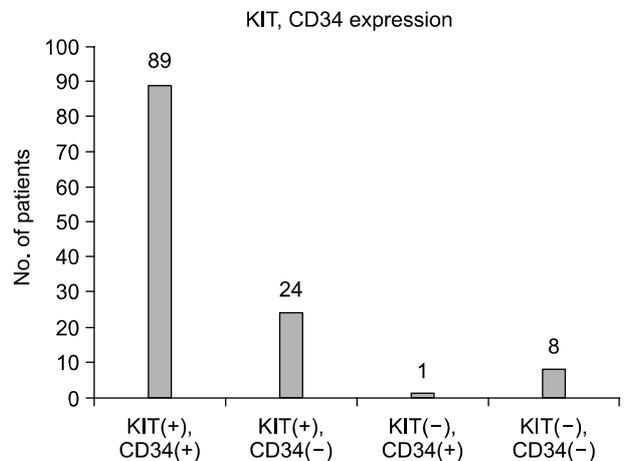


Fig. 1. Immunohistochemical expression of KIT and CD34 in GISTs. KIT = c-kit protein; + = positive; - = negative.

나타내었으며, 여기서의 GISTs 개념은 면역화학적인 진단에 의한 것이 아니었다. 이 중 KIT나 CD34에 양성을 보이는 환자 114명(남자 48명, 여자 66명)의 평균나이는 55±1세(남자 54.7±1.98세, 여자 55.6±1.69세)였고, 수술 후 평균 추적 관찰 기간은 평균 46.9±3.1개월(최소 3개월, 최대 135개월)이었다.

2) GISTs 진단을 위한 KIT (CD117), CD34의 유용성

122명의 환자의 슬라이드 조직을 KIT (CD117)와 CD34에 대한 항체를 이용해 면역 염색한 결과를 Fig. 1과 Fig. 2에 도시하였다. 122명 중에서 89명(72.95%)의 조직이 KIT와 CD34 모두에 양성을 보였고, 24명(19.67%)의 조직이 KIT에는 양성을 보였으나 CD34에는 음성을 보였으며, 1명(0.82%)

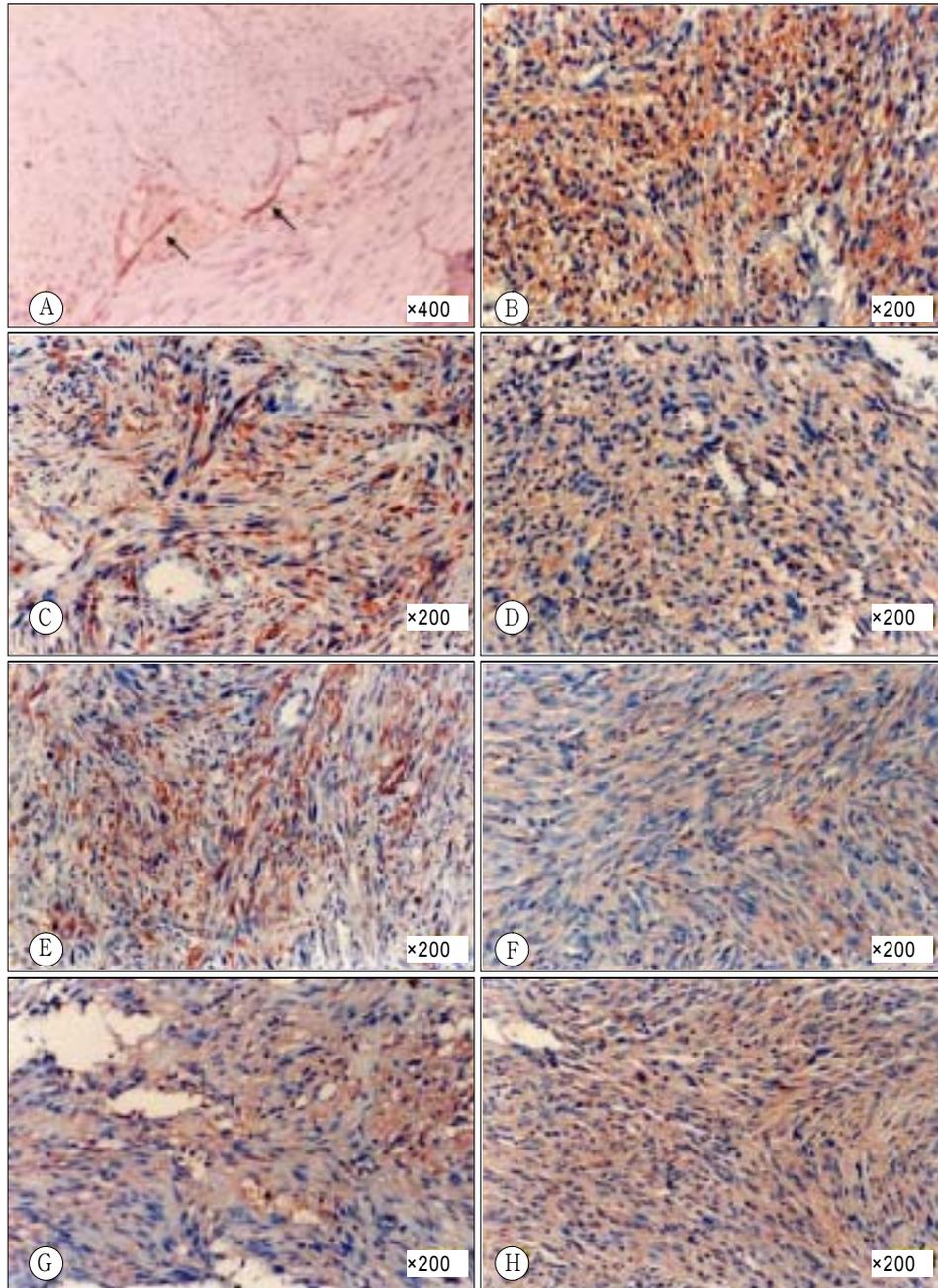


Fig. 2. Examples of the immunohistochemical patterns of GISTs. (A) KIT positive interstitial cells of Cajal (arrows) (×400), (B) KIT positive GIST (×200), (C) Vimentin positive GIST (×200), (D) CD34 positive GIST (×200), (E) Actin positive GIST (×200), (F) Desmin positive GIST (×200), (G) S-100 protein positive GIST (×200), (H) NSE positive GIST (×200).

Table 5. Immunohistochemical subtyping of GISTs according to anatomical location

Location	Immunohistochemical subtypes of GISTs				Total	
	Myoid	Neural	Combined	Uncommitted		
Stomach	Upper	15 (3)	2	7 (2)	20 (5)	44 (10)
	Middle	3	2	3	4 (1)	12 (1)
	Lower	4 (1)	0	5 (1)	6 (1)	15 (3)
Duodenum	2	1 (1)	0	3	6 (1)	
Small bowel	12 (4)	1	6 (2)	8 (4)	27 (10)	
Colon	1 (1)	0	2 (1)	0	3 (2)	
Rectum	2	0	0	0	2 (0)	
Retroperitoneum	0	2	0	1	3 (0)	
Omentum	0	0	0	1 (1)	1 (1)	
Abdominal wall	1 (1)	0	0	0	1 (1)	
Total	40 (10)	8 (1)	23 (6)	43 (12)	114 (29)	

() = number of recurrent GISTs.

의 조직에서 KIT에 음성을 보이면서 CD34에 양성을 보여 GISTs로 진단하였다. KIT와 CD34 모두에 음성을 보이는 8명(6.56%)을 GISTs 진단에서 제외하였다. 122명 중에서 113명(92.6%)이 KIT에 양성을 보였고, CD34에는 90명(73.8%)이 양성을 보여, KIT가 GISTs 진단에 더 적합하였으며, 지난 15년 간 평활근종, 평활근육종, 평활근모세포종, GIST 등으로 진단되었던 종양의 대부분이 GIST로 재진단되었다.

3) GISTs의 장기와 면역학적 분류에 따른 비교

면역염색결과에 따라 GIST의 면역학적 분류를 장기별로 나타내었다(Table 5, Fig. 2). 장기별로 볼 때 전체 114예 중 위가 71예(전체의 62.3%)로 가장 많았으며, 이 중 상부에 44예(전체의 38.6%)가 관찰되어 가장 발생 빈도가 높았고, 중부에 12예, 하부에 15예가 발생하였다. 그 외 소장에서 27예(전체의 23.7%), 십이지장에서 6예, 대장에서 3예, 직장에서 2예, 후복막에서 3예, 소망에서 1예, 복벽에서 1예를 보이고 있다. 전체 장기를 통틀어 볼 때 Myoid type은 40예(35.1%), Neural type은 8예(7.0%), Combined type은 23예(20.2%), Uncommitted type은 43예(37.7%)를 보여, Uncommitted, Myoid, Combined, Neural type 순으로 많았으나, 생존율에서는 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

4) GISTs의 예후예측을 위한 기존의 등급체계와 새로운 등급체계의 비교

기존 등급체계에 따른 5년 생존율은 경계성 80.53%, 악성 52.31%로 통계적으로 유의한 차이가 없었고(P=0.1418), 새로운 등급체계에 따른 5년 생존율은 중간위험군 100%, 고위험군 51.47%로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(P=0.013)(Fig. 4).

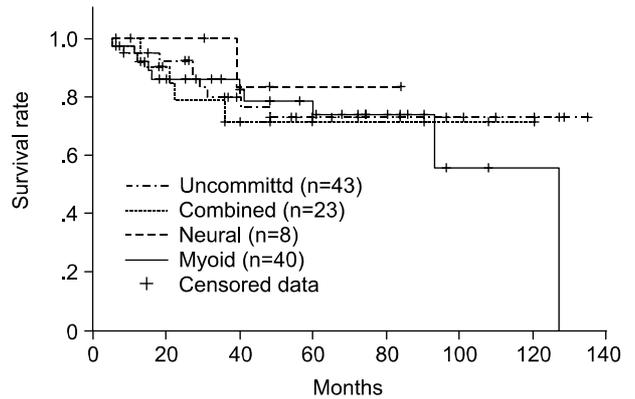


Fig. 3. Kaplan-Meier estimate of postoperative survival rate according to immunohistochemical subtypes of GISTs. P-value was computed by log rank test.

P-value	Myoid	Neural	Combined
Neural	0.6481		
Combined	0.8409	0.3974	
Uncommitted	0.5922	0.5073	0.6636

예후 예측을 위한 기존의 등급체계와 새로운 등급체계를 각 장기별로 비교한 결과를 Table 6에 나타내었다. 발생한 위장관 간질성 종양(GIST)의 수 및 진단의 변화를 표시하였고, 재발 예측 비교를 위해 괄호 안에 재발 환자수를 표시하였다. 기존 등급체계에서 재발을 보이던 경계성 종양은 재발 위험도 예측을 위한 새로운 등급체계에 의하여 모두 고

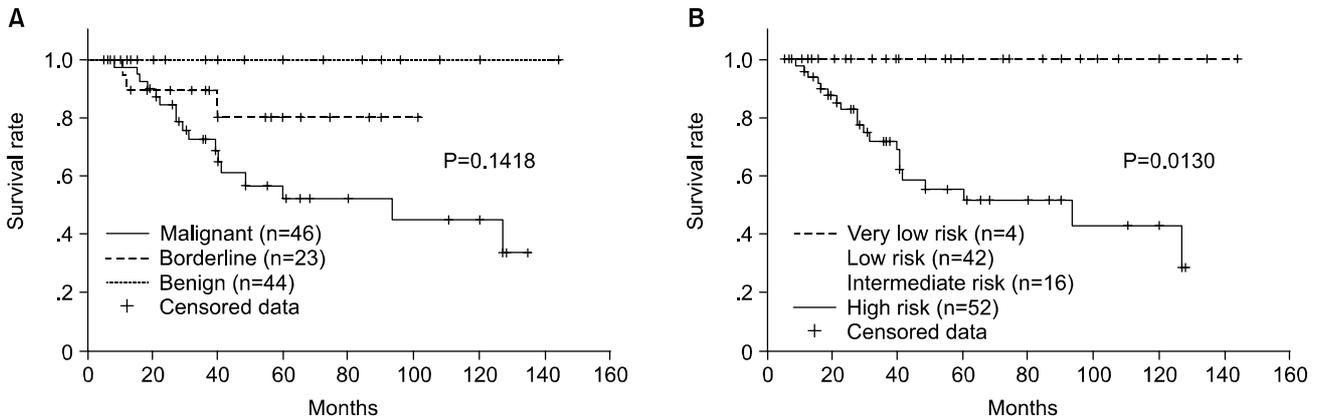


Fig. 4. Kaplan-Meier estimate of postoperative survival rate according to Grade for defining risk of aggressive behavior in GISTs. P-value was computed by log rank test (A. Old Grading system, B. Recent Grading system).

Table 6. Change from difference old and new grading system for defining risk of aggressive behavior in GISTs

Sites (No. of Pts)	Old grading system	No. of Pt (recur)	New grading system	No. of Pt (recur)
Stomach (71)	Benign GIST	32	Very low	3
	Borderline GIST	12 (2)	Low	29
	Malignant GIST	27 (12)	Intermediate	7
Small bowel (27)	Benign GIST	8 (1)	High	32 (14)
	Borderline GIST	7 (1)	Very low	1
	Malignant GIST	12 (6)	Low	7 (1)
Retroperitoneum (3)	Benign GIST	2	Intermediate	6
	Borderline GIST	1	High	13 (9)
	Malignant GIST	2 (1)	Intermediate	2
Duodenum (6)	Benign GIST	3	High	1
	Borderline GIST	1	Low	3
	Malignant GIST	2 (1)	Intermediate	1
Colon (3)	Benign GIST	1	High	2 (1)
	Malignant GIST	2 (2)	Low	1
Rectm (2)	Benign GIST	2	High	2 (2)
Omentum (1)	Borderline GIST	1 (1)	Low	2
Abdominal wall (1)	Malignant GIST	1 (1)	High	1 (1)

위험군에 포함되었다.

5) 위장관 간질성 종양(GIST)의 위치에 따른 비교

Table 6에서 GISTs의 장기에 따른 분류를 나타내었다. 가장 호발하는 두 장기인 위와 소장을 제외한 다른 장기의 GISTs 발생률은 매우 드물어 장기별 비교를 할 수 없었다. 고위험군에 해당하는 GISTs는 전체 114예 중 52예에 해당되었다. 위의 전체 71예 중 32예(45.1%)가, 소장은 27예 중 13예(48.2%)가 고위험군이었다. 고위험군의 평균 크기는 위에서 10.6±0.2 cm (최소 4 cm, 최대 20 cm), 소장에서 10.6±

1.1 cm (최소 2 cm, 최대 19 cm)로 유의한 차이는 없었다 (P=0.2990). 그러나 유사분열수는 위에서 48.3±11.4개/50HPF, 소장에서 20.5±8.2개/50HPF로 소장에서 유의하게 적었다 (P=0.0390). 재발률은 위에서 고위험군 32예 중 14예가 재발 (재발률 43.7%)을 보였고, 소장에서 고위험군 13예 중 9예의 재발(재발률 69.2%)을 보여서 위보다 높은 재발률을 보였으나 통계적 유의성이 없었다(P=0.2221). 전체 장기에서 발생한 고위험군 GISTs의 2년 무병생존율은 52.9%였으며, 5년 생존율은 50.2%였다. 위와 소장에서의 고위험군 GIST 간의 무병생존율과 생존율을 비교 분석하였다. 위와 소장

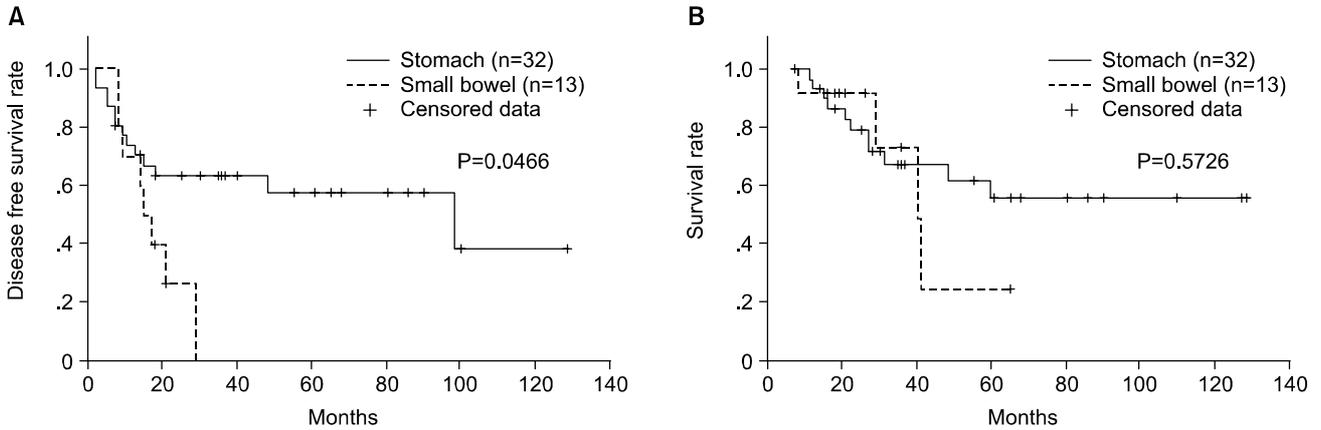


Fig. 5. Kaplan-Meier estimate of postoperative disease free survival rate and survival rate according to location of high risk GISTs. P-value was computed by log rank test (A. disease free survival rate B. survival rate).

에서의 2년 무병생존율은 위에서 63.5%, 소장에서 26.6%로 유의한 차이가 있었다(0.0466). 5년 생존율은 위에서 55.7%, 소장에서 24.4%로 소장에서 낮았으나 유의한 차이가 없었다(P=0.5726)(Fig. 5).

고 찰

GISTs의 용어는 많은 변천을 겪었다. 1980년 이전에 leiomyoma, leiomyosarcoma, schwannoma, smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) 등으로 불리어 오다, 1980대에 들어서면서 처음으로 GIST의 개념이 도입되었다. 1980년 후반에서 1990년 초반에 GISTs의 특징적인 아 형태(subset)로 Gastrointestinal autonomic nerve tumors (GANTs)가 기술되었다. 1998년 이후로는 Interstitial cells of Cajal에서 기원한 종양이므로, Gastrointestinal Pacemaker Cell tumor (GIPACT)라고 불리어 한다는 주장이 제기되고 있다.(1) GISTs 발생의 중요한 원인으로 경막성 타이로신 키나제 수용체 (Transmembrane tyrosin kinase receptor)인 KIT (CD117, c-kit protien)의 구조적 변이로 인한 지속적인 인산화가 보고되고 있다.(10) 이 KIT (CD117)를 면역화학적으로 표현하면서 근육형 및 신경성 인자 모두를 표현하는 특징을 보이는 Interstitial cells of Cajal이 GIST의 기원 세포로 여겨지고 있다.(1) Interstitial cells of Cajal는 GI tract의 myenteric plexus 내에 존재하면서 gut peristalsis를 조절하는 기능을 가지고 있다. Interstitial cell of Cajal에서 표현되는 또 다른 특이 면역 인자인 CD34 또한 진단 면역인자로 이용되어 왔으나, KIT가 CD34 보다 더욱 민감도나 특이도가 높은 것으로 알려져 현재는 CD117를 진단에 많이 사용하고 있고, 복강 내 간질성 종양 중에서 KIT에 양성을 보이는 복강 내 종양만을 위장관 간질성 종양(GIST)으로 진단해야 된다는 발표를 하고 있다.(6,7,11) 반드시 KIT에 양성이어야지만 위장관 간질성

종양(GISTs)로 진단할 수 있는가에 대해서 현재에도 많은 논쟁이 있는 것이 사실이다.(6,7) 현재 대부분의 임상에서 진단 시 위장관 간질성 종양(GIST) 조직에 대한 파라핀 조직(Paraffin-embedded section)에 KIT에 대한 항체를 쉽게 사용할 수 있게 됨에 따라 이제 위장관 간질성 종양(GISTs)이라는 용어는 드문 경우를 제외하고는 KIT 면역염색 양성을 보이는 종양에만 국한되어야 한다고 결론짓게 되었다. 그러나 실제 위장관 간질성 종양(GISTs)이지만 KIT에 면역염색 양성을 보이지 못하는 드문 4가지 경우가 있다. 첫째, 세포 구조학적 특징(cytoarchitectural feature)은 전형적인 GIST의 특징을 보이지만 면역화학염색적으로 비활성(inert)인 경우로 조직 고정 시의 문제(some type of fixation artifact), 건조 과정(section drying) 동안 과도한 열에 노출, 염색되지 않은 상태로 너무 오랫동안 저장되었다 사용된 경우이다. 둘째로 조직 채취 과정에서의 문제(sampling error) 때문에 KIT 음성을 보이는 경우로, KIT에 국소적 분포(focal distribution)으로 보이는 tumor로부터 너무 작은 조직만을 채취 (needle biopsy 등)를 하여 채취 부위에 KIT 양성부위가 포함되지 않아 염색이 안 된 경우이다. 셋째는 STI-571 치료 후에 다른 형태의 clonal evolution으로 인해 KIT expression이 멈춘 경우이다. 마지막으로 네 번째는 매우 적은 경우로(< 2%), KIT mutation이나 KIT overexpression이 없이 발생하는 경우이다. 이렇게 예외 조항에 해당되는 종양을 이제는 spindle cell (or epithelioid) stromal neoplasm most consistent with GIST라고 명명되어야 한다고 주장하고 있다. Miettinen 과 Lasota(12)에 의하면, KIT (CD117)에는 약 94%에서 양성을 보이는 것으로 알려져 있고, 저자들의 연구에서 122명의 환자의 슬라이드 조직을 KIT에 대한 항체를 이용해 면역 염색한 결과, 113명(약 93%)에서 KIT 양성을 보였고 모두 9명(약 7%)에서 KIT에 음성을 보였다. 저자들의 실험 결과 지난 15년 간 평활근종, 평활근육종, 평활근모세포종, GIST

등으로 진단되었던 종양의 대부분이 GIST로 재 진단되었다.

CD34는 60~70%의 양성률을 보이거나, 장기별로 양성반응을 보이는 양상이 약간의 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 식도나 직장의 경우 90% 이상에서, 위에서는 약 85%에서 양성을 보이거나, 소장외의 경우 약 50%만이 양성을 보인다고 보고되고 있다.⁽¹²⁾ 저자들의 연구 결과에 의하면 약 70%에서 CD34에 양성을 보였으며, 소장에서 약 56%에서만 CD34에 양성을 보이는 반면, 위에서 87%의 양성을 보이는 것이 기존의 다른 연구결과와 비슷한 면을 보이고 있었다. 본 연구에서는 KIT (CD117)나 CD34에 양성을 보이는 114명의 조직만을 대상으로 하였다.

GISTs는 pharynx에서 anus까지 모든 GI tract에서 생길 수 있으며, 5%에서 위장관계 이외의 장기인 장간막, 망, 후복막등에서 생길 수 있는 것으로 알려져 있다. 위(52%)에서 가장 많이 생기고, 소장(25%), 대장(11%), 식도(5%)순으로 많이 발생하는 것으로 알려져 있으며 GISTs의 2/3가 악성인 것으로 알려져 있다.⁽⁵⁾ 일반적으로 소장에서 발생한 경우 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.^(6,7) 저자들의 연구에서도 장기별로 볼 때 전체 114예 중 위(stomach)가 71예(전체의 62.3%)로 가장 많았으며, 이 중 상부에 44예(전체의 38.6%)가 관찰되어 가장 발생 빈도가 높았고, 중부에 12예, 하부에 15예가 발생하였다. 그 외 십이지장에서 6예, 소장에서 27예(전체의 23.7%), 대장에서 3예, 직장에서 2예, 후복막에서 3예, 소장에서 1예, 복벽에서 1예를 보이고 있다. 그러나 가장 발생이 많은 위와 소장의 GISTs를 생존율과 무병생존율을 비교한 결과 2년 무병생존율에서는 소장에서 무병 생존율이 낮았으나 생존율에서는 유의한 차이가 없어 장기별로 예후의 차이가 있다고 생각할 수 없었다.

위장관 간질성 종양(GIST)은 다양한 분화도를 보이는 특징이 있는데, 근육형(myoid type), 신경형(neural type) 각각을 전형적으로 나타내는 경우나 두 가지가 혼재된 경우(combined type), 두 가지 형을 전혀 보이지 않는 경우(Uncommitted type)로 나눌 수 있다. H-E staining에서 충분히 알 수 없는 특징은 전자현미경 혹은 면역화학적 분석을 통해 각 분화형과 분화도의 정도를 알 수 있다. 면역화학적 검사에서는 GIST가 actin, desmin에 대한 항체에 양성을 보이면 근육형(myoid type)이라고 하고 S-100 protein이나 NSE (Neuron-specific enolase)와 같은 neural crest antigen에 양성을 보이면 신경형(neural type)이라고 하였다. 신경형 중에서 명백하게 자율신경계 분화의 특징을 보이는 경우를 plexosarcoma 혹은 Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors (GANTs)라는 용어를 사용하기도 하였다. actin, desmin, S-100 protein 등에 모두 양성을 보이는 경우 혼재형(combined type)이라고 하고, Uncommitted type은 단순히 vimentin과 CD34 (human progenitor cell antigen)에 양성을 보인 경우라 정의했다.⁽⁵⁾ 저자들의 연구에서는 전체 장기를 통틀어 볼 때, un-

mitted (37.7%), myoid (35.1%), combined (20.2%), neural (7.0%) type 순으로 많았다. 각 type별로 생존율의 유의한 차이는 없었다. 면역조직화학적 subtype과 예후와의 상관 관계에 대한 연구가 많았으나,^(6,7,13,14) study별로 많은 차이가 있었다. 좀 더 많은 표본수가 추적 관찰된다면 이에 대한 결과를 낼 수 있으리라 생각된다.

GIST의 예후를 측정하는 데 있어서 사용되는 가장 유용한 지표는 크기와 유사분열 수이다.⁽¹⁵⁾ 이를 이용한 GISTs의 예후 예측을 위한 등급체계로 기존의 양성, 경계성, 악성, 3군으로 나누는 방법이 이용되어 왔으나, 수술 시 우연히 발견되는 1 cm 미만의 작은 GISTs를 제외하고, 임상증상이나 증후를 보이는 대다수 GISTs들의 오랜 추적 결과, 재발이나 전이가 가능성의 차이는 있으나 존재한다는 점에 근거하여 악성, 양성과 같은 절대적이고 상반될 수 있는 용어로 표현하기보다는 재발이나 전이의 위험도를 나타내는 초저위험군, 저위험군, 중간위험군, 고위험군, 4군으로 포기하는 consensus가 2001년 이루어졌다. 이 두 가지 등급체계를 비교해 볼 때, 역시 가장 초점이 되는 부분은 경계성과 중간위험군이다. 기존 등급체계에 의하면 유사분열수가 적으면 크기가 매우 크더라도 경계성군에 속하게 되어 예후 결정에 있어 유사 분열수가 크기보다 우선하는 경향을 보였다. 저자들의 연구 결과에 의하면, 기존의 등급체계에서는 5년 생존율이 경계성 80.53%, 악성 52.31%로 유의하게 차이나지 않았지만($P=0.1418$), 현재의 등급체계에서는 5년 생존율이 중간위험군 100%, 고위험군 51.47%로 차이가 명확하게 나서($P=0.013$) 예후 예측을 위한 등급체계로 더 적합한 것으로 나타났다. 5년 무병 생존율은 기존의 등급체계에서 경계성 79.19%, 악성 49.08%이고, 새로운 등급체계에서 중간위험군 100%, 고위험군 47.65%여서 기존 등급체계와 새로운 등급체계 모두에서 유의하게 차이가 있었지만($P=0.0333, 0.0019$), 기존 등급체계의 경계성군에서 수술 후 비교적 초기에 재발하여 사망하는 환자들이 관찰되어 경계성 GISTs 내에서 예후의 동질성을 이루지 못하고 있었다. 그러나 이러한 환자들은 최근 등급체계에서는 모두 고위험군으로 포함되어 중간위험군과 고위험군 내에서의 동질성을 보여주고 있어 최근의 예후 예측 등급체계가 더 나은 임상적 적합성이 있음을 보여 주었다. 저자들은 앞으로 중간위험군에 속하는 더 많은 환자들을 추적 관찰한다면 이후에 나오는 예후 예측 등급체계에서는 근처 수술 후 재발 가능성의 유무를 명확히 판단할 수 있는 새로운 방법이 나올 수 있을 것이라고 생각된다.

마지막으로 소장에서 양성 및 저 위험군으로 분류되었던 1명의 환자에서 특이하게 소장 부분절제 시행 후 13개월만에 대담에 다시 위장관 간질성 종양이 발생하여 절제하였다. 처음 수술 시 종양의 크기는 3.5 cm이었고, 유사 분열수가 1/50HPF으로 저위험군에 속하였으나, 두 번째 수술 후 종양의 크기 4.5 cm에 유사 분열수가 60 이상/50HPF으로

고위험군에 해당하였다. 임상적으로는 새로운 위장관 종양의 발생이라기 보다는 재발의 가능성이 높지만, 저위험군에서 어떠한 변이가 작용하여 고위험군으로 변하였는지는 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

결 론

GIST의 진단에 있어서는 KIT (CD117)이 CD34 보다 유용하였으며, 면역화학적 아형에 따른 예후의 차이는 없었다. 예후를 추정하는 데 있어서 기존의 방식보다 새로운 등급체계가 유용할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, MeisKindbolom 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) Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000;13:1134-42.
- 5) Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000;7:705-12.
- 6) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002;10:81-9.
- 7) 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.
- 8) Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol* 2001;32:578-82.
- 9) Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002;33:466-77.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
- 13) Tazawa K, Tsukada K, Makuuchi H, Tsutsumi Y. An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* 1999;49:786-98.
- 14) Rudolph P, Chiaravalli AM, Pauser U, Oschlies I, Hillemanns M, Gobbo M, et al. Gastrointestinal mesenchymal tumors-immunophenotypic classification and survival analysis. *Virchows Arch* 2002;441:238-48.
- 15) Miettinen M, El-Rifai W, H L Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002;33:478-83.