

위에서 기원한 위장관 간질성 종양의 임상적 고찰

고려대학교 의과대학 외과학교실

민병욱 · 류근원 · 김승주 · 목영재 · 김종석

Clinical Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumor of Stomach

Byung Wook Min, M.D., Keun Won Ryu, M.D., Seung Joo Kim, M.D., Young Jae Mok, M.D. and Chong Suk Kim, M.D.

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

Purpose: The aim of this study was to analyze the outcomes of patients with gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach who were treated in our hospital.

Materials and Methods: We retrospectively studied 31 patients who were treated for primary gastrointestinal stromal tumors of the stomach from 1990 to 1999 at Korea University Guro Hospital. Clinical characteristics, including age, sex and tumor size were analyzed. In addition, the relation between the 5-year survival rate and tumor size, operative procedure, and malignancy were analyzed to identify the factors that predict survival.

Results: The malignant GISTs were 11 cases, borderline GISTs were 2 cases, and benign GISTs were 18 cases. The overall 5-year cumulative survival rate of the patients was 84.6%, and the 5-year survival rates according to malignancy were 100% for benign and borderline GISTs and 78.1% for malignant GISTs, $p=0.1119$. The 5-year survival rates according to tumor size were 100% for tumor sizes smaller than 5 cm and 78.4% for tumor sizes larger than 5 cm, $p=0.0453$. The 5-year survival rate according to lymph node dissection during operative procedure of malignant GISTs was not significant statistically.

Conclusions: GISTs of the stomach are infrequently encountered tumors. Tumor size was the most important factor for predicting survival in a clinical situation, and performing a complete resection of the tumor, especially tumors larger than 5 cm, will improve the outcome of treatment. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2001;1:50-54)

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors, GISTs
중심 단어: 위장관 간질성 종양

서 론

위장관 간질성 종양(Gastrointestinal stromal tumor, GIST)이란 위장관계의 원발성 비상피성 종양(primary nonepithelial neoplasm)의 대부분을 차지하는 것으로 과거 수년동안 위장관계 평활근에서 기원한 것으로 알려져 왔으며,(1,2) 방추상 세포(spindle cells)로 구성되어 있는 경우는 평활근종(leiomyoma) 혹은 평활근육종(leiomyosarcoma)으로, 유사피 세포(epithelioid cell)로 구성되어 있는 경우는 양성 혹은 악성 평활근모세포종(leiomyoblastoma)으로 명명되어 왔다.(3-5) 위장관 간질성 종양의 정확한 세포학적인 기원에 대해서 최근 간질세포인 Cajal 세포가 대두되고 있으며, 위장관 간질성 종양의 표지인자가 정상적인 Cajal 세포의 표지인자와 유사한 것으로 미루어볼 때 이를 간접적으로 뒷받침하고 있다.(6) 이들은 myeloid stem cell 항원인 CD34에 52~72%가 염색이 되는 것으로 알려져 있으며, c-kit protooncogene에 의해 종종 표지되는 것으로도 보고되고 있다.(6-8) 이러한 Cajal 세포는 미세구조학적 연구에서 평활근과 신경성 분화를 보이는 것으로 나타나며, 이에 따라 면역조직화학적검사와 전자현미경적 연구에 따라 위장관 간질성 종양은 평활근성(smooth muscle GISTs), 신경성(neural, gastrointestinal autonomic nerve tumors, GANs), 혼합성(mixed GISTs), 미분화성(GISTs not otherwise specified)등으로 구분할 수 있다.(1,4,9,10) 신경성 위장관 간질성 종양인 GANs의 경우 현재 악성으로 간주되고 있고, 혼합성 및 미분화성 위장관 간질성 종양의 경우도 양성 또는 악성의 소인을 지닌 것으로 간주되고 있다.(5,11-13) 평활근성 위장관 간질성 종양의 경우는 종양의 크기, 종양내 출혈 혹은 피사의 존재, 과세포성, 핵의 이형성, 핵분열의 정도 등에 따라 양성과 악성으로 구분하고 있으나,(14-16) 이들 종양의 양성과 악성의 구분은 병리학적으로도 이견이 많으며 이들의 임상적 특성, 치료방법 및 경과에 대해서도 많은 논란이 이루어지고 있다. 위장관 간

책임저자 : 김종석, 서울시 구로구 구로동 80번지
고려대학교 구로병원 외과, 152-703
Tel: 02-818-6675, Fax: 02-859-5941
접수일 : 2000년 9월 1일, 게재승인일 : 2001년 2월 17일

질성 종양은 흔히 위장관의 다른 원인에 의한 절제 수술 시 부수적으로 발견되는 경우가 종종 있으며 식도, 위, 소장, 대장등 소화기계 전반에 걸쳐 발생할 수 있으나 보고에 의하면 위와 소장에서 흔히 발생한다고 한다.(17,18) 위에 발생하는 위장관 간질성 종양의 경우 술 전 상부위장관 조영술이나 위내시경 검사상 위선암과는 다른 소견을 보이고 있으나 조직검사상 악성과 양성을 구분하기가 매우 어려우며 따라서 수술 방법의 결정도 매우 신중하게 이루어져야 한다. 이에 저자들은 1990년부터 1999년까지 고려대학교 의료원 구로병원 외과학교실에서 치험한 위에서 기원한 원발성 위장관 간질성 종양 31예에 대하여 종양의 임상적 특징과 치료방법 및 예후에 영향을 미치는 인자들을 알아보기 위하여 후향적 연구를 시행하였다.

방 법

1990년부터 1999년까지 고려대학교 의료원 구로병원에서 위에서 발생한 위장관 평활근종 및 평활근육종, STUMP (stromal tumors undetermined malignant potential) 등으로 수술을 시행한 38예의 환자 중에서 위선암의 수술도중 발견된 부수적인 종양을 제외한 31예의 원발성 위장관 간질성 종양에 대하여 임상적 특징과 치료방법 및 예후에 관하여 후향적 연구를 시행하였다. 이 연구에서 제외된 7예의 경우 위선암 수술 중 발견된 위의 평활근종 7예이었으며 병리학적으로 모두 양성으로 판정되었다. 이들 종양의 임상적 특징을 알아보기 위해 환자의 성별, 연령분포, 종양의 크기, 수술방법, 사망 여부 등을 조사하였으며 위장관 간질성 종양의 분류를 위하여 본원 병리학교실에 의뢰하여 면역조직화학적 검사를 시행하였다. 병리학적으로 핵분열 정도가 5/50 HPF 이하, 종양의 크기가 5 cm 이하인 경우 양성으로 간주하였으며, 핵분열 정도가 5/50 HPF 이하이나 크기가 5 cm를 초과한 경우는 경계성(borderline)으로, 핵분열 정도가 5/50 HPF 초과한 경우 크기와 관계없이 악성으로 간주하였다. 통계학적인 처리는 PC-SPSS 9.0 통계 프로그램을 이용하였으며 생존율은 Kaplan-Meier법으로, 생존률의 비교는 Log-rank test로 검증하였고 p<0.05 범위에서 유의하다고 판정하였다.

결 과

위에서 원발성 위장관 간질성 종양이 발견된 환자의 임상적 특징은 남성이 13예 여성이 18예로 여성이 다소 많았으며, 평균연령으로는 양성에서 46.2세, 경계성에서 53.5세, 악성에서 50.5세이었다. 종양의 크기는 양성에서 3.42 cm, 경계성에서 6.51 cm, 악성에서 6.97 cm이었다. 악성도는 31예 중 양성 14예, 경계성이 2예, 악성이 15예이었다(Table 1). 전체 종양의 수술방법으로는 위부분절제술을

Table 1. Clinical characteristics

	GIST-benign	GIST-borderline
Patients (No.)	14	2
Age (years)*	46.2 (+12.34)	53.5 (+13.44)
Sex (Male : Female)	7 : 7	1 : 1
Tumor size (cm)*	3.42 (+2.25)	6.51 (+1.41)

GIST = gastrointestinal stromal tumor, *mean value+standard deviation.

시행한 경우가 18예, 위전절제술을 시행한 경우가 6예, 위아전절제술을 시행한 경우가 5예, 위내시경적 절제를 시행한 경우가 2예였다. 15예의 악성 종양의 수술적 치료는 위전절제술이 5예, 위아전절제술이 4예, 위부분절제술이 6예 시행되었다. 림프절 광청술은 6예에서 D1 광청술을 시행하였으며 나머지 9예에서는 실시하지 않았다. 병리학적으로 전체 31예의 종양 중 평활근성 간질성 종양이 25예, 혼합성 간질성 종양이 2예, 미분화성 간질성 종양이 4예이었으며, 신경성 간질성 종양은 없었다. 평균 추적관찰 기간은 11.1개월이었고 전화통화를 통하여 환자의 생존여부 및 사망일을 추적 조사하였다. 전체 31명의 환자 중 5명이 사망하였으며 종양에 의한 사망은 4명으로 모두 악성종양으로 수술 받았던 환자이었다. 양성 종양으로 수술 받았던 1명은 수술 후 3년이 경과한 후에 급성 심근 경색증으로 사망하여 위에 발생한 위장관 간질성 종양에 의한 사망에서는 제외하였다. 전체 환자의 5년 생존율은 84.6%였으며(Fig. 1), 종양의 악성도에 따른 5년 생존율은 양성 및 경계성 종양은 100%, 악성인 경우 78.1%를 나타내었다(Fig. 2). 또한 종양의 크기에 따른 생존율의 비교는 종양의 크기가 5 cm 이하의 군과 5 cm를 초과한 군으로 나누어 비교하였을 때 각각 5년 생존율이 100%와 78.4%로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Fig. 3). 악성종양의 수술적 치료에 있어 림프절 광청술 유무에 따른 생존율의

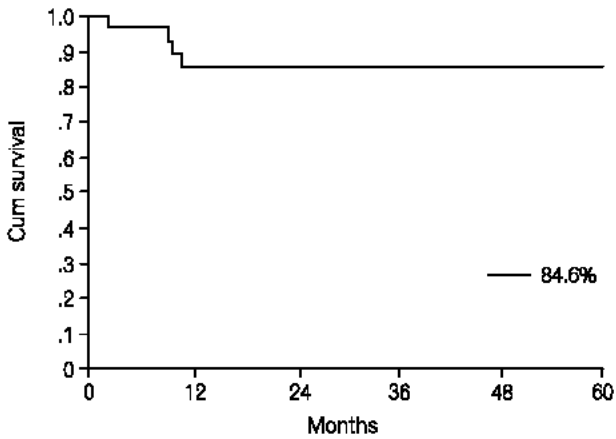


Fig. 1. Overall 5-year survival rate.

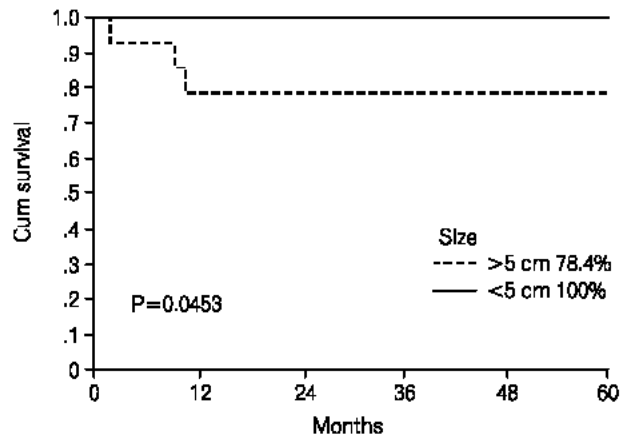


Fig. 3. Overall 5-year survival rates according to tumor size (P=0.0453).

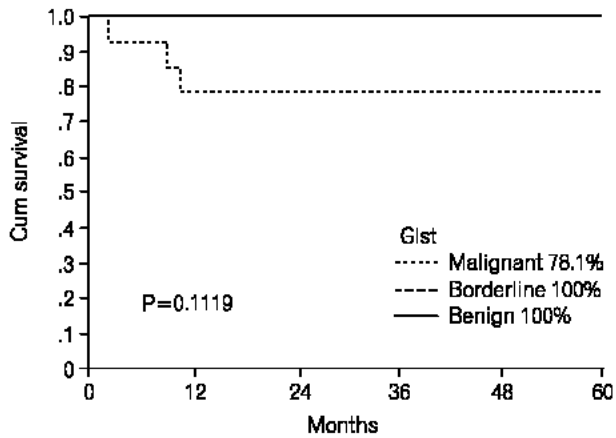


Fig. 2. Overall 5-year survival rates according to malignancy (P=0.1119).

차이는 시행한 경우 82.1%, 시행하지 않은 경우가 74.6%로 통계학적인 차이가 없었다(Fig. 4).

고 찰

위장관에 발생하는 위장관 간질성 종양은 위장관계 수술시 우연하게 발견되는 경우가 종종 있는 종양으로 위와 소장에 발생하는 원발성 비상피성 종양의 대부분을 차지하고 있다.(10,19) 이들은 장관벽에 존재하는 세포로부터 발생한 것으로 그 분화양상이 매우 다양한 것으로 알려져 있다.(11) 이런 이유로 이들을 명명함에 있어 매우 혼란을 가져왔으며 과거 수년동안 기본적으로 장관벽의 근육층에서 기원한 평활근종이나 평활근육종으로 명명되어 왔다.(1) 하지만 최근의 면역조직화학적 검사방법의 발달과 미세구조적인 연구의 발전으로 좀더 자세한 이들의 특성이 밝혀지고 있으며,(7,13,20,21) 이러한 형태학적인 연구

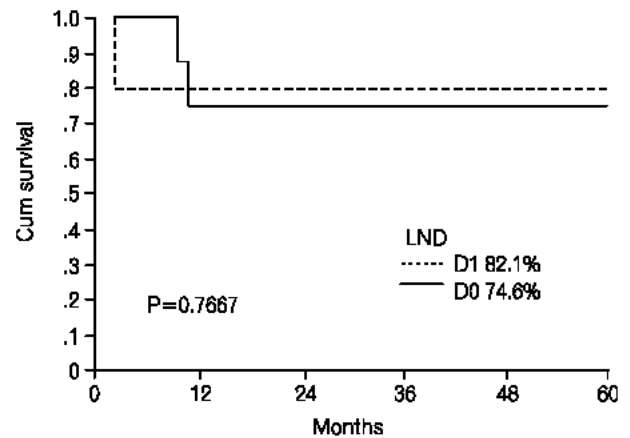


Fig. 4. Overall 5-year survival rates according to lymph node dissection in malignant GISTs (P=0.7667). LND = lymph node dissection; D0 = not performed lymph node dissection; D1 = D1 lymph node dissection.

와 더불어 이들의 악성도를 구분할 수 있는 요인에 대한 연구도 병리학적으로 이루어지고 있다. 일반적으로 종양의 크기와 핵분열 정도, 종양내 괴사의 유무, 종양내 출혈 등이 악성도와 연관이 있는 것으로 보고되고 있으나,(14-16) 이중에서도 종양의 크기와 핵분열정도가 가장 중요한 요인으로 생각되어지고 있다.(20) Amin등(22)이 주장한 양성과 악성의 구분으로는 종양의 크기가 5 cm 이하이고 핵분열 정도가 5/50 HPF 이하인 경우 양성으로 간주하였으며 핵분열 정도가 5/50 HPF 이하이나 종양의 크기가 5 cm를 초과한 경우 경계성 종양으로, 핵분열 정도가 5/50 HPF를 초과한 경우 종양의 크기와 관계없이 악성으로 판단하였다. 본 연구에서도 이러한 기준을 적용하여 연구를 실시하였다. 본 연구에 의하면 생존율에 있어서 양성 및 경계성 간질성 종양의 경우 5년 생존율이 100%로 수술적

치료만으로 완치가 되는 양상을 보였으나, 악성인 경우 5년 생존율이 78.1%로 수술적 치료만으로 충분한 치료효과를 얻지 못함을 나타내고 있다. 치료실패의 원인으로는 불충분한 수술적 절제와 수술 후 재발이 그 원인으로 보고되고 있으며,(23,24) 수술 후 재발은 대부분 복강 내에 재발하는 것으로 보고되고 있다.(25,26) 유일하게 통계학적으로 유의한 차이를 보인 종양의 크기에 따른 생존율의 비교에서는 종양의 크기가 5 cm를 초과한 경우 5년 생존율이 78.4%로 5 cm 이하의 100%와 차이를 보였다. 대부분의 위장관 간질성 종양의 증상으로는 비특이적인 복통과 혈변이 주 증상으로 나타나는 것으로 보고되고 있으며,(27) 수술 전에 이들의 악성과 양성을 구분할 수 있는 명확한 기준이 없는 상태에서 종양의 크기가 임상적으로 종양의 악성도를 예견할 수 있는 가장 중요한 요인이라고 볼 수 있다. 따라서 임상적으로 종양의 크기가 5 cm를 초과한 경우 악성종양에 준해서 수술적 치료를 시행하여야 하며 충분하고 완전한 절제범위를 얻기 위한 노력이 중요하다고 하겠다. 위에 발생한 악성 위장관 간질성 종양의 수술적 절제에 있어서 림프절 광청술의 유효성은 의미가 없다고 보고되고 있으며,(28) 본 연구에서도 D1 림프절 광청술을 시행한 경우의 5년 생존율이 82.1%, 시행하지 않은 경우가 74.6%로 산술적 차이는 있으나 통계학적으로 의미는 없었다. 악성종양으로 진단된 경우 술 후 보조요법에 대한 연구가 이루어지고 있으나 방사선 치료요법은 주위 장기에 대한 방사선 부작용 때문에 큰 효과를 보지 못하는 것으로 보고되고 있으며 전신 항암화학요법은 아직까지 그 효능이 밝혀지지 않은 상태이다.(29) 이러한 상황에서 수술적 완전 절제가 제일 중요한 치료방법이라고 생각되며, 추후 위장관 간질성 종양의 치료에 있어 술 후 보조요법에 대한 전향적 연구가 필요하리라 생각된다.

결 론

위의 원발성 간질성 종양은 위선암에 비하여 흔하지 않은 종양으로 임상적으로 또는 병리학적으로 악성도를 구분하기 매우 힘든 종양으로 알려져 있다. 악성을 판단할 수 있는 소인으로는 종양의 크기, 종양의 핵분열 정도, 종양 내 괴사의 유무, 종양 내 출혈 등이 있으나 임상적으로 종양의 크기가 제일 중요한 소인이라고 볼 수 있으며 종양의 크기가 5 cm를 초과한 경우 악성에 준해 수술적 완전 절제를 시행함으로써 그 예후를 호전시킬 수 있을 것으로 사료된다. 아울러 악성종양의 경우 수술 후 보조치료에 대한 추후 전향적 연구가 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

1. 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;16:163-170.
2. Appelman HD, Helwig EB. Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma). *Cancer* 1976;38:709-728.
3. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 1996;13:297-313.
4. Erlandson RA, Klimstra DS, Woodruff JM. Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. *Ultrastruct Pathol* 1996;20:373-393.
5. Franquemont DW, Frierson HF Jr. Muscle differentiation and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1992;16:947-954.
6. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenberg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-1269.
7. Miettinen M, Viirolainen M, Maarit-Sarimo-Rikala. Gastrointestinal stromal tumors. Value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995;19:207-216.
8. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
9. Comog JL Jr. Gastric leiomyoblastoma. A clinical and ultrastructural study. *Cancer* 1974;34:711-719.
10. Hjermsstad BM, Sobin LH, Helwig EB. Stromal tumors of the gastrointestinal tract. Myogenic or neurogenic? *Am J Surg Pathol* 1987;11:383-386.
11. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995;103:41-47.
12. Herrera GA, Cerezo L, Jones JE, Sack J, Grizzle WE, Pollack J, Lott RL. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:846-853.
13. Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, Brennan MF, Woodruff JM. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:887-897.
14. Appelman HD, Helwig EB. Sarcomas of the stomach. *Am J Clin Pathol* 1977;67:2-10.
15. Appelman HD, Helwig EB. Cellular leiomyomas of the stomach in 49 patients. *Arch Pathol Lab Med* 1977;101:373-377.
16. Evans HL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer* 1985;56:2242-2250.
17. Ludwig DJ, Traverso LW. Gut stromal tumors and their clinical behavior. *Am J Surg* 1997;173:390-394.
18. Skandalakis JE, Gray SW. Smooth muscle tumors of the alimentary tract. In: Ariel IM. ed. *Progress in Clinical Cancer*.
1. Cooper PN, Quirke P, Hardy GJ, Dixon MF. A flow cyto-

- New York: Grune & Stratton; 1965:692-708.
19. Hurlimann J, Gardiol D. Gastrointestinal stromal tumors. An immunohistochemical study of 165 cases. *Histopathology* 1991;19:311-320.
 20. Knapp RH, Wick MR, Goellner JR. Leiomyoblastomas and their relationship to other smooth-muscle tumors of the gastrointestinal tract. An electro-microscopic study. *Am J Surg Pathol* 1984;8:449-461.
 21. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-519.
 22. Amin MB, Ma CK, Linden MD, Kubus JJ, Zarbo RJ. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol* 1993;101:428-432.
 23. Shiu MH, Farr GH, Papachristou DN, Hajdu SI. Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982;49:177-187.
 24. Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM. Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cancer* 1992;69:1334-1341.
 25. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993;217:72-77.
 26. Lee YT. Leiomyosarcoma of the gastro-intestinal tract: general pattern of metastasis and recurrence. *Cancer Treat Rev* 1983;10:91-101.
 27. Farrugia G, Kim CH, Grant CS, Zinsmeister AR. Leiomyosarcoma of the stomach. Determinants of long-term survival. *Mayo Clin Proc* 1992;67:533-536.
 28. Pross M, Manger T, Schulz HU, Lippert H, Roessner A, Gunther T. Gastrointestinal stromal tumors-problems in diagnosis and therapy. *Chirurg* 1999;70:807-812.
 29. Zalupski M, Metch B, Balcerzak S, Fletcher WS, Chapman R, Bonnet JD, Weiss GR, Ryan J, Beujamin RS, Baker LH. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group Study. *JNCI* 1991;83:926-932.
-