

# 대장에 발생한 위장관 간질성 종양의 특징

백옥주 · 김영배<sup>1</sup> · 오승엽 · 서광욱

아주대학교 의과대학 외과학교실 · <sup>1</sup>병리학교실

## Gastrointestinal Stromal Tumors of the Colon and Rectum

Ok Joo Paek, Young Bae Kim<sup>1</sup>, Seung Yeop Oh, Kwang Wook Suh

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Pathology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

**Purpose:** This study was designed to review the clinical characteristics of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the colon and rectum and to evaluate their immunohistochemical and pathologic features based on the current National Institutes of Health criteria.

**Methods:** Patient and disease characteristics, pathologic features, surgical or endoscopic management, and clinical outcomes of 11 patients with GISTs diagnosed and primarily treated at our institution between March 1995 and February 2009 were evaluated.

**Results:** Colorectal GISTs accounted for 4.4% of all GISTs. The primary location was the rectum (8 cases). Four patients had high-risk GISTs, 4 patients had low-risk GISTs, and 3 patients had very low-risk GISTs. All tumors were c-kit positive. Four patients underwent a radical resection, whereas 7 patients underwent an endoscopic resection (n=3) or a transanal excision (n=4). Two high-risk patients without adjuvant Imatinib mesylate therapy developed metastases, but the other high-risk patients with adjuvant Imatinib mesylate therapy didn't.

**Conclusion:** Colorectal GISTs occurred predominantly in the rectum. Because GISTs do not metastasize through the lymphatics, small GISTs that are amenable to local excision or endoscopic resection can be treated by either of these techniques as long as negative microscopic margins are obtained around the primary tumor. Patients with high-risk GISTs should be considered for the use of Imatinib mesylate as adjuvant therapy.

**Keywords:** GIST (gastrointestinal stromal tumor); Submucosal tumor; C-kit  
중심단어: 위장관 간질성 종양, 점막하종양, C-kit

## 서 론

위장관 간질성 종양(Gastrointestinal stromal tumors, GISTs)은 위장관에서 가장 흔한 간엽종양(mesenchymal tumors)으로<sup>1,2</sup> 식도에서 직장까지의 전체 위장관뿐 아니라 대장과 장간막에까지 발생할 수 있다. 이 중 대부분의 경우 위(4-70%)에서 발생하고 그 다음으로 소장에 20-40% 가량 발생한다.<sup>3</sup> 대장의 위장관 간질성 종양은 5-15%의 환자들에

서 발생하는데 특징적으로 타장기의 종양과 함께 발견되는 것으로 보고되어 있다.<sup>4-8</sup> 여러 연구들에 의하면 위장관 간질성 종양은 해부학적 위치에 따라 서로 다른 임상적, 조직학적, 면역조직화학적, 유전학적 특징을 보이지만,<sup>1,9-11</sup> 앞서 기술한 바와 같이 대장의 위장관 간질성 종양은 발생 자체가 흔하지 않기 때문에 그 특징에 대한 보고는 많지 않은 실정이다. 또한 위장관 간질성 종양의 진단 및 위험도, 예후에 대한 기준이 비교적 최근에 정립되어<sup>12</sup> 이전의 보고들은 비표준화된 진단 기준에 의해 연구되어 예후 및 치료결과를 예측하기 어려운 것이 사실이다.

2001년 National Institutes of Health (NIH) workshop에서는 위장관 간질성 종양의 진단에는 면역조직화학염색에서 c-kit에 양성을 보여야 하며 종양의 크기와 유사분열수에

Received : April 20, 2009 Accepted : July 23, 2009

Correspondence to : Kwang Wook Suh, M.D.

Department of Surgery, Ajou University School of Medicine, San 5  
Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 442-721, Korea  
Tel : +82.31-219-5208, Fax : +82.31-219-5755  
E-mail : suhkw@ajou.ac.kr

©2009 The Korean Society of Coloproctology

따라 초저위험군, 저위험군, 중등도 위험군, 고위험군으로 분류하도록 하였다.<sup>12</sup> 본 연구에서는 대장에 위치한 위장관 간질성 종양을 2001년 NIH 진단기준에 근거하여 위험도를 분류하고 이에 대해 병리학적, 면역화학적 특징을 확인하였다. 또한 분류된 위험도에 따른 각 환자들의 치료 결과를 비교해 보았다.

## 방 법

### 대상 및 진단 기준

1995년 3월부터 2009년 2월까지 본원에 내원하여 조직검사 결과상 위장관 간질성 종양을 진단받은 252명의 환자 중 대장 또는 직장에 위치한 위장관 간질성 종양 환자 11명을 대상으로 하였다. 환자의 의무기록을 바탕으로 후향적 방법으로 대상환자의 나이, 성별, 종양의 크기와 위치, 수술 방법, 재발과 사망 여부 등을 조사하였다. 수술 후 추적 기간의 중간값은 29개월(10-119개월)이었다.

수술 또는 내시경적 절제술 후 얻은 조직으로 CD117 (c-kit), CD34, smooth muscle actin (SMA), S-100 단백질에 대한 면역조직화학염색을 시행하였다. GIST의 진단은 병리학적으로 c-kit에 대한 면역조직화학 염색에 양성인 환자이거나 c-kit 음성이나 CD34에 양성, SMA 및 S-100 단백질에 음성을 보인 경우 위장관 간질성 종양으로 진단하였다(c-kit 음성 위장관 간질성 종양). 종양의 위험도는 NIH 기준에 따라 종양의 크기와 유사분열 개수에 근거하여 초저위험군, 저위험군, 중위험군, 고위험군의 네가지로 분류하였다(Table 1).

### 면역조직화학적 염색의 방법

수술 후 얻어진 포르말린 고정 파라핀 블록 조직을 5 µm 두께로 자른 다음 건조용 오븐으로 90분간 55-59°C로 처치하고 xylene과 100%, 90%, 80%, 70% 알코올을 사용하여 탈파라핀 과정을 시행하였다. 항원성을 되살리기 위해 고압멸균기에서 15분간 전처리를 한 후 효소 활성을 억제하기 위해서 0.3% 과산화수소로 15분간 처리한 후 phosphorylated buffered saline (PBS) 완충액으로 5분씩 3회 세척을 하였다. 항체에 대한 비특이적 반응을 억제하기 위하여 소혈청(bovine serum)으로 30분간 실온에서 반응시키고 CD117 (polyclonal, 1:400 DAKO, Denmark), CD34 (monoclonal, 1:500; Immunotech, USA), SMA (monoclonal, 1:100, Dinnona, Korea), S-100 protein (polyclonal, 1:50; Zymed, USA)의 일차 항체를 사용하여 반응시킨 다음 4°C에서 하룻

**Table 1.** National Institutes of Health (NIH) consensus criteria for assigning risk to gastrointestinal stromal tumors

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

HPF=high-power field

밤 동안 처리한 후 PBS로 세척하였다. 그 후 LSAB kit (Research Genetics, Huntsville, AL, USA)을 사용하여 avidin-biotin complex법에 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.

## 결 과

### 임상병리학적 특징

대장의 위장관 간질성 종양은 같은 기간에 진단된 전체 위장관 간질성 종양의 4.4%에 해당하였다. 남자가 8명, 여자가 3명으로 남자가 더 많은 비율을 차지하였으며, 평균 연령은 52.7세(28-72세)였다. 종양의 분포는 직장이 8예로 가장 많은 분포를 보였고 좌측 결장 1예, 에스결장 1예, 우측 결장이 1예였다. 대장의 위장관 간질성 종양 환자 중 대장을 포함한 다른 장기의 원발성 악성종양을 가진 환자는 존재하지 않았다. 종양의 크기는 평균 5.1 cm (0.8-15 cm)였으며, 2 cm 미만인 2예, 2 cm 이상 5 cm 미만이 4예, 5 cm 이상 10 cm 미만이 3예, 10 cm 이상의 환자가 2예였다. 50개의 고배율 시야당 유사분열이 1-5개인 경우는 8예, 그 이상인 경우가 3예였다. NIH 기준에 따른 종양의 위험도는 고위험군이 4예, 저위험군이 4예, 초저위험군이 3예였으며 중간 위험군은 존재하지 않았다.

면역조직화학염색상 11예의 환자 모두에서 c-kit에 양성이었으며 본 연구에서는 대장에는 c-kit 음성 GIST는 존재하지 않았다(Table 2).

**Table 2.** Pathologic and immunohistochemical characteristics and clinical outcome of patients with colon and rectal gastrointestinal stromal tumors

	Sex/age	Location	Size	Mit/50	Risk	C-kit	CD34	SMA	S-100	Surgery	Recurrence/ DFI (mon)
1	M/39	Rectum	6.3	>5	High	+	+	Focal +	Focal +	APR	Liver metastasis/27
2	M/59	Left colon	7.0	>5	High	+	-	-	-	LH	Multiple liver metastasis & pelvic cavity/20
3	F/63	Rectum	0.8	1	Very low	+	+	-	-	ER	None/63
4	M/38	Rectum	2.6	5	Low	+	-	+	-	TAE	None/56
5	F/45	Rectum	11.0	5	High	+	+	-	-	LAR	None/40
6	M/28	Rectum	1.8	5>	Very low	+	+	-	-	TAE	None/31
7	F/44	Right colon	2.2	5>	Low	+	E	+	-	ER	None/29
8	M/63	Sigmoid colon	0.8	5>	Very low	+	+	-	-	ER	None/26
9	M/72	Rectum	15.0	>5	High	+	+	-	-	Hartmann	None/19
10	M/70	Rectum	4.8	5>	Low	+	+	-	-	TAE	None/18
11	M/59	Rectum	4.0	5>	Low	+	+	-	-	TAE	None/10

SMA=smooth muscle actin; APR=Abdominoperineal resection; DFI=Disease free interval; LH=Left hemicolectomy; ER=Endoscopic resection; TAE=Transanal excision; LAR=Low anterior resection; E=Equivoval.

### 치료 방법

11예의 환자 중 3예의 환자에서 대장 내시경 중 우연히 발견된 점막하 종양으로 내시경적 절제술을 시행하였다. 이 환자들은 모두 절단면에서 종양세포의 침윤 소견은 발견되지 않았으며 2예는 초저위험군, 1예는 저위험군으로 추가적인 외과적 절제술은 시행하지 않았다. 나머지 8예의 환자 중 직장에 위치하면서 크기가 5 cm 미만인 3예의 위장관 간질성 종양에 대해서는 경향문 절제술을 시행하였고, 크기가 5 cm 이상인 직장에 위치한 3예의 위장관 간질성 종양 환자에 대해서는 복회음 절제술, 저위전방절제술, 하트만 수술을 각각 시행하였다. 좌측 대장에 위치한 나머지 1예의 위장관 간질성 종양 환자에서는 좌측결장절제술을 시행하였다.

2003년 이후에 진단된 고위험군 2예(Table 2, Case 5와 Case 9)에서 수술 후 보조적 치료로서 Imatinib mesylate (Gleevec®)를 사용하였으며 1예(Table 2, Case 1)에서 다발성 간전이 및 복강 내 전이를 보인 경우에서 고식적 치료로서 Imatinib mesylate를 사용하였다(Table 2).

### 치료 성적

2예의 환자에서 재발이 있었으며 무병생존기간은 각각 27개월과 20개월이었다. 이들은 모두 2000년 이전에 진단된 고위험군 환자들로 수술 후 Imatinib mesylate 등의 보조적 치료를 하지 않았다. 첫 번째 환자에서는(Table 2, Case 1) 직장에 위치한 6.3 cm의 위장관 간질성 종양으로 복회음절제술 시행하였고 27개월 후에 간 우엽에 국한된 전이를 보여

간우엽절제술을 시행하였다. 이 환자는 간우엽절제술 60개월 후에 남아있는 간 및 복강 내에 다발성 전이를 보여 고식적 치료로서 이때부터 Imatinib mesylate를 복용하였으며 32개월 후에 사망하였다. 두 번째 환자(Table 2, Case 2)는 좌측 대장에 7 cm의 위장관 간질성 종양으로 좌측결장절제술을 시행하였으나 20개월 후 간에 다발성 전이와 골반 내 전이를 보였고 이 환자는 7개월 후 사망하였다. 나머지 8명의 환자에서는 재발은 없었으며 전체 환자의 무병 생존 기간은 10-63개월이었다.

### 고 찰

위장관 간질성 종양은 전체 위장관 악성 종양의 1-3%를 차지하는 드문 종양으로 매년 100만명당 10-20예가 발생하며 그 중 20-30%가 악성으로 알려져 있다.<sup>13</sup> 이 종양의 대부분은 특징적으로 KIT 원종양유전자(proto-oncogene)의 gain-of-function 돌연변이에 의해 tyrosine kinase (TK) 막수용체(transmembrane receptor)인 KIT 단백질(CD117)의 과발현을 보인다.<sup>14</sup> 과거 위장관 간질성 종양은 데스모이드(desmoids), 평활근종(leiomyoma), 평활근육종(leiomyosarcoma), 또는 신경초종(schwannoma) 등과 같은 다른 간질성 또는 간엽성 종양과 구별 없이 불렸으나 최근 장내 운동 운동을 조절하는 장관 조절기 세포(the interstitial cells of Cajal)에서 기원하는 것이 알려지면서<sup>15</sup> 앞서의 종양들과 구분되는 종양으로 분류될 수 있었다. 위장관 간질성 종양은

KIT 단백질 과발현으로 인해 면역조직화학 염색상 특징적으로 c-kit 수용체에 양성 반응을 보이게 된다. 그러나 c-kit 양성인 위장관 간질성 종양에 대한 진단적 기준이 되는 것이 사실이나 2-10%의 위장관 간질성 종양 환자에서는 c-kit에 음성을 보인다.<sup>16,17</sup> 이 경우 암발생에 있어 KIT와 유사한 기능을 가진 다른 종류의 tyrosine kinase 수용체인 혈소판 유래 성장 인자 수용체 알파(platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)의 gain-of-function 돌연변이에 의한 것이다. 본 연구에서는 전체 11예의 환자 중 c-kit 음성을 나타내는 위장관 간질성 종양은 존재하지 않았다.

위장관 간질성 종양에서 CD34는 약 70-80%에서 양성을 보인다. 특히 식도와 직장에 생기는 위장관 간질성 종양은 위와 소장에서 생기는 종양에 비해 특히 CD34에 양성률이 높은 것으로 보고된다.<sup>18</sup> SMA는 위장관 간질성 종양의 30%에서 양성을 보이며 특히 위와 소장에 위치한 경우 양성을 보이는 데 특징적으로 CD34와 SMA의 발현은 서로 상반된 결과를 나타낸다. 또한 S-100 단백질 발현은 위장관 간질성 종양에서는 상대적으로 드물며 대부분 소장에서 발현된다(약 10%). 본 연구에서는 11예의 환자 중 8예의 환자에서 CD34에 양성을 보였으며 CD34와 SMA의 상반된 발현 또한 비슷한 결과를 보였다. S-100 단백질 발현은 1예의 환자에서만 국소적 양성반응을 보였다.

위장관 간질성 종양의 유일한 치료방법은 외과적 절제술이다. 본 연구에서는 2예의 환자에서 대장내시경 시행 중 각각 우측 대장과 에스결장에서 우연히 발견된 종양으로 내시경적 절제술을 시행하였다. 두 환자 모두 절단면에 종양세포를 포함하지 않는 위장관 간질성 종양으로 진단되었는데 한 환자는 2.2 cm의 저위험군이었으며 다른 환자는 0.8 cm의 초저위험군이였다. 두 환자는 모두 추가적인 수술적 치료를 시행하지 않았으며 추적 검사에서 재발이나 전이를 보이지 않았다. 또한 경향문절제술을 시행한 4예의 환자들에서도 재발이나 전이는 없었다. 일반적으로 위장관 간질성 종양은 림프관을 통한 전이를 하지 않기 때문에 장간막의 혈관을 따라 존재하는 림프절에 대한 광범위절제술이 필요 없는 것으로 되어있다. 따라서 깨끗한 절단면을 얻을 수 있다면 크기가 작은 위장관 간질성 종양의 경우 본 연구에서처럼 내시경적 절제술이나 경향문절제술이 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

완전한 외과적 절제술이 시행되었더라도 고위험군의 경우 추적관찰 중 재발이나 전이의 가능성이 높기 때문에 보조적 항암치료제의 필요성은 지속적으로 요구되었지만 위장관 간질성 종양 환자에서 항암치료는 효과적이지 않은 것으로 보고

되고 있다.<sup>5,19</sup> 최근에는 tyrosine kinase 선택적 억제제인 Imatinib mesylate가 도입되면서 재발이나 전이로 인해 수술이 불가능한 경우나 고위험군 환자에서 양호한 임상결과를 보이고 있다.<sup>2,20,21</sup> 본 연구에서는 총 4예의 고위험군 환자 중 2예의 환자에서만 Imatinib mesylate을 사용하였으며 이 환자들은 추적관찰을 하고 있는 현재까지 각각 40개월, 19개월 동안 재발 소견을 보이지 않았다. 그러나 2000년 이전에 진단되었던 나머지 2예의 고위험군 환자에서는 약제의 사용이 불가능하였으며 수술 후 27개월, 20개월 후 재발 소견을 보였다. 제한된 환자 수로 인하여 고위험군에서 보조적 치료로서 Imatinib mesylate의 효과를 단언하기는 어려우나 현재까지 보고된 문헌들과 비교할 때 Imatinib mesylate은 고위험군 환자에서 양호한 임상결과를 내는 것으로 생각해 볼 수 있다.

본 연구에서는 제한된 환자 수로 인해 대장에 생기는 위장관 간질성 종양의 임상적 특징이나 타 장기에 생기는 위장관 간질성 종양과 비교되는 특징을 찾아내기 어려우나 완전한 절제술이 시행되고 고위험군 환자에서 보조적 치료로서 Imatinib mesylate의 사용은 양호한 결과를 내는 것으로 생각된다. 본 연구를 토대로 향후 더 많은 증례와 타 장기에 발생하는 위장관 간질성 종양과의 비교가 필요할 것으로 생각된다.

## 결론

대장에 발생하는 위장관 간질성 종양은 극히 드물며 대부분이 직장에 호발하였다. 절제면의 확보가 가능할 경우 림프절 광창이 필요하지 않으므로 내시경적 절제술이나 경향문 절제술만으로도 충분한 치료가 될 것으로 생각되나 크기가 큰 경우 절제면 확보를 위해 복회음절제술까지도 고려할 필요가 있다. 또한 완전한 외과적 절제술이 시행되었다 하더라도 추적관찰 중 재발의 위험이 높은 고위험군 환자에서는 Imatinib mesylate의 사용이 도움이 될 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82-7.
- 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.

3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
4. 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.
5. 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.
6. Wu PC, Langerman A, Ryan CW, Hart J, Swiger S, Posner MC. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era. *Surgery* 2003;134:656-65.
7. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1098-103.
8. Besana-Ciani I, Boni L, Dionigi G, Benevento A, Dionigi R. Outcome and long term results of surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Scand J Surg* 2003;92:195-9.
9. Antonescu CR, Viale A, Sarran L, Tschernyavsky SJ, Gonen M, Segal NH, et al. Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. *Clin Cancer Res* 2004;10:3282-90.
10. Wasag B, Debiec-Rychter M, Pauwels P, Stul M, Vranckx H, Oosterom AV, et al. Differential expression of KIT/PDGFRα mutant isoforms in epithelioid and mixed variants of gastrointestinal stromal tumors depends predominantly on the tumor site. *Mod Pathol* 2004;17:889-94.
11. 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.
12. 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.
13. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-78.
14. 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.
15. 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.
16. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004;28:889-94.
17. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3813-25.
18. Badalamenti G, Rodolico V, Fulfaro F, Cascio S, Cipolla C, Cicero G, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features. *Ann Oncol* 2007;18 (Suppl16):vi136-40.
19. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001;136:383-9.
20. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-6.
21. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-80.