

위 간질종양의 분류 및 임상적 고찰

-CD117, CD34, α -SMA, S-100에 대한 면역조직화학적 방법을 중심으로-

계명대학교 의과대학 외과학교실 및 ¹병리학교실

권혁우 · 류승완 · 김인호 · 권건영¹ · 손수상

Classification and Clinical Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumor

-Immunohistochemical Expression of CD117, CD34, α -Smooth Muscle Actin, S-100-

Hyuk Woo Kwon, M.D., Seung Wan Ryu, M.D., In Ho Kim, M.D., Kun Young Kwon, M.D.¹ and Soo Sang Sohn, M.D.

Purpose: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) represent a distinct and the most important subset of, mesenchymal tumors of the GI tract. Stromal tumors of the gastrointestinal tract have long been a source of confusion and controversy, with regard to their classification, differentiation, criteria of malignancy and prognostic features.

Methods: The 26 case studies of patients treated for a Gastrointestinal mesenchymal tumor, including leiomyomas, leiomyosarcomas and GISTs, between 1994 and 2002 at Keimyung University Hospital, were evaluated retrospectively. The cases were confirmed as leiomyomas, schwannomas, or GISTs by pathological re-examination. 20 of the cases were diagnosed as GISTs, from the pathological examination, and were chosen for the evaluation of their clinicopathological and immunohistochemical characteristics, using CD34, CD117, α -SMA and S-100 done.

Results: The new diagnoses of the mesenchymal tumors were a leiomyoma in 3 cases, a schwannoma in 3 and gastric stromal tumors in all 20. The immunohistochemical studies were positive for CD117 and CD34 in 95 and 75% of the gastric stromal tumors, respectively. The histopathological findings showed 5 benign tumors, 3 borderline tumors, and 12 malignant tumors in the 20 patients.

Conclusion: The immunohistochemical marker (CD117) for

KIT is a specific marker for GISTs among the tumors occurring in the stomach, and can be used to distinguish GISTs from true leiomyomas and gastric schwannomas. We also found that severe cellularity, atypism, intratumoral hemorrhage and necrosis, large size and a high mitotic count correlate with malignant behaviour and a poor prognosis. (J Korean Surg Soc 2003;65:7-12)

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor, Immunohistochemical study, Prognostic factor

중심 단어: 위장관 간질 종양, 면역조직화학 검사, 예후 인자

Departments of Surgery and ¹Pathology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

서론

위장관 간질종양(Gastrointestinal stromal tumor: GIST)은 위장관과 장간막에서 발생하는 대표적인 간질성 종양으로 아직까지 진단의 기준과, 분류, 그 기원이나 임상 예후에 관해 많은 논란이 있다.(1,2) 예전에는 위에서 원발한 비상피성종양 중 조직학적으로 그 기원세포를 명확히 알기 어려운 나머지 경우를 GIST에 모두 포함시켜 그 안에서 평활근세포 분화성, 신경계세포 분화성, 혼합성 분화성, 미분화성 종양 등으로 나누었다.(3,4) 그러나, 최근 면역조직화학적 검사방법과 전자현미경의 발달에 따라 과거 평활근 종양으로 여겨졌던 많은 위장관 간엽성 종양(mesenchymal tumor)들이 위장관 간질종양으로 재분류하게 되었고 사실상의 평활근 종양이 아닌 것으로 밝혀지면서 이제 GIST의 명명은 평활근종이나 신경초종도 아닌 특별한 그룹의 종양으로 분류되어 사용된다.(5) 또한, 최근 들어 이 종양에서 특이적인 KIT에 대한 임상적 중요성이 알려지면서, 조직학적 특성 외에 KIT (CD117)단백에 대한 면역조직화학 염색 양상이 GIST 진단의 조건으로 추가되어야 한다고 제시되고 있다.(6,7) 그러나 아직 국내에서는 임상이나 병리학자들 사이

책임저자 : 류승완, 대구시 중구 동산동 194
☎ 700-712, 계명대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 053-250-7322, Fax: 053-250-7322
E-mail: gsman@dsmc.or.kr

접수일 : 2003년 2월 6일, 게재승인일 : 2003년 5월 12일
본 연구는 2002년도 삼성안과 연구비로 이루어졌음.
본 논문의 주요내용은 2002년 추계외과학술대회에서 구연되었음.

에서도 이들 간엽성 종양에 대한 명확한 분류와 명명이 이루어져 있지 않아, 위장관 간질종양에 대한 진단과 예후인자의 분석에 어려움이 있다. 이에 저자들은 위에서 원발한 비상피성 종양들을 다시 병리조직학적 특성에 따라 재분류한 뒤 여러 면역조직화학적 검사를 통해 위 간질종양의 분류 및 기원에 대해 알아보고, 또 새로이 분류된 이들 위 간질종양 환자들의 임상양상 및 면역조직학적 양상을 분석하여 악성도를 예측할 수 있는 인자들을 찾고자 한다.

방 법

1) 대상

1994년 1월부터 2002년 5월까지 계명대학교 동산의료원 외과에서 위 평활근종, 악성 위평활근종, 혹은 위 간질종양 등의 간엽성 종양으로 수술을 시행 받은 51예의 환자 중에서, 악성종양과 동반하거나 다른 수술 도중 우연히 발견된 경우를 제외한, 위 전절제술이나 아전절제술, 또는 췌기절제술 등을 통해 종양 전체조직을 얻을 수 있었던 26예의 원발성 위 간엽성 종양을 가진 환자에 대하여 후향적으로 연구를 하였다. 연구에서 제외된 25예의 경우 위선암 수술 중 발견된 위의 간질성 종양 21예와 대장암 수술 도중 발견된 위의 간질성 종양 1예, 담낭염으로 인한 담낭절제술 중 발견된 1예와 수술이 불가능하여 생검만을 시행했던 2예 등이 있었다.

2) 방법

(1) 임상적 특성 검사: 대상 환자의 임상적 특징을 알아보기 위해 환자의 성별, 나이, 내원 시의 주증상, 종양의 크기와 위치, 수술조건, 종양의 전이와 재발여부 등을 의무기록, 수술기록 및 외래 진료기록을 통해 후향적으로 조사하였다.

(2) 임상병리조직학적 검사: 대상 환자의 과거의 진단명은 다 무시한 채 Suster(2)가 제시한 조직학적 차이를 근거로 새로이 평활근 종양과 GIST로 분류하였다. 즉, 세포밀도가 낮고 세포질이 풍부하고 호산성이면서 핵이 긴 방추형의

시가형태이면 평활근 종양으로 분류하였고, 세포밀도가 높고 세포배열이 불규칙하고 다양하며 세포질이 적고 핵이 짧은 방추형 혹은 난원형이면 GIST로 분류하였다. 그 다음 HE 염색하여 만든 슬라이드를 검토하여 종양의 크기, 50 고배율 시야 내의 유사분열 수, 세포밀집도, 핵의 다형성, 출혈 및 괴사, 세포모양 등의 항목에 대해 진단 병리와 전문의가 후향적으로 분석하였다.

위 간질종양의 크기는 수술 후 육안검색상 종양의 가장 긴 직경으로 나타냈다. 세포모양은 방추형 세포(spindle cell)와 상피양 세포(epithelioid cell)로 나누었다. 세포밀집도와 핵의 이형성의 정도는 3단계로 나누어 경미한 경우(mild), 중등도의 경우(moderate), 심한 경우(severe)로 분류하였고 유사분열 수는 50개의 400배 시야당 관찰되는 유사분열의 수를 50 HPF (high power field)당 평균 유사분열 수로 정산하였다. 또 그리고 평활근 종양과 GIST는 Amin 등(8)의 분류법에 따라 50 고배율 시야 내의 유사분열수가 5개 미만이면서 종양의 크기가 5 cm 이하면 양성, 50 고배율 시야 내의 유사분열 수가 5개 미만이면서 종양의 크기가 5 cm 초과면 경계성 악성, 50 고배율 시야 내의 유사분열수가 5개 이상이면 종양의 크기와 무관하게 악성으로 분류하였다.

(3) 면역조직화학적 검사: 병리조직학적 소견을 바탕으로 재분류된 종양의 조직에 면역조직화학적검사를 시행하여 이들 각각의 종양에 있어서 CD34, CD117, smooth muscle actin (SMA), S-100 단백질의 발현여부 등을 통해 이들 종양의 면역조직화학적 특성을 연구하였다.

결 과

1) 임상병리학적 특성

임상병리조직학적 소견을 바탕으로 대상환자는 각각 평활근종 3예, 신경초종 3예, 위 간질종양 20예로 재분류되었다. 이들 새로이 재분류된 평활근종, 신경초종, 그리고 위 간질종양 각각에 대하여 종양의 크기, 유사분열의 수, 종괴 내의 출혈과 괴사 소견 등의 병리학적인 소견을 조사해 보

Table 1. Clinicopathologic characteristics of leiomyoma, schwannoma & GIST

	Leiomyoma	Schwannoma	GIST
No. of patients	3	3	20
Age (year)* (range)	48 (34~59)	55 (43~73)	53 (30~69)
Sex (Male : Female)	3 : 0	0 : 3	8 : 12
Tumor size (cm) (range)	6.47 (2.4~13)	4.10 (2.0~5.3)	6.83 (1.0~18.5)
No. of mitotic count† (range)	0	3 (0~7)	6.05 (0~16)
Hemorrhage	1	0	13
Necrosis	0	0	9

GIST = gastrointestinal stromal tumor; *mean value; † mean number of mitotic count/50HPF.

Table 2. Clinical symptoms of leiomyoma, schwannoma & GIST

	Leiomyoma	Schwannoma	GIST		
			Benign	Borderline	Malignant
Indigestion and epigastric discomfort	2	3	3	0	4
Intraabdominal mass palpation	0	0	0	2	2
UGI bleeding	1	0	0	0	3
Dizziness & weakness	0	0	1	1	1
Incidental finding	0	0	1	0	2

았다. 그 결과 평활근종의 평균 직경은 6.47 cm, 신경초종은 4.1 cm, 위 간질종양은 6.83 cm로 나타났으며, 유사분열의 수는 평활근종에서는 관찰되지 않았고 신경초종에서는 50 HPF당 평균 3개, 위 간질종양에서는 평균 6.05개로 조사되었다. 종양내 출혈과 괴사의 소견은 각각 위 간질종양에서는 13예(65%)와 9예(40%)에서 관찰되었으나 평활근종에서는 출혈 소견만 1예(33.3%)보였고 신경초종에서는 관찰되지 않았다(Table 1).

2) 임상양상

내원 당시의 주 증상으로는 소화불량 및 상복부 불편감이 12예(46.1%)로 가장 흔하였고 위장관 출혈과 복부 종괴가 만져지는 경우가 각각 4예(23%)였다. 그 외 체중 감소 2예, 오심 및 구토 1예였으며 검진상 우연히 발견된 경우가 2예, 어지러움을 호소한 경우가 1예였다(Table 2).

3) 면역조직화학적 소견

병리조직학적 소견을 바탕으로 재분류된 평활근종, 신경초종 그리고 위 간질종양에서의 CD34, CD117, smooth muscle actin (SMA), S-100 단백질 발현을 살펴보면, 평활근종에서는 3예 모두 SMA에 대하여 양성발현을 보였고 Desmin에 대해서는 2예(66.7%)에서 양성을, CD34에 대해서는 1예(33.3%)에서 양성을 보였다. 신경초종의 경우는 3예 모두 S-100 단백질에 대해 양성반응을 보였으나 1예에서 SMA에 양성반응을 나타낸 것을 제외하고는 다른 면역조직화학검사에 대해서 모두 음성반응을 보였다. 위 간질종양에서는 CD117에 대해 19예(95%)에서 양성발현을 보였고 CD34에 대해서는 15예(75%)의 양성발현이 나타났다. SMA는 3예(15%)에서 양성으로 나타났으며 Desmin과 S-100 단백질은 모두 음성반응이었다(Fig. 1).

4) 위 간질종양의 임상병리학적 특성

위 간질종양 20예에 대해서 악성도의 평가를 위해 크기와 유사분열 수를 기준으로 한 Amin(8)분류법에 따라 다시 양성과 경계성, 악성으로 나누고 이들 각각의 경우에 대해

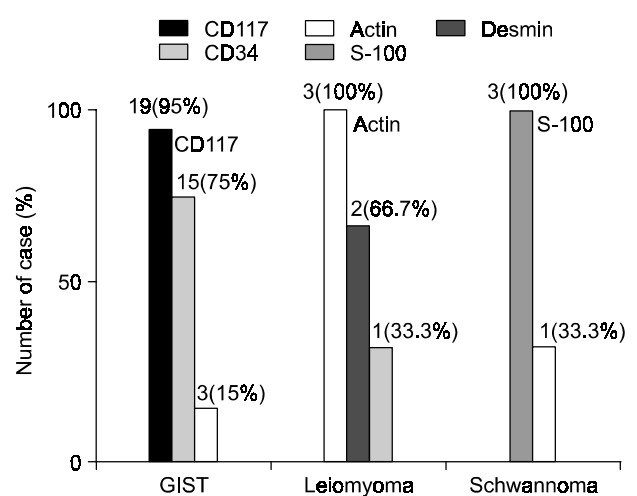


Fig. 1. Immunohistochemical study of Leiomyoma, Schwannoma & GIST.

병리학적인 소견을 분석해 본 결과, 양성으로 진단된 5예(25%)의 종양의 평균 직경은 2.48 (1.0~4.0) cm이었고 유사분열의 수는 50 HPF당 1.2 (0~3)개로 나타났으며, 경계성으로 분류된 3예(15%)의 평균 직경은 7.0 (6.5~7.5) cm였고 유사분열의 수는 2.0 (1~3)개였다. 한편, 악성으로 분류된 12예(60%)의 평균 직경은 8.60 (4.5~18.5) cm이고 유사분열의 수는 9.08 (5~16)개로 나타났다. 종괴 내 출혈과 괴사의 소견은 양성에서는 1예에서만 종괴 내 출혈소견을 보였고 나머지는 모두 종괴 내 출혈이나 괴사가 동반되지 않았다. 경계성에서는 종괴 내 출혈의 소견을 보인 경우가 3예, 괴사의 소견을 보인 경우가 1예로 나타났으며, 악성에서는 종양내 출혈의 소견은 9예에서 관찰되었고 괴사의 소견은 8예에서 관찰되었다. 이 결과 역시 악성에서 출혈($P=0.048$)과 괴사($P=0.007$)의 소견이 현저하게 증가됨을 보여주었다(Table 3).

5) 위 간질종양의 병리학적 소견 및 예후인자

세포의 종류는 방추형 세포(spindle cell)와 상피양 세포

Table 3. Clinicopathologic characteristics of GIST

	Benign	Borderline	Malignant
No. of patients	5	3	12
Age (year)* (range)	58.8 (41~65)	55.7 (34~69)	49.9 (30~66)
Sex (Male : Female)	2 : 3	0 : 3	6 : 6
Tumor size (cm) (range)	2.48 (1.0~4.0)	7.0 (6.5~7.5)	8.60 (4.5~18.5)
No. of mitotic count [†] (range)	1.2 (0~3)	2.0 (1~3)	9.08 (5~16)
Hemorrhage	1	3	9
Necrosis	0	1	8

GIST = gastrointestinal stromal tumor, *mean value, [†] mean number of mitotic count/50HPF

Table 4. Pathologic characteristics and prognostic factors of GIST

	Benign	Boderline	Malignant	P-value
Hemorrhage				0.037
Yes	1	3	9	
No	4	0	3	
Necrosis				0.038
Yes	0	1	8	
No	5	2	4	
Cell type				0.508
Spindle cell	2	2	9	
Epitheloid cell	2	1	1	
Mixed type	1	0	2	
Cellularity				0.008
Mild	1	0	0	
Moderate	2	3	1	
Severe	2	0	11	
Atypism				0.107
Mild	3	1	1	
Moderate	2	1	10	
Severe	0	1	1	
Recurrence				0.428
Yes	0	1	2	
No	5	2	10	

(epitheloid cell)가 양성과 경계성, 그리고 악성 모두에서 골고루 나타나 통계학적인 의미가 없는 것으로 분석되었으나 (P=0.508), 세포의 충실도는 악성으로 갈수록 충실도가 높은 것으로 조사되었으며(P=0.008), 또한 세포의 핵이형성도 역시 악성으로 갈수록 증가되는 것으로 나타났다(Table 4).

고 찰

GIST (Gastrointestinal stromal tumor)는 조직학적으로 식도에서부터 항문까지 전장에 걸친 위장관과 장간막에서 발

생하는 대표적인 간질성 종양이다.(6) 이 GIST는 과거 위장관계 평활근에서 기원한 것으로 알려져 평활근종(Leiomyoma) 또는 평활근육종(Leiomyosarcoma), 신경초종(Schwannoma) 등으로 불리웠다.(9) 그러나 1983년에 Mazur와 Clark(5)에 의해 처음으로 그전에 명명되어진 평활근종도, 신경초종도 아닌 위장관 간엽종양에서의 대부분을 구성하는 특별한 그룹의 종양으로 위장관 간질종양으로 명명되었다. 그 후 1996년 Rosai(10)는 GIST를 평활근종, 신경초종과 그외 모든 간엽성종양의 모든 분류를 포함하는 포괄적인 개념으로 명명하였다. 그 후 GIST는 간엽성 종양 중에서 조직학적으로 방추형세포, 상피양세포, 혹은 다형성세포로 구성되어 그 기원세포를 명확히 알기 어려운 나머지 종양을 모두 포함시켜 그 안에서 평활근세포 분화성, 신경계세포 분화성, 혼합성 분화성, 미분화성 종양 등으로 나누어졌다.(3,4)

그러나 최근에 GIST의 기원을 밝히기 위한 Hirota(11,12) 등의 연구에 의하면 대부분의 간질종양의 경우 Cajal 간질세포(Interstitial cell of Cajal; ICC)에서 관찰되는 면역조직화학적 특성인 myeloid stem cell 항원인 CD34와 tyrosine kinase의 기능을 가지는 경세포막 수용체의 하나인 CD117 (c-kit)의 발현을 보이는 것으로 밝혀져 Cajal 간질세포를 위장관간질종양의 그 기원세포로 추정하고 있다.(13,14) Cajal 간질세포는 위장관의 근장신경총과 평활근 세포 사이에 위치하며 위장관의 연동운동과 위장관 근육의 수축을 조절하는 속도조절 세포(pacemaker cell)로서,(15-17) 위장관 운동 기능생리에 있어 필수적이고, 신경전달의 매개체로서의 역할도 제시되고 있다.(18,19) 그 뒤 많은 연구에서 대부분의 위장관 간질종양은 면역조직화학 염색상 CD34와 CD117 (c-kit)에 대해 양성반응을 보이며 특히 CD117은 위장관간질종양에 가장 특이적으로 반응하여 평활근 종양이나 신경세포 기원성 종양과는 구별되는 중요한 감별점으로 사용된다고 밝혀졌다.(20-22) 또한 최근 들어 위장관 간질종양에서 특이적인 KIT 유전자변이와 이에 대한 임상적인 중요성이 알려지면서, 조직학적 특성 외에 KIT (CD117) 단백질에 대한 면역염색 양성이 GIST를 진단하는 데 있어 절대적인 조건으로 추가되어야 한다고 제시되고 있다.(6,7)

이에 따르면 예전 광의의 GIST에 포함되었던 명확한 평활근 또는 말초신경계 조직 분화를 보이면서 KIT 단백발현이 음성인 평활근종양과 신경초종, 신경섬유종 등은 GIST 범주에서 제외된다. 이제 GIST는 현미경적 구조와 면역조직화학 검사상의 표지자 단백질의 발현에 따라 다음과 같은 기준에 의해 새로이 분류되기도 한다. 우선 smooth muscle actin (SMA)이나 S-100 단백질의 발현여부에 관계없이 CD117 (*c-kit*)에 양성인 경우는 위장관 간질종양으로, SMA에만 양성인 종양은 양성 혹은 악성 평활근종으로 분류하고, S-100 단백질에만 양성인 경우는 신경초종으로 분류한다.(22) 그러나 아직 위장관 간질종양의 그 기원이나 분화, 명칭, 예후에 있어 체계적인 국내보고는 없는 실정이며 분류에 대해 아직 논란이 많다.

본 연구는 위장관 간질종양 중 그 빈도가 가장 많은 부위로 알려진 위에 국한하여 위 간질종양의 분류와 기원에 대해 명확한 이론을 얻고자 위에서 원발한 간엽성 종양들을 과거 진단을 무시한 채 새로운 조직표본을 만들어 이의 병리조직학적인 소견을 토대로 위 간질종양과 평활근종, 신경초종으로 다시 진단하고, 이를 바탕으로 면역조직화학적 검사를 시행하였다. 그 결과, 평활근종과 신경초종에서는 CD117에 대해 모두 음성반응을 보였으며, 위 간질 종양에서는 20예 중 1예를 제외하고 95%에서 CD117에 양성반응을 보였다. 본 연구에서 위 간질종양 1예에서 CD117에 음성으로 나타났으나 아직 조직학적 소견상 위 간질종양이나 면역조직화학 CD117에 음성반응을 보인 종양에 대한 위 간질종양의 진단에 대해서는 논란이 많다. 위 간질종양에서 KIT 위음성이 나타날 수 있는 여러 조건에 대해 제기되는 조건으로 첫째 표본조직의 고정에 있어서의 실수나 오래된 조직에서 채취한 표본에 의한 면역조직화학 염색의 비활성, 둘째는 아주 작은 표본조직에 의한 표본 채취에 있어 실수, 셋째 화학치료요법에 의한 KIT 발현의 중지, 넷째 2% 이하의 아주 작은 경우로 KIT 돌연변이나 KIT 과발현이 없는 종양의 존재 등으로 추정된다.(7) 여기서 본 저자들은 위에서 발생한 위장관 간질종양의 진단에 있어서 기존의 병리조직학적인 소견 외에도, KIT 단백, 즉 CD117에 대한 면역조직화학적 양성반응이 절대적인 진단조건으로 추가되어야 한다고 생각한다.

위 간질종양의 발생빈도는 다양하게 보고되고 있으나 본 연구에서는 남녀비가 비슷한 것으로 나타났으며, 호발 연령은 50대(24,25)로 알려져 있고 본 연구에서도 평균연령이 52.7세로 비슷한 결과를 보였다. 문헌상의 위장관 간질종양의 임상증상은 상복부 동통이나 불쾌감, 위장관 출혈, 복부 종괴의 촉지가 가장 흔한 것으로 나타났으며, 본 연구에서도 소화불량이나 상복부 불쾌감을 주소로 내원한 경우가 12예(46.1%)로 가장 많았고, 그 외 위장관 출혈이나 복부 종괴의 촉지 등을 주소로 내원한 경우가 각각 4예(23%)씩 관찰되었다. 위장관 출혈은 크기가 13 cm인 평활근종 1예를

제외하고는 모두 위 간질종양에서 발생한 것으로 위장관 출혈의 소견이 보일 때는 위 간질종양을 의심하여 보는 것도 의미가 있다고 생각한다. 위 간질종양의 악성도에 대해서는 연구자들마다 조금씩 다른 기준을 내세워 아직 분명하게 정립되지 않은 상태이나 가장 의미 있게 받아들여지는 요소로는 종양의 크기와 유사분열의 수이다.(8) 최근의 Fletcher(7)의 발표에 의하면 과거 양성으로 진단된 위장관 간질종양의 10%에서 전이가 발견되며 재발 가능성이 있고, 종양의 크기가 2 cm 이하, 유사분열의 수가 5/50 HPF 이하의 과거 양성으로 분류되었던 종양에서도 전이가 발생한다고 발표하였다. 실제로 많은 발표에서 위장관 간질종양은 이제 양성, 악성이라는 개념 대신 모든 종양에서 악성이 발생할 위험도를 나타내는 very low, low, intermediate, high risk로 분류하자고 주장되고 있다.(7) 그러나 아직 예후를 평가하는 데 있어 명확히 정립된 기준은 없는 상태여서 본 연구에서는 현재까지 가장 많이 쓰이고 있는 종양의 크기와 유사분열의 수에 따라 양성, 중간성, 악성으로 나누는 Amin(8)분류법에 의거하여 악성도를 구분하였다. 이렇게 분류된 악성도에 따른 종양의 크기와 유사분열 수는 악성으로 갈수록 그 값이 더 증가하는 소견을 보였다.(8,26,27) 종양내 출혈과 괴사의 소견은 양성에서는 1예에서만 종양내 출혈소견을 보였고, 악성에서는 출혈과 괴사가 각각 9예와 8예가 관찰되어 통계학적으로 의미 있게 증가된 소견을 보였으며, 세포의 충실도와 핵이형성도 역시 악성도를 시사하는 소견으로 의미가 있었다. 그러나 세포의 종류는 악성도의 판단에 도움이 되지 못하는 것으로 나타났다. 또한 간질종양의 발생부위에 따라 악성도의 정도가 다르게 보고되고 있으며, 예를 들면 소장 간질 종양이 크기나 유사분열의 정도에 관계없이 위 간질종양에 비해 보다 더 예후가 좋지 않은 것으로 보고된다.(28) 그러나 본 연구는 위 간질종양에만 국한되어 조사한 것으로 이에 대한 여러 악성인자에 대한 연구는 추후 좀 더 많은 증례와 여러 부위에서의 연구가 필요하리라 생각한다.

결론

위장관 간질종양은 위장관계의 원발성 비상피성 종양(primary nonepithelial neoplasm)의 대부분을 차지하는 종양으로 과거 평활근종, 혹은 평활근육종, 신경초종으로 불리워졌던 이 종양들은 이제 면역조직화학적 검사방법과 전자현미경의 발달에 의해 새로이 명명되었다.

그러나 아직까지 진단, 분류, 명칭, 기원, 임상예후의 예견에서 논란이 많은 질환으로 저자들은 위장관 간질종양의 기원은 위장관의 간질 내에 위치하며, 연동운동과 수축을 조절하는 세포인 Cajal 간질세포로 생각되며, 진단기준으로서 기존의 병리조직학적인 소견 외에도 KIT 단백, 즉 CD117에 대한 면역조직화학적 염색에 대한 양성반응이 추가되어야 한

다고 제시한다. 그러나 이를 확립되기 위해서는 앞으로 면역조직화학적 연구가 더욱 진행되면서, 다른 연구기관의 결과가 뒷받침되어야 할 것으로 생각한다. 새로이 분류된 이들 종양의 임상적, 병리적 특성을 조사하여 술 후 예후에 미치는 인자들을 분석하여 보면 위 간질종양의 악성도나 고위험도를 시사하는 가장 강력한 병리조직학적 소견으로는 종양의 크기와 유사분열 수를 들고 있으며 그 외 세포 충실도와 핵다형성, 출혈, 괴사 소견 등이 도움이 된다고 생각한다. 또한 위 간질종양의 치료에 있어서는 양성으로 판명이 난 경우에도 재발이나 전이의 위험성이 있으므로 적극적인 초기 감별과 함께 적극적인 치료가 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

- 1) Yamada T. Textbook of Gastroenterology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.1522-3.
- 2) Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 1996;13:297-313.
- 3) Cooper PN, Quirke P, Hardy GJ, Dixon MF. A flow cytometric, clinical, a histological study of stromal neoplasms of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1992;16:163-70.
- 4) Erlandson RA, Klimstra DS, Woodruff JM. Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. *Ultrastruct Pathol* 1996;20:373-93.
- 5) Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-19.
- 6) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors- definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
- 7) Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Markku M, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human Pathology* 2002;33:459-65.
- 8) 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;100:428-32.
- 9) McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence W Jr, Kay S, Horsley JS 3rd, Parker GA. Gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic factors. *Ann Surg* 1987;206:706-10.
- 10) Rosai J. Stromal tumors. In *Ackerman's Surgical Pathology*: Mosby-Year Book, St Louis; 1996. p.645-7.
- 11) 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.
- 12) Hirota S. Gastrointestinal stromal tumors: their origin and cause. *Int J Clin Oncol* 2001;6:1-5.
- 13) Yarden Y, Kuang WJ, Yang-Feng T, Coussens L, Munemitsu S, Dull TJ, et al. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J* 1987;6:3341-51.
- 14) Qiu FH, Ray P, Brown K, Barker PE, Jhanwar S, Ruddle FH, et al. Primary structure of c-kit: relationship with the CSF-1/PDGF receptor kinase family-oncogenic activation of v-kit involves deletion of extracellular domain and C terminus. *EMBO J* 1988;7:1003-11.
- 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) Der-Silaphet T, Malysz J, Hagel S, Arsenault AL, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal direct normal propulsive contractile activity in the mouse small intestine. *Gastroenterology* 1998;114:724-36.
- 17) Thomsen L, Robinson TL, Lee JCF, Faraway LA, Hughes MJG, Andrews DW, et al. Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nature Medicine* 1998;4:848-51.
- 18) Huizinga JD, Thuneberg L, Vanderwinden JM, Rumessen JJ. Interstitial cells of Cajal as targets for pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders. *Trends Pharmacological Sciences* 1997;18:393-403.
- 19) Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1996;111:492-515.
- 20) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Human Pathol* 1999;30:1213-20.
- 21) Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000; 15:1293-301.
- 22) Muro-Cacho CA, Cantor AB, Morgan M. Prognostic factors in malignant gastrointestinal stromal tumors. *An Clin & Labor Sci* 2000;30:239-47.
- 23) Xiaojuan W, Ichiro M, Weihua T, Hirotohi U, Misa N, Yasushi N, et al. Gastrointestinal stromal tumors: Are they of cajal cell origin? *Experimental and Molecular Pathology* 2002;72:172-7.
- 24) Seo KS, Lee BS, Kim SH, Kim SG, Kim JH, Kim NJ, et al. Clinical implication of gastric leiomyosarcoma. *Korean Journal of Medicine* 1998;54:325-32.
- 25) Chiotasso PJ, Fazio VW. Prognostic factors of 28 leiomyosarcomas of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 155:197-202.
- 26) Farrugia G, Kim CH, Grant CS, Zinsmeister AR. Leiomyosarcoma of the stomach: determinants of long-term survival. *Mayo Clin Proc* 1992;67:533-6.
- 27) Miettinen M, El-Rifai E, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: A review. *Human Pathol* 2002;33:478-83.
- 28) Emory TS, Sobin LH, Lukes L. Prognosis of gastrointestinal smooth muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82-7.