

## 위장관기질종양의 진단과 치료

<sup>1</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 종양내과, <sup>2</sup>성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 혈액종양내과

강윤구<sup>1</sup> · 구동회<sup>2</sup>

### Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor

Yoon-Koo Kang<sup>1</sup> and Dong Hoe Koo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; <sup>2</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), which are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract, have represented an important advance in oncology field with the success of molecular targeted therapy. Since the approval of the tyrosine kinase inhibitor (imatinib) in 2002, the survival of patients with advanced GISTs has significantly increased. Accurate histopathologic diagnosis of GISTs and multidisciplinary approach has become more important for successful management of GISTs. Recently, imatinib has become a standard treatment even in adjuvant setting, and regorafenib has been approved for advanced GIST after failure of imatinib and sunitinib. This review presents here the updated results of relevant clinical studies for the further revision to the guideline of Korean GIST study group. We hope this review will help enhance the quality of diagnosis, treatment, and care of patients with GIST in Korea. (Korean J Med 2013;85:341-353)

**Keywords:** GIST; Diagnosis; Treatment; Imatinib; Sunitinib; Regorafenib

#### 서 론

위장관기질종양은 일반적으로 위장관 및 복막에서 발생하는 종양으로 선암에 비하면 비교적 드물지만, 위장관에서 발생하는 육종 중 가장 흔하며 전체 육종의 5%를 차지한다. 국소 위장관기질종양의 경우 완전 절제술로 완치가 가능하나 수술 이후에도 간이나 복막으로 재발될 수 있으며, 2000년 이전까지는 절제가 불가능하거나 재발 또는 전이가 있는 경

우 고식적인 세포독성 항암화학요법이 시도되었으나 치료에 반응하지 않아 그 예후가 매우 불량하였다.

그러나 위장관기질종양의 발생과 관련된 특정 세포 신호 전달 체계가 밝혀지고 이를 차단할 수 있는 표적항암제인 imatinib (Glivec<sup>®</sup>, Novartis)이 도입되면서 괄목할 만한 치료 성적의 향상이 있었다.

위장관기질종양은 그 발생 빈도가 드물고 비교적 최근에 서야 발생 기전이 알려지고 효과적인 약제가 도입되었기 때

Correspondence to Yoon-Koo Kang, M.D., Ph.D.  
Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea  
Tel: +82-2-3010-3230, Fax: +82-2-3010-8772, E-mail: ykkang@amc.seoul.kr

\*Dr Yoon-Koo Kang has received honoraria for lectures from Novartis, Pfizer, and Bayer, and research grant from Novartis and Bayer.

Copyright © 2013 The Korean Association of Internal Medicine  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

문에 국내에서는 그 진단과 치료에 대한 지침이 2000년 대 중반까지 제시되어 있지 않았다. 이에 2006년 12월 병리과, 영상의학과, 외과, 소화기내과 및 종양내과로 구성된 다학제 연구회인 대한위장관기질종양연구회(Korean GIST Study Group, www.koreagist.org)를 결성하여 기존에 발표된 해외 진료지침 및 관련 문헌고찰과 국내 환자들에서의 경험을 바탕으로 국내 실정에 맞는 위장관기질종양의 진단과 치료지침이 수 차례 개정 발표하였다. 본 종설은 2012년에 발표된 진료지침[1]을 기본으로 작성하였다.

### 위장관기질종양의 정의와 발생 기전

위장관기질종양은 영어로 gastrointestinal stromal tumor에 해당하며 약어는 GIST로 표기한다. 이 종양은 위암, 폐암 등과 같이 상피세포에서 발생된 암종과는 달리 뼈, 근육 등 중배엽세포에서 발생된 육종으로 분류된다. 위장관기질종양은 위장관 벽의 근육층에 존재하며 위장관의 운동을 조절하는 Cajal 간질세포에서 발생하는 것으로 생각되고 있다[2].

이 종양의 대부분은 이전에 평활근종 또는 평활근육종으로 분류되었으나, 1990년대 들어 새로운 종양으로 밝혀졌다. 1998년 일본의 Hirota 등이 *KIT* 유전자의 돌연변이로 인해 *KIT* 단백질이 계속 활성화되는 것이 이 종양의 중요한 병리기전임을 제시하였으며[3] 이후 *KIT* 뿐 아니라 *PDGFR $\alpha$*  유전자의 돌연변이 역시 이 종양을 일으키는 것으로 밝혀졌다[4]. 위장관기질종양의 85-90%에서 *KIT* 또는 *PDGFR $\alpha$*  유전자의 돌연변이가 발견되는데, 이 중 *KIT* 유전자의 돌연변이가 75-80%의 빈도로 가장 흔하다. 특히 *KIT* 유전자의 돌연변이 중 엑손 11의 돌연변이는 약 70%를 차지하고, 엑손 9는 약 15%, 엑손 13과 17의 돌연변이는 5% 미만으로 드물다. *PDGFR $\alpha$*  유전자의 돌연변이는 *KIT* 돌연변이가 없는 위장관기질종양의 약 1/3 (7% 내외)에서 관찰된다.

*KIT* 및 *PDGFR $\alpha$* 는 모두 세포막에 존재하는 수용체 단백질로서, 정상적으로는 줄기세포인자(stem cell factor) 등 리간드가 수용체 세포 외 부분에 결합하는 경우 두 개 수용체의 결합이 유도되며, 순차적으로 세포 내 티로신인산화효소(tyrosine kinase)가 활성화된다. 이렇게 활성화된 수용체는 세포 내 하부 신호전달체계를 활성화시켜 세포분열을 촉진하고 세포사멸을 방해하여 세포 수를 증가시키게 된다[5]. 위장관기질종양에서는 *KIT* 또는 *PDGFR $\alpha$*  유전자 돌연변이에 의해 리간

드의 자극이 없는 경우에도 *KIT* 및 *PDGFR $\alpha$*  수용체 단백질 스스로 활성화되고 계속 세포분열이 촉진되어 종양이 발생한다.

위장관기질종양의 약 10-15%는 *KIT* 또는 *PDGFR $\alpha$*  유전자 돌연변이가 없는 야생형(wild type)인데, 이들 중 일부에서 숙신산탈수소효소(succinate dehydrogenase)의 소실 및 돌연변이, *RAS* 유전자 돌연변이, *BRAF* 유전자 돌연변이 또는 1형 신경섬유종증(neurofibromatosis)이 관찰되고 이러한 변형들이 또한 위장관기질종양을 유발하는 것으로 판단된다.

### 위장관기질종양의 임상상

위장관기질종양은 세계적으로 인종에 관계없이 발생 빈도가 유사한 것으로 알려져 있다. 위장관기질종양은 비교적 드문 종양으로 연간 인구 100만 명 당 10-20명이 발생하며, 전체 위장관기질종양의 약 20-30%가 임상적으로 악성의 경과를 보이는 것으로 알려져 있다[6]. 우리나라 인구가 약 5,000만 명임을 고려하면 연간 500-1,000명의 위장관기질종양 환자가 새로 발생하며 악성 경과를 갖는 환자는 연간 약 100-300명이 될 것으로 추산된다. 남자에서 여자보다 조금 더 많이 발생하며 55-65세에서 가장 많이 발생하나 20-30대 및 소아 연령에서도 발생하고 있다.

위장관기질종양은 주로 복강 내 위장관 및 복막에서 발생한다. 위(60-70%)에 가장 많이 발생하고, 소장(20-30%)이 다음으로 많이 발생하며, 이외에 대장(5%), 식도, 그물막(omentum) 및 복막에도 소수 발생한다.

위장관기질종양은 증상이 없이 우연히 발견되는 경우가 많은데, 이는 이 종양이 복강 내에서 발생하며 위장관의 점막층이 아니라 근육층에서 발생하므로 상당히 커질 때까지 증상이 없는 경우가 많기 때문이다. 따라서 다른 질환으로 수술 또는 검사 중에 우연히 발견되는 경우가 많다. 반면 종양이 많이 커지면 증상이 나타날 수 있는데, 복부에 종괴가 촉진된다든지 복통을 호소할 수 있으며 종양이 위장관 내부로 커지면 장폐색을 일으킬 수도 있고 장관 내로 파열되는 경우 장출혈을 그리고 복강 내로 파열되는 경우 복막염 및 복강 내 출혈을 유발할 수 있다. 악성 위장관기질종양은 타 장기로 전이를 하는데, 주된 전이 장기는 간과 복막이다. 드물게 뼈, 폐, 뇌에 전이가 되는 경우가 있으나 이러한 장기로의 전이는 5% 미만으로 드물어 증상이 없는 경우 검사를 할

필요는 없다.

1% 미만의 빈도로 드물지만 위장관기질종양이 유전적으로 발생하거나 특정 증후군에 동반되어 발생할 수 있는데, 가족성 위장관기질종양, 1형 신경섬유종증, Carney 삼주징(Carney's triad) 및 Carney-Stratakis 증후군이 여기에 해당한다.

가족성 위장관기질종양은 여러 장기에 동시에 또는 순차적으로 위장관기질종양이 다발성으로 발생하는 경우 의심해 보아야 한다. 위장관기질종양은 대개 종양 조직에서만 *KIT* 유전자 돌연변이가 있는데 반해 가족성 위장관기질종양에서는 종양 조직뿐 아니라 혈액 등 모든 체세포에서 *KIT* 유전자의 돌연변이가 관찰된다[2]. 즉, 가족성 위장관기질종양의 경우에는 *KIT* 유전자의 돌연변이가 부모로부터 자손으로 유전된 것으로 태어난 후 시간이 경과함에 따라 위장관기질종양이 다발성으로 발생한다. 그러나 이 가족성 위장관기질종양은 매우 드물어 전세계적으로 몇 예만이 보고되어 있다. 가족성 위장관기질종양이 의심되면 환자의 말초혈액에서 *KIT* 유전자의 돌연변이가 있으면 진단이 되고 이런 경우 환자 가족도 검사를 하여 유전자 돌연변이가 관찰되는 경우 위장관기질종양의 발병 가능성이 높으므로 정기적으로 주의 깊은 관찰을 요한다.

1형 신경섬유종증에서 위장관기질종양이 병발할 수 있는데, 한 보고에 의하면 1형 신경섬유종증 환자의 약 7%에서 위장관기질종양이 동반될 수 있다[7]. 일반적으로 신경섬유종증에 병발된 위장관기질종양에서는 *KIT* 또는 *PDGFRα* 유전자 돌연변이가 관찰되지 않는다.

소아에서 발생하는 위장관기질종양은 전체 위장관기질종양의 1% 미만으로 드물고, 대부분 *KIT*이나 *PDGFRα* 유전자 돌연변이를 수반하지 않으며 비교적 천천히 진행하고 *imatinib*에 대한 반응도 떨어지는 것으로 알려져 있으며 이 중 상당수가 폐의 연골종 또는 부신경절종(*paraganglioma*)을 동반하는 Carney 삼주징의 형태로 나타난다[8]. Carney 삼주징은 숙신산탈수소효소의 소실과 연관이 있는 것으로 알려져 있다[9].

Carney-Stratakis 증후군에서는 숙신산탈수소효소의 생식계열 돌연변이(*germline mutation*)에 의해 부신경절종과 위장관기질종양이 발생할 수 있다[10].

## 위장관기질종양의 진단

### 조직 검사

다른 종양과 마찬가지로 위장관기질종양을 최종 진단하기 위해서는 조직검사가 필수적이다. 그러나 위장관기질종양은 점막하의 근육층에서 발생하는 종양이므로 내시경검사를 통한 조직검사에서의 종양조직을 얻지 못하는 경우가 많다. 또한, 종양의 크기가 큰 경우 초음파 유도 하에 조직을 생검할 수도 있으나 출혈 및 파열의 위험 그리고 체외로부터 생검하는 경우 비늘 경로를 통한 종양세포의 오염의 위험을 염두에 두어야 한다. 따라서 내시경을 통한 조직검사에서의 종양조직을 얻지 못하거나 조직검사의 위험이 큰 경우에는 개복 또는 복강경 수술로 치료와 동시에 조직을 얻는 방법을 선택하는 것이 나올 수 있다.

### 위장관기질종양의 형태학적 소견과 면역조직화학염색

위장관기질종양은 육안적으로 경계가 잘 지어지는 분홍 혹은 적색 육질을 갖는 종양으로 크기가 클 경우 종양 내부에 출혈, 괴사 또는 낭성 변성을 보인다. 조직학적으로 세포 모양에 따라 방추형(*spindle*), 상피양(*epithelioid*) 및 혼합형(*mixed*)으로 분류할 수 있는데, 방추형이 가장 흔하고(70%) 상피양이 약 20%, 혼합형이 약 10%에서 관찰된다.

위장관기질종양의 진단에 가장 중요한 면역조직화학염색은 *KIT* (CD117)이며 그 외에 몇몇 면역조직화학염색이 진단 및 감별진단에 도움을 줄 수 있다[11]. 약 95%의 위장관기질종양이 *KIT* 단백질에 양성을 보이거나 약 5%에서는 *KIT* 단백질에 대한 면역조직화학염색이 음성이다. CD34는 약 60-80%에서 양성을 보인다. SMA는 30-40%에서 양성인데 특히 소장에서 양성으로 염색되는 빈도가 높다. S-100 단백질과 *desmin*은 각각 5%와 1-2%에서 양성을 보인다. 그러나 이러한 면역조직화학염색은 다른 종양에서도 양성으로 관찰되는 경우가 있어 감별 진단을 요한다(Table 1).

*KIT* 단백질 음성 위장관기질종양은 위와 위장관의 원발부위의 위장관기질종양에서 흔하며 이런 경우 DOG-1, CD34, PKC- $\theta$  등의 면역염색 및 *KIT* 또는 *PDGFRα* 유전자 돌연변이를 검사하여 진단에 도움을 받을 수 있다. *KIT* 단백질 음성 위장관기질종양 중에 75%는 PKC- $\theta$  양성이고 36%는 DOG-1 양성, 그리고 44%는 CD34 양성이다[12-16]. 최근에 개발된 항체인 DOG-1 (Discovered On GIST)은 K9 clone에

**Table 1. Recommended immunohistochemical markers for gastrointestinal stromal tumors (GIST) and some other immunoreactive tumors**

Antibody	% positive in GIST	Some other immunoreactive tumors
KIT (CD117)	90-95	Melanoma, PEComa, clear cell sarcoma
DOG-1	87-98	Retroperitoneal leiomyoma (uterine type), Peritoneal leiomyomatosis, Synovial sarcomas
CD34	60-85 of gastric GIST 50 of small intestinal GIST PNST, vascular lesion	SFT, spindle cell lipoma,
PKC-theta	90	PNST, smooth muscle tumor, desmoid
H-caldesmon	60-80	Smooth muscle tumor
SMA	30-40	Smooth muscle/myofibroblastic tumor
S-100	5	Melanoma, PNST, granular cell tumor
Desmin	1-2	Smooth muscle tumor

PEComa, perivascular epithelioid cell tumor; PNST, peripheral nerve sheath tumors; SFT, solitary fibrous tumor; DOG-1, discovered on GIST-1; PKC, protein kinase C; SMA, smooth muscle actin.

대한 항체로 KIT 음성 위장관기질종양의 진단에 유용할 것으로 판단되고, 실제 KIT과 DOG-1의 조합으로 위장관기질종양의 진단율을 99% 이상으로까지 높일 수 있다[17].

### 돌연변이 분석

KIT 또는 PDGFR $\alpha$  유전자의 돌연변이 검사는 위장관기질종양의 예후 예측 및 치료 방침에 영향을 줄 수 있기 때문에 가능하다면 진단 시점에 돌연변이 분석을 고려하는 것이 필요하다. 전형적인 조직학적 소견과 면역조직화학적 염색 결과를 보이는 위장관기질종양에서는 진단 목적으로 돌연변이 분석이 요구되지는 않는다. 그러나 KIT 단백 음성으로 진단이 확실하지 않은 경우 KIT 또는 PDGFR $\alpha$  유전자의 돌연변이가 관찰되면 위장관기질종양으로 진단할 수 있다. 돌연변이 분석은 파라핀 블록이나 생검 조직에서 얻은 염색되지 않은 슬라이드를 통해 시행할 수 있다.

### 위장관기질종양의 병기 결정과 예후인자

위장관기질종양은 기본적으로 복강 내에서 발생하며, 주된 전이 장기 또한 간 및 복막이므로, 복부 및 골반 컴퓨터단층촬영(computed tomography: CT)이 병기 결정을 위해 필수적이며, 다른 증상이 없는 한 병기 결정은 이로써 충분하다. 그러나 증상이 있는 경우 침범이 의심되는 장기에 대한 추가 영상 검사가 필요하다. 복부 CT 검사를 하는 경우 조영제를 투여전, 동맥기 그리고 간문맥기 등 3단계의 검사를 하는 삼

상역동컴퓨터단층촬영(triphasic dynamic CT)을 하는 것이 필수적이다[18]. 위장관기질종양 세포들도 다른 종양세포들과 마찬가지로 대사가 활발하여 Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET 검사에서 대개 양성으로 나온다. 따라서 PET 검사가 병기 결정에 도움이 될 수 있으나 고가이므로 모든 환자에서 권장되지는 않으며 CT만으로는 병기 결정을 판정하기 어려운 경우와 치료 방침 결정에 필요한 경우 시행할 수 있다.

위장관기질종양은 위장관에 발생하는 다른 암종과 달리 원발 장기의 침윤 정도나 지역(regional) 림프절 전이는 치료 방침 결정이나 예후에 큰 영향을 주지 않는다. 병기 분류로 TNM 병기가 제시되어 있기는 하나 종양이 점막에서 기원하지 않기 때문에 T 병기를 결정하기 어렵고 여러 장기에서 발생 가능하여 특정 장기의 TNM 병기를 적용하기 어려우며 지역 림프절 전이를 거의 하지 않는 점 등의 이유로 TNM 병기는 실제 임상에서는 거의 사용하지 않는다. TNM 병기 대신 위장관기질종양은 크게 절제 가능한 국소 위장관기질종양, 절제 불가능한 국소 위장관기질종양, 전이성 위장관기질종양으로 분류하는 것이 보편적이다.

원격 전이가 없는 절제 가능한 국소 위장관기질종양에서는 종양의 크기, 세포분열의 수, 원발 장기 및 종양 파열의 유무가 수술 후 재발의 중요한 예후인자로 알려져 있다[11, 19, 20]. 절제 가능한 위장관기질종양에서는 2002년 미국보건원 기준에 의하면 종양 크기와 세포 분열의 수만으로 재발 위험도를 분류하였으나[21] 최근 Joensuu 등은 수술 전 또는 도중 종양 파열이 재발위험도에 영향을 미치며[20] Miettinen

**Table 2. Newly proposed risk stratification of primary localized gastrointestinal stromal tumors with slight modifications [24]**

Group	Tumor parameters		Patients with progressive disease during follow-up and characterization of malignant potential (% with malignant behavior)	
	Size, cm	Mitotic rate per 50 HPFs	Gastric GISTs	Non-gastric GISTs
1	≤ 2	≤ 5	Very low (0)	Very low (0)
2	> 2 - ≤ 5	≤ 5	Low (1.9)	Low (4.3)
3a	> 5 - ≤ 10	≤ 5	Low (3.6)	Intermediate (24)
3b	> 10	≤ 5	Intermediate (12)	High (52)
4	≤ 2	> 5	Low (0) <sup>a</sup>	High (50) <sup>a</sup>
5	> 2 - ≤ 5	> 5	Intermediate (16)	High (73)
6a	> 5 - ≤ 10	> 5	High (55)	High (85)
6b	> 10	> 5	High (86)	High (90)

<sup>a</sup>Denotes tumor categories with very small numbers of cases insufficient for prediction of malignant potential; HPF, high-power field.

등은 원발 장기 역시 위장관기질종양의 수술 후 재발 위험도를 결정하는 중요한 요인임을 제시하였다[22]. 현재 절제 가능한 국소 위장관기질종양에서는 2002년 미국보건원 기준보다는 원발 장기 또는 종양파열 유무를 추가한 새로운 재발 위험군 분류법을 많이 사용하고 있다[22,23]. 대한위장관기질종양연구회에서도 약간의 수정을 거쳐 종양크기, 세포분열수와 원발 장기의 세 가지 변수를 포함하는 예후 예측표의 사용을 제시한 바 있다(Table 2) [22,24].

### 위장관기질종양의 수술적 치료

#### 수술적 치료의 원칙

절제 가능한 국소 위장관기질종양의 기본적인 치료는 수술이고, 잔존암이 없도록 완전 절제를 목표로 하여야 한다.

#### 생검

수술 전 진단을 위해 내시경 초음파를 이용하거나 경피적 조직 생검에 대해서는 의견이 통일 되어 있지 않으나 조직 진단 시 중요한 점은 생검 과정 중에 종양세포가 퍼지는 일이 발생하지 않도록 하는 것이다. 따라서 다수의 전이가 없다면 종양 파종의 위험성을 피하기 위해 개복 후 일부 절제 생검이 제안되기도 한다[25,26]. 수술 시 진단을 모를 경우에는 선암이나 림프종 등과는 수술 방법에 차이가 있으므로, 종양 절제 후 반드시 동결 조직검사를 시행하여야 한다. 수술 전 imatinib 사용을 선행화학요법으로 고려하는 경우에는 imatinib 사용 전 진단적 생검이 필수적이다.

#### 절제 가능한 국소 위장관기질종양에서 수술의 적응

모든 위장관기질종양은 정도의 차이는 있으나 전이 가능성이 있는 것으로 간주하여야 한다[25,27]. 크기가 2 cm 이상이거나 증가하는 종양은 수술적 절제를 적극 고려하여야 한다[25]. 크기가 2 cm 미만의 작은 점막하 종양은 위장관기질종양의 경우라도 전이 가능성이 적기 때문에 정기적으로(대개 6-12개월 간격) 경과관찰을 할 수도 있으나 악성의 가능성이 전혀 없는 것은 아니므로 환자에게 그 가능성에 대한 설명 후 수술 또는 경과관찰의 선택이 필요하다. 위장관기질종양은 주로 위장관의 근육층에서 발생하므로 내시경에 의한 점막절제술 또는 점막하절제술은 종양의 중간을 절단할 위험이 있어 권장되지 않는다.

#### 절제연

절제 가능한 국소 위장관기질종양의 수술적 치료의 목표는 종양 세포가 없는 절제연을 확보하며 종양을 파열시키지 않고 절제하는 것이므로 종양의 크기와 위치에 따라 절제연에 종양세포가 남지 않도록 정상조직을 포함하여 절제한다. 대개 육안적으로 1-2 cm 정도의 절제연을 확보하면 충분하다. 만약 주위 장기에 침윤이 의심될 때에는 크기가 작더라도 적출술(shell-out procedure, enucleation)만 시행해서는 안되며 일괄절제(en bloc resection)를 시행해야 한다[25-27]. 대부분의 경우 위는 썬기 절제술(wedge resection)이, 소장은 부분 절제술(segmental resection)이 적절한 치료이다. 위의 위장관기질종양에서는 크기와 위치에 따라서 위아전절제 또는 위전절제를 시행할 수도 있다. 그물막이나 장간막의 위장관기질종양

은 육안적으로 완전한 일괄절제가 권장된다. 피막 파열이나 복강 내 파종을 피하기 위해 종양과 붙어 있는 인접 장기는 종양과 함께 일괄절제 하여야 한다[26].

### 복강경 수술

복강경 수술은 종양을 복강 내에서 파열시키지 않으면서 절제된 표본이 복강내 파종되지 않도록 제거될 수 있을 때에 시행되어야 한다[28]. 최근 여러 보고들에서 5 cm 이하이고, 주로 위에 발생한 위장관기질종양에서는 복강경 수술을 시행하였을 때 안전한 것으로 보고되고 있다[29-31]. 복강경 수술 시에는 수술 중 위내시경, 복강경초음파 등의 도움이 필요할 수 있다.

### 림프절 절제

위선암과 달리 위장관기질종양은 국소 지역 림프절에 전이되는 경우는 매우 드물기 때문에 지역 림프절 절제는 림프절이 커져 있어 전이가 의심되는 경우에만 시행한다.

### 수술 후 추적관찰

절제 가능한 국소 위장관기질종양 중 고위험과 중등도 위험군 환자들에서는 수술 후 3년간 3-4개월마다 복부 및 골반 CT를 시행하고 그 후 5년까지는 6개월마다, 5년 이후에는 일 년에 한 번 시행하는 것이 권장된다. 저위험군이나 초저위험군에서는 5년간 매 6개월마다 복부 및 골반 CT를 시행하는 것이 권장된다[25,26]. PET 검사의 역할은 아직 연구 중이다. 대부분의 재발은 수술 후 2년 내에 발생하며 간과 복막이 가장 빈도가 높은 장기이다[32]. 우리나라의 위암의 발병률이 높은 것을 반영하여, 국립암검진 프로그램에서는 40세 이상의 남녀 모두에게 2년에 한번 위내시경 또는 위장조영술 검사를 권장하고 있다.

### Imatinib으로 조절되고 있는 전이성 위장관기질종양의 잔류 병소의 수술적 절제

전이성 위장관기질종양에서 imatinib 치료가 매우 효과적이기는 하지만, imatinib만으로는 전이성 위장관기질종양을 완치시킬 가능성이 희박하다. 이는 imatinib 치료 후 시간이 경과할수록 약제 내성 클론(clone)이 점차 증가하기 때문이다. 그러므로 부분 반응이나 안정 반응을 보이는 경우, 통상적으로 imatinib 치료 시작 후 6-12개월에 수술을 통해 육안적 병소를 모두 제거하는 것을 고려해야 한다. 여러 후향적 연

구들에서 잔류 병소에 대해 수술적 절제가 무진행생존율을 연장시킬 수 있음이 보고되었다[33-35]. 간전이의 경우에는 수술적 절제 대신 고주파열치료(radiofrequency ablation: RFA) 또는 색전술과 같은 국소치료를 고려할 수도 있다. 이러한 imatinib 사용 후 잔류 병소의 수술적 절제는 반드시 위장관기질종양의 내/외과적 치료에 숙련된 전문가로 이루어진 다학제팀에 의해 시행되어야 한다. 또한 수술 전후 imatinib의 치료 중단은 최소화되어야 하고 수술 후에도 imatinib 치료는 지속되어야 한다[25].

### 위장관기질종양의 약물 치료

위장관기질종양의 표준 약물치료로 현재 imatinib mesylate를 1차 요법으로 sunitinib malate를 2차 요법으로 사용하고 있다. 이마티닙은 분자량 589.7KD의 페닐아미노피리딘(phenylamino-pyrimidine) 계열의 약제로, 일반적으로 글리벡(Glivec<sup>®</sup>)으로 알려져 있다. Imatinib은 티로신인산화효소 억제제로 만성 골수성 백혈병의 병리기전인 BCR/ABL과 위장관기질종양의 병리기전인 KIT 및 PDGFR $\alpha$ 를 선택적으로 억제하여 항 종양 효과를 나타낸다. Sunitinib (Sutene<sup>®</sup>)의 분자는 C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>로 구성되어 있고, 종양세포 및 그 주변세포의 KIT, PDGFR, VEGFR, FLT3, RET 등 종양의 성장과 증식에 관여하는 표적을 차단함으로써 종양 억제 효과를 나타낸다.

위장관기질종양의 약물치료는 크게 세 가지 상황, 즉 수술 후 보조화학요법(adjuvant chemotherapy), 수술 전 선행화학요법(neoadjuvant chemotherapy), 또는 전이성 또는 절제 불가능한 위장관기질종양에서 사용될 수 있다. Imatinib은 전이성 또는 절제 불가능한 위장관기질종양의 1차 치료제 또는 수술 전 선행화학요법으로 사용되어 왔고, 최근 수술 후 보조화학요법으로 적응증이 확대되었다. 전이성 또는 절제 불가능한 위장관기질종양에서 imatinib에 진행하는 경우 2차 치료로서 imatinib의 용량을 증량하거나 sunitinib을 사용할 수 있다[36].

### 수술 후 보조치료(adjuvant treatment)

절제 가능한 국소 위장관기질종양의 완전 절제술 후 imatinib 보조치료는 잔존할 수 있는 미세 질환을 사멸 또는 억제함으로써 재발을 방지 또는 지연시키기 위해 시행된다.

3 cm 이상의 국소 위장관기질종양을 가진 환자들을 대상

으로 시행된 ACSOG Z9001 연구[37]에서 수술적 완전 절제 이후에 imatinib 1년 보조치료를 시행한 경우 위약 군에 비해 전체생존율의 증가는 관찰되지 않았으나 무재발생존율은 유의하게 향상되었다. 특히 무재발생존율의 향상은 종양의 크기와 연관이 있었고 10 cm 이상의 크기가 큰 종양을 가진 환자들에게서 이득이 가장 크게 나타났다[37]. 현재 국내에서는 이 ACOSOG Z9001 연구결과를 토대로 완전 절제된 국소 위장관기질종양 환자 중 종양의 크기 및 체세포분열지수를 근거로 한 2002년 미국보건원기준[21]에 의거하여 재발 고위험군 환자(종양 크기 > 5 cm이고 체세포분열지수 > 5/50 HPF 또는 종양크기 > 10 cm이거나 체세포분열지수 > 10/50HPF)에게 1년간 imatinib 보조요법이 보험 적용되고 있다.

그러나 1년간의 imatinib 보조요법 기간 중에는 재발이 확연히 억제되나, 보조요법이 끝난 후 다시 재발의 위험이 보조요법을 하지 않은 환자보다 마찬가지로 증가되는 것이 관찰되어, 1년간의 보조요법은 특히 고위험군 환자에서는 투여기간이 부족한 것으로 판단되고 있다.

최근 수술적 절제를 받은 고위험군 환자 400명을 대상으로 시행된 무작위 배정 3상 연구(SSXVIII/AIO trial) 결과가 발표되었는데, 3년 imatinib 보조요법이 1년 보조요법에 비하여 무재발생존율과 전체생존율에서 향상된 결과를 보였다[38]. 5년 무재발생존율은 3년 보조요법과 1년 보조요법에서 각각 65.6%와 47.9%로 차이가 있었고( $p < 0.0001$ ), 무재발생존율의 위험비(hazard ratio)는 0.46 (95% 신뢰구간, 0.32-0.65)으로 3년 보조요법 군에서 재발 위험이 54% 감소되었다. 5년 전체생존율도 각 치료 군에서 92.0%와 81.7%로 의미 있는 차이가 관찰되었고( $p=0.019$ ), 위험비는 0.45 (95% 신뢰구간, 0.22-0.89)로 3년 치료 군에서 사망의 위험이 55% 감소되었다. 본 연구결과에 근거하여 현재 미국 NCCN 및 유럽 가이드라인에서는 재발 고위험군 환자에서는 수술적 절제 이후 3년의 imatinib 사용을 권고하고 있다. 대한위장관기질종양연구회에서도 재발 고위험군 환자에서는 수술 후 3년간의 보조요법을 권하고 있으며, 조만간 imatinib 보조요법이 3년간으로 보험적용이 확대될 것으로 기대한다.

2002년에 발표된 미국보건원의 위험도 분류에는 단지 종양크기와 세포분열지수만 포함되었으나 최근의 연구들에서는 원발부위와 종양의 파열 여부가 재발 위험을 예측하는데 중요 인자로 제시되고 있다. 수술 중 종양의 파열이 있었던 환자의 경우는 미세전이의 가능성이 매우 높기 때문에 재발

고위험군에 준해 보조요법을 하거나 전이성 위장관기질종양에 준하여 고식적 치료로서의 imatinib 치료가 필요하다.

또한 위험도의 분류와 더불어, 유전자 돌연변이 검사가 imatinib 보조요법이 필요한 환자를 선택하는데 유용할 수 있다. 예를 들어 *PDGFRα* 엑손 18의 D842V 돌연변이가 있는 경우 imatinib에 반응을 하지 않는 것으로 알려져 있어, 이 돌연변이가 주로 관찰되는 위에 발생한 위장관기질종양의 경우에는 보조요법 전에 이 유전자형이 아닌 것을 확인하는 것이 필요하다.

### 수술 전 선행 치료(neoadjuvant treatment)

처음 진단 시 바로 수술적 치료가 가능한 경우, 특히 선행 치료를 시행하여 종양의 크기를 줄임으로써 수술 범위를 축소시키고 결과를 향상시킬 수 있다는 임상적인 타당성이 없을 경우에는 imatinib 선행치료를 시행할 이유는 없다[25]. 반면, 직장이나 식도 및 십이지장에 발생한 위장관기질종양의 경우에는 종양을 줄임으로써 장기 기능 보존이 가능하다고 판단되면 imatinib을 수술 전 선행 요법으로 사용하는 것이 권장된다. 또한, 심한 국소 침윤을 동반한 경우 종양 축소를 통해 완전 절제를 시도하거나 위전절제술을 피하기 위한 목적으로도 수술 전 imatinib 선행 치료를 고려할 수 있다[39-41].

이러한 선행치료는 다학제 전문가로 이루어진 숙련된 치료팀에 의해 시행되어야 하고 특히 imatinib에 반응을 하지 않는 위장관기질종양의 가능성이 있기 때문에, 이런 경우 수술 시기를 놓치지 않도록 치료 조기에 영상 검사를 통해 반응의 평가가 이루어져야 한다.

수술 전 imatinib 선행 치료의 기간은 치료에 대한 반응에 따라 달라질 수 있으나 충분한 종양의 위축이 일어나고 imatinib에 내성이 나타나기 전(일반적으로 imatinib 시작 후 6-12개월 사이)에 수술이 시행되어야 한다[25].

유전자 돌연변이 검사가 imatinib에 반응을 하지 않을 환자를 감별하는데 도움이 될 수 있다. *PDGFRα* D842V와 같이 이마티닙에 초기 저항성을 보이는 것으로 알려진 돌연변이가 있는 경우에는 이마티닙 선행화학요법의 사용이 권장되지 않는다.

현재 한국과 일본에서는 위에 발생한 10 cm 이상의 위장관기질종양을 대상으로 수술 전 imatinib 400 mg을 매일 6-9개월 복용 후 수술을 시행하고, 그 후 12개월간 imatinib을 복용하여 무진행생존율을 평가하는 2상연구가 진행 중에 있다[42].

### 전이성 또는 절제 불가능한 위장관기질종양

전이가 되어 있거나 근치적 절제술 후 재발한 경우 또는 절제 불가능한 경우 전신치료제를 사용해야 하며, imatinib이 현재 표준 1차 전신치료제이다. imatinib 사용 전 수술적 절제를 하는 것은 그 효과가 입증되어 있지 않다[43].

#### Imatinib 투여 시점

일단 전이성 또는 절제 불가능한 위장관기질종양으로 진단되면 증상의 유무와 관계없이 즉시 imatinib을 투여한다. 간 또는 복막 등 원격 전이를 동반한 환자에서는 전이 병소들이 육안 및 조직학적으로 완전절제된 경우라도 수술적 절제만으로 완치를 획득하기 어려우므로 imatinib을 수술 후 지속적으로 투여하는 것이 타당하다[32,44].

#### 적절한 imatinib의 용량

적절한 1차 치료의 용량은 일일 400 mg이다. 일일 400 mg과 800 mg을 비교한 대규모 3상 연구에서 800 mg을 사용하더라도 부작용 발생만 증가시킬 뿐 생존율의 향상을 달성할 수 없었다[45]. 반면, 하위 집단 분석에서 KIT 엑손 9 돌연변이를 갖는 환자 군의 경우, 일일 800 mg 투여 군에서 일일 400 mg 투여 군에 비해 통계적으로 유의한 무진행생존율의 향상이 관찰되어, 현재 서구에서는 KIT 엑손 9 돌연변이를 보이는 경우 일일 800 mg의 고용량 imatinib 치료를 추천하고 있다[46,47]. 그러나 아시아인을 대상으로 위장관기질종양에서 유전형에 따른 imatinib의 치료반응을 비교한 대규모 전향적 연구는 아직 없다[48-50]. 최근 대한위장관기질종양 연구회에서 2001년에서 2007년까지 국내 20개 기관, 총 370명의 진행성 위장관기질종양 환자들을 대상으로 시행한 후향적 연구를 보고하였다[51]. 이 연구에서 DNA 염기서열분석법으로 유전형이 확인된 290명 중 KIT 돌연변이는 261명(90.0%)에서 관찰되었는데, 엑손 11은 222명(76.6%), 엑손 9는 35명(12.1%), 그리고 엑손 13과 17은 각각 2명(0.7%)에서 발견되었다. PDGFR $\alpha$  돌연변이는 총 4명에서 발견되었고 25명(8.6%)에서는 KIT 또는 PDGFR $\alpha$  돌연변이가 발견되지 않았다. KIT 엑손 11 돌연변이 환자들과 비교할 때에 엑손 9 돌연변이 환자들 낮은 반응률을 보였고(63.6% vs. 36.7%;  $p = 0.007$ ) 짧은 무진행생존율이 관찰되어(49.4개월 vs. 28.7개월;  $p = 0.001$ ) 우리나라에서도 KIT 엑손 9 돌연변이가 있는 경우 예후가 좋지 않은 것으로 관찰되었다. 따라서 우리나라 환자들에서도 서구 환자들과 마찬가지로 KIT 엑손 9의

돌연변이를 가지는 위장관기질종양 환자들에게 일일 800 mg 고용량의 imatinib 사용을 제안하고 있으나 부작용의 우려가 있어 이런 KIT 엑손 9의 돌연변이를 보이는 환자들을 대상으로 초기치료로서 imatinib 증량에 따른 안전성과 효과를 평가하기 위한 2상 연구를 현재 진행 중에 있다[52].

#### Imatinib의 투여기간과 잔여 종양의 수술적 절제

Imatinib은 병이 진행하거나 감내할 수 없는 부작용이 발생하거나 또는 환자가 치료를 거부하지 않는 한 지속적으로 투여되어야 한다. Imatinib 투여 후 종양이 조절되는 상태에서 imatinib 투여를 중단하면 대부분 수 개월 안에 종양이 진행한다. 종양 조절 상태에서 imatinib 일시 중단으로 인해 종양이 진행하더라도 imatinib을 재투여하면 상당수의 환자에서 다시 imatinib에 대한 반응이 관찰되지만, 이 경우 종양의 반응은 imatinib 지속 투여시보다 열등할 수 있다[53]. 그러므로 임상적으로 타당한 이유가 없는 한 imatinib을 중단해서는 안 된다. Imatinib 치료로 안정화된 종양의 경우 다학제적 접근으로 환자와 상의 하여 잔여 종양에 대해 수술적 절제를 고려해 볼 수 있다.

#### 종양 평가를 위한 표준 검사 및 기간

현재까지 CT가 가장 유용하고 표준화된 반응판정의 수단이다. 위장관기질종양의 정확한 평가를 위해서는 조영 증강 후 동맥기/정맥기를 따로 촬영하는 dynamic 또는 triphasic CT를 권장한다.[18] FDG-PET은 조기 종양 반응을 알 수 있는 민감도가 높은 검사이지만 그에 따르는 비용 및 검사 접근성을 고려할 때 기본 검사로 적용하기에는 무리가 있다[54-56]. 반응 판정의 주기는 임상적 상황에 따라 다르게 적용할 수 있으며, 초기 반응 여부가 확인된 이후에는 일반적으로 3-4개월 간격을 두고 종양반응을 판정한다.

#### 반응판정 기준

위장관기질종양은 일반적으로 과혈관성(hyervascular) 종양이지만, imatinib 치료 후 반응이 있는 경우 오히려 치료 초기에 종양 내 출혈, 점액양 또는 유리질 변성(myxoid or hyaline degeneration) 또는 저음영의 낭성 괴사성 변화로 인해 치료 효과가 있음에도 불구하고 종양의 크기가 더욱 증가할 수 있으므로, 종양의 크기만을 반응판정 기준으로 하는 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)나 World Health Organization (WHO) 기준을 적용할 경우 주의가 필요하다[18, 57-59].

또한, 간 전이의 경우 동맥기 없이 간문맥-정맥기 CT만을 이용하여 반응 판정을 할 때, imatinib 투여 후 저음영의 뚜렷한 경계를 갖는 작은 새로운 낭성 병변이 관찰되는 경우가 있는데, 이는 치료 전부터 이미 존재하였으나 간실질과 동일한 음영을 보여 치료 전에는 관찰되지 않다가 치료 후 기존 종양이 괴사되면서 윤곽이 뚜렷해지는 소견일 가능성이 높아 이에 대한 감별이 필요하다[18,59].

그러므로 위장관기질종양의 반응판정에는 종양의 크기와 음영 정도를 함께 평가하여야 하며, 환자 증상의 호전 유무, CT 음영의 감소 정도(Housefield Units), CT로 반응 판정이 어려운 경우 PET의 max SUV 감소 정도 등을 종양 반응 판정에 함께 고려하여야 한다[18,57-59].

### 재발과 진행

재발 및 진행은 새로운 병소의 발생 또는 기존 병변의 크기 증가로 나타난다. 또한, 전체적인 크기의 증가는 없으나 치료제에 반응하여 낭성 변화를 보이던 종양의 저밀도 음영 내부에 새로운 고형 결절이 발생하는 형태로 종양이 진행되는 경우도 있다. 이러한 진행 양상을 판단하기 위해서는 크기 변화만을 포함하는 RECIST나 WHO 기준을 근거로 반응판정을 하는 것은 적절하지 않겠고, 각 병변의 내부 및 벽면층의 깊게 살펴야 한다[18,60].

### Imatinib 치료 중 진행한 경우의 치료

Imatinib에 대한 내성은 일차 내성과 이차내성으로 분류한다. 일차내성은 imatinib 치료 시작 후 6개월 이내에 종양이 진행되는 경우를 의미하며 대부분 다발성으로 진행된다. 이차내성은 치료시작 6개월 이후 종양이 진행한 경우로 정의하며 치료 방침의 결정을 위해 일반적으로 국소 진행과 다발성 진행으로 나누어 볼 수 있다[18,25].

### 국소 진행(focal progression)

다발성 병변 중 하나 또는 일부에서만 종양 내 고형 결절이 새로 보이거나 병변의 크기가 커지면서 PET검사상 FDG 흡수가 증가되고 나머지 병변들은 비교적 잘 조절되는 경우를 의미한다. 이러한 국소 진행의 치료는 다학제간의 접근 방법이 필요하다. 충분한 토의를 거쳐 국소 진행을 보이는 병소를 대상으로 수술적 절제, 고주파열치료 또는 색전술 등과 같은 국소치료를 적용해 볼 수 있으며 진행 병소가 완전히 제거되었을 경우 다른 조절되는 병소에 대해서는

imatinib 일일 400 mg 표준용량을 유지할 수 있다. 그러나 진행 병소가 완전히 제거되지 못했을 경우에는 imatinib을 증량시키거나 또는 sunitinib 등 2차 약제를 이용한 전신치료를 고려하여야 한다. 이러한 부분 내성을 보이는 경우 국소치료의 효과에 대해서는 후향적 연구들에서 그 효용성이 주장되고 있으나, 일부에서는 국소치료 후 짧은 기간 내에 결국 다발성진행으로 이행한다는 보고도 있다[33,34,61].

### 다발성 진행(general progression)

다발성 병변의 대부분이 동시에 진행되는 경우를 의미한다. 이러한 경우 국소치료의 효용성은 극히 제한적이고 대부분은 효과가 없다[33]. 그러므로 국소치료의 적용은 환자의 증상완화를 위한 경우를 제외하고는 추천되지 않는다. Imatinib의 용량을 증량하여 투여하든지 sunitinib과 같은 2차 약제의 투여를 고려하여야 한다.

### 종양의 진행 시 imatinib의 용량 증량

경구로 일일 400 mg의 imatinib을 복용하던 중 병이 진행할 경우 하루 800 mg으로 증량하면 약 30-40%의 환자에서 부분 반응 또는 일정기간 종양을 조절할 수 있는 것으로 알려져 있다[37,62]. 일일 800 mg으로 증량하더라도 전신 쇠약감과 빈혈을 제외하고 imatinib 관련 부작용은 더 증가하지 않는다고 알려져 있으나 감내할 수 없는 부작용이 발생할 경우 하루 600 mg으로 감량할 수 있다[62]. 처음부터 800 mg으로 증량할 경우 심한 부작용이 예상되는 환자의 경우 일단 600 mg으로 증량 후 적응기를 거쳐 800 mg으로 증량을 고려할 수 있다. 국내 환자들을 대상으로 분석한 연구에서 imatinib 증량 후 무진행생존기간의 중앙값은 약 3개월이며 12개월 무진행 생존율은 18-30%이었다[63].

### 종양의 진행 시 sunitinib의 사용

Sunitinib은 위장관기질종양 세포에 대한 항 종양 효과뿐 아니라 신생혈관 생성을 억제함으로써 성장을 억제하는 것으로 생각되며 국내에서도 imatinib에 내성을 보인 경우 sunitinib의 투여가 승인되어 사용할 수 있다. Imatinib에 내성을 보인 환자들을 대상으로 시행된 3상 연구에 의하면 sunitinib을 일일 50 mg 4주 복용/2주 휴약 일정으로 사용하였을 때 반응을 7%를 포함하여 65%의 환자에서 종양이 조절되었고 무진행생존율의 중앙값은 27.3주로 위약군의 6.4주에 비하여

통계적으로 향상된 결과를 보였다( $p < 0.0001$ )[64]. 때론 sunitinib 휴약기에 종양의 진행이 관찰되기도 하고, 50 mg의 용량에 잘 견디지 못하는 환자가 많기 때문에 일일 37.5 mg의 저용량으로 휴약기 없이 지속 투약하는 방법이 연구되었고, 효과와 안정성이 입증되었다. 따라서 현재 일일 50 mg을 4주 복용하고 2주 쉬는 요법과 일일 37.5 mg의 저용량 지속용법이 모두 사용될 수 있다.

### 종양의 진행 시 기존 세포독성항암화학요법의 사용

기존 세포독성항암화학요법이 위장관기질종양에 효과적이라고 알려진 보고는 전무하기 때문에 세포독성항암화학요법의 사용은 추천되지 않는다[62].

### Imatinib과 sunitinib 내성 진행 시 치료

최근 imatinib과 sunitinib 두 약제에 모두 내성을 가지는 진행성 위장관기질종양 환자들을 대상으로 regorafenib 사용의 3상 연구가 보고되었고, 이 연구를 근거로 2013년 2월 미국에서는 regorafenib이 3차 약제로 승인되었다[65]. Regorafenib은 VEGFR1-3과 TEK 외의 여러 표적을 억제하는 약제로 이 연구에서는 199명의 환자들을 2:1로 무작위 배정하여 regorafenib을 일일 160 mg 3주 복용/1주 휴약 일정으로 위약군과 비교하였다. 그 결과, 무진행 생존율 중앙값은 4.8개월 대 0.9개월로 regorafenib군이 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 향상된 결과를 보였다( $p < 0.0001$ ). 대표적인 3/4도 부작용으로는 수족증후군(20%), 고혈압(24%), 설사(5%) 외에 무기력, 구내염, 피부발진 등으로 60%의 환자에서 3/4도의 독성이 관찰되었다.

또한 최근 국내에서 imatinib과 sunitinib 두 약제에 모두 내성을 가지는 진행성 위장관기질종양 환자들에게 imatinib을 재투여하는 3상 연구가 발표되었다[66]. 일반적으로 이미 노출되어 내성을 가지는 약제를 다시 투여하는 것이 종양내과적 원칙으로 추천되지 않지만 위장관기질종양에서 일부 환자들은 이미 사용한 약제를 재투여했을 경우 환자의 종양 중 적어도 일부는 이전 약제(imatinib 또는 sunitinib)에 반응을 하기 때문에 이러한 약제 감수성 병변의 진행을 억제하기 위하여 이전의 약제를 다시 사용하는 것을 고려해 볼 수 있고, 여러 나라에서 종양의 진행 후에도 재사용을 허용하고 있다. 이 연구에서는 이전 1차 imatinib에 6개월 이상 종양 조절 후 imatinib과 sunitinib에 진행이 증명된 환자 81명을

1:1로 무작위 배정하여 imatinib 일일 400 mg 사용과 위약의 치료효과를 비교하였다. Imatinib 사용군과 위약군에서 무진행 생존율 중앙값은 각각 1.8개월 대 0.9개월이었고( $p = 0.002$ ) 12주 질병조절률은 32% vs. 5%으로( $p = 0.003$ ), imatinib을 재투여 함으로써 통계적으로 유의한 치료성적의 향상이 관찰되었다. Imatinib을 재투여 할 경우 일일 용량은 400 mg이 적절하다.

## 결론

본 종설은 최신 연구결과들을 수집하여 국내 위장관기질종양 환자들을 진료하는 임상에 실질적인 도움이 되도록 작성되었다. 그 동안 위장관기질종양의 진단 및 수술과 약물 치료에 대해 연구를 지속하면서 국외의 새로운 연구 결과들 뿐 아니라 우리나라 환자들을 대상으로 시행된 연구들을 검토하고 적절한 진료지침을 만들기 위해 물심양면으로 애써 주신 대한위장관기질종양연구회 회원들과 임원진 여러분께 감사사를 드린다. 본 종설을 통하여 위장관기질종양의 진단의 확실성을 높이고, 임상 현장에서 환자들의 진료 및 치료에 도움이 되기를 기대한다.

**중심 단어:** 위장관기질종양, 진단, 치료, 이마티닙, 수니티닙, 레고라페닙

## 감사의 글

Korean Gastrointestinal Stromal Tumor Study Group (KGSG), the Boards Members. 강혜진(원자력병원 혈액종양내과), 김정미(성균관의대 병리과), 김우호(서울의대 병리과), 류민희(울산의대 종양내과), 손태성(성균관의대 외과), 양한광(서울의대 외과), 최동일(성균관의대 영상의학과).

## REFERENCES

1. Kang YK, Kang HJ, Kim KM, et al. Clinical practice guideline for accurate diagnosis and effective treatment of gastrointestinal stromal tumor in Korea. *Cancer Res Treat* 2012;44:85-96.
2. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3813-3825.
3. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function

- mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
4. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708-710.
  5. Yarden Y, Kuang WJ, Yang-Feng T, et al. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J* 1987;6:3341-3351.
  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. Zöller ME, Rembeck B, Odén A, Samuelsson M, Angervall L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* 1997;79:2125-2131.
  8. Carney JA, Sheps SG, Go VL, Gordon H. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Engl J Med* 1977;296:1517-1518.
  9. Janeway KA, Kim SY, Lodish M, et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:314-318.
  10. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet* 2002;108:132-139.
  11. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
  12. Liegl B, Hornick JL, Lazar AJ. Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:49-68.
  13. Kim KM, Kang DW, Moon WS, et al. PKC $\theta$  expression in gastrointestinal stromal tumor. *Mod Pathol* 2006;19:1480-1486.
  14. Lee HE, Kim MA, Lee HS, Lee BL, Kim WH. Characteristics of KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and diagnostic utility of protein kinase C  $\theta$  immunostaining. *J Clin Pathol* 2008;61:722-729.
  15. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004;28:889-894.
  16. Orosz Z, Tornóczky T, Sági Z. Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 136 cases. *Pathol Oncol Res* 2005;11:11-21.
  17. Kang GH, Srivastava A, Kim YE, et al. DOG1 and PKC- $\theta$  are useful in the diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2011;24:866-875.
  18. Ryu MH, Lee JL, Chang HM, et al. Patterns of progression in gastrointestinal stromal tumor treated with imatinib mesylate. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:17-24.
  19. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
  20. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39:1411-1419.
  21. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol.* 2002;10:81-89.
  22. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-1478.
  23. Hornick JL, Fletcher CD. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2007;38:679-687.
  24. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213-1220.
  25. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors: report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005;16:566-578.
  26. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-184.
  27. Iwahashi M, Takifuji K, Ojima T, et al. Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg* 2006;30:28-35.
  28. Kong SH, Yang HK. Surgical treatment of gastric gastrointestinal stromal tumor. *J Gastric Cancer* 2013;13:3-18.
  29. Choi SM, Kim MC, Jung GJ, et al. Laparoscopic wedge resection for gastric GIST: long-term follow-up results. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:444-447.
  30. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006;243:738-745.
  31. Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, et al. Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery* 2006;139:484-492.
  32. 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;231:51-58.
  33. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment

- with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325-2331.
34. Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Surg Oncol* 2008;98:27-33.
  35. Park SJ, Ryu M-H, Ryoo B-Y, Sohn BS, Kim K-H, Oh ST, et al. The role of surgical resection following imatinib treatment in patients with metastatic or recurrent GIST. *J Clin Oncol* 2013 Gastrointestinal Cancers Symposium Vol 31, No 4\_suppl (Abstr 62).[Cited at 2013 June 15] Available from: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/4\\_suppl/62?sid=37590461-2c95-47a8-826a-308e8d8c5ad6](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/4_suppl/62?sid=37590461-2c95-47a8-826a-308e8d8c5ad6).
  36. Hislop J, Mowatt G, Sharma P, et al. Systematic review of escalated imatinib doses compared with sunitinib or best supportive care, for the treatment of people with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumours whose disease has progressed on the standard imatinib dose. *J Gastrointest Cancer* 2012;43:168-176.
  37. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-1104.
  38. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1265-1272.
  39. Bümbling P, Andersson J, Meis-Kindblom JM, et al. Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. *Br J Cancer* 2003;89:460-464.
  40. Loughrey MB, Mitchell C, Mann GB, Michael M, Waring PM. Gastrointestinal stromal tumour treated with neoadjuvant imatinib. *J Clin Pathol* 2005;58:779-781.
  41. Oh JS, Lee JL, Kim MJ, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors of the stomach: report of three cases. *Cancer Res Treat* 2006;38:178-183.
  42. Liegl B, Hornick JL, Lazar AJ. Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:49-68.
  43. An HJ, Ryu M-H, Ryoo B-Y, Sohn BS, Kim K-H, Oh ST, et al. The role of surgical cytoreduction before imatinib therapy in patients with advanced GIST. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 10093) [Cited at 2013 June 15] Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/98129-114>.
  44. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002;33:466-477.
  45. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127-1134.
  46. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:1093-1103.
  47. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: soft tissue sarcoma: version 3 [Internet]. Washington: National Comprehensive Cancer Network, c2012 [cited 2013 Jun 15]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf).
  48. Kim TW, Ryu MH, Lee H, et al. Kinase mutations and efficacy of imatinib in Korean patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist* 2009;14:540-547.
  49. Du CY, Shi YQ, Zhou Y, Fu H, Zhao G. The analysis of status and clinical implication of KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Surg Oncol* 2008;98:175-178.
  50. Yeh CN, Chen TW, Lee HL, et al. Kinase mutations and imatinib mesylate response for 64 Taiwanese with advanced GIST: preliminary experience from Chang Gung Memorial Hospital. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1123-1128.
  51. Kang HJ, Ryu MH, Kim KM, et al. Imatinib efficacy by tumor genotype in Korean patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the Korean GIST Study Group (KGSG) Study. *Acta Oncol* 2012;51:528-536.
  52. Imatinib dose escalation to 800 mg/day in Korean patients with metastatic or unresectable GIST harboring KIT exon 9 mutation (NCT01541709). [Cited at 2013 June 15] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01541709?term=NCT01541709&rank=1>.
  53. Patrikidou A, Chabaud S, Ray-Coquard I, et al. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Ann Oncol* 2013;24:1087-1093.
  54. Antoch G, Kanja J, Bauer S, et al. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 2004;45:357-365.
  55. Jager PL, Gietema JA, van der Graaf WT. Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: best monitored with FDG PET. *Nucl Med Commun* 2004;25:433-438.
  56. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, et al. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer* 2003;39:2012-2020.
  57. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, et al. CT

- evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1619-1628.
58. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753-1759.
59. Linton KM, Taylor MB, Radford JA. Response evaluation in gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: misdiagnosis of disease progression on CT due to cystic change in liver metastases. *Br J Radiol* 2006;79:e40-44.
60. Desai J, Shankar S, Heinrich MC, et al. Clonal evolution of resistance to imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13(18 Pt 1):5398-5405.
61. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer* 2005;117:316-325.
62. Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005;41:1751-1757.
63. Park I, Ryu MH, Sym SJ, et al. Dose escalation of imatinib after failure of standard dose in Korean patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:105-110.
64. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329-1338.
65. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381:295-302.
66. Kang Y-K, Ryu M-H, Ryoo B-Y, Kim HJ, Lee JJ, Yoo C, et al. Randomized phase III trial of imatinib (IM) rechallenge versus placebo (PL) in patients (pts) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of at least both IM and sunitinib (SU): RIGHT study. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr LBA10502). [Cited at 2013 June 15] Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/116140-132>.