전이성 위장관 기질종양의 수술 후 완치

박은혜, 김진일, 정대영, 박수현

가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 소화기내과

Postoperative Cure for Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor

Eun Hyea Park, Jin Il Kim, Dae Yong Cheung, Soo-Heon Park

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is a mesenchymal tumor derived from Cajal cells originating from the myotonic plexus. The expression of tyrosine kinase (KIT) membrane receptors that are active on KIT is inhibited by the KIT inhibitor imatinib mesylate. GISTs are resistant to conventional chemotherapy, and radiation therapy is not significantly beneficial for GISTs. With the development of imatinib mesylate, approximately 81.6% of patients with advanced and metastatic GIST exhibit an effect above the stabilization response, thereby increasing the survival time. However, imatinib mesylate alone is unlikely to cure metastatic GISTs. Even with a partial or stable response, imatinib mesylate may be used for a longer time period. However, resection of grossly visible lesions should be considered for patients with a stable response during surgical treatment. In this study, we present a case of GIST with liver metastasis after imatinib mesylate treatment, which was followed up without recurrence after partial resection. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res** 2018;18:264-270)

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; Imatinib mesylate

서론

위장관기질종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST)은 근육층신경절기에서 기원하는 interstitial cell of Cajal로부터 생긴 중간엽종양으로¹ 세포의 표면에 티로신인산화효소(tyrosine kinase, KIT)에 활성을 보이는 KIT 막성 수용체를 표현함으로써 KIT inhibitor인 imatinib mesylate에 의해 성장이 억제된다.² 전이성 GIST는 기존의 고식적 항암치료에 저항성을 보이며^{3,4} Molinas 등⁴에 의하면 doxorubicin 항암치료에 약 5% 미만에서 반응한다고 알려져 있고, 방사선 치료에서도 큰 이득이 없음이 알려져 왔다.³ 이에 imatinib mesylate 개발 전 전이성 GIST의 예후는 나쁘며 생존 기간은 진단 후 약 20개월로 알려져 있고, 수술 후 국소 재발이 있는 환자에게는 예후가 더 나빠 생존기간이 약 9개월에서 12개월로 알려져 왔다.³ 하지만 imatinib mesylate의 개발에 따라 진행성 및 전이성 GIST 환자의 약 81.6%에서 안정반응 이상의 효과가 있고 이에 따라 생

존기간도 증가되고 있다.⁵ 그러나 imatinib mesylate의 사용으로 GIST의 완치는 어려워, imatinib mesylate에 부분반응 또는 안정반응을 보이는 병변은 수술적 치료를 통하여 완치를 기대할 수 있다.⁶ 본 증례는 간 전이가 있는 GIST를 imatinib mesylate를 사용하여 부분반응을 보인 병변에 외과적 절제술 시행 후에 현재까지 재발 없이 추적관찰 중인 케이스를 소개하려고 한다.

증례

68세 남성이 3개월 전부터 발생한 오심, 소화불량 및 3일 전부터 발생한 흑색변을 주소로 본원에 내원하였다. 환자는 당뇨 이외의 다른 병력은 없었으며, 45갑년의 흡연력과 소주 1병(주 3~4회)의 음주력이 있었다. 활력징후는 혈압 100/70 mmHg, 맥박수 105회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 37.1도였으며, 의식은 명료하였다. 신체검진에서 결막이 창백하였고, 복부진찰에서 경한 명치부위 통증을 호소하였다. 청진상 장음은 항진되었으며, 직장수지검사에서 흑색변이 관찰되었다. 말초혈액검사에서 백혈구 수 $83,200/\text{mm}^3$, 혈색소 8.8 g/dL, 혈소판 수 $473,000/\text{mm}^3$, 프로트롬빈시간 11.9초(international normalized ratio, 1.09)였다. 생화학검사에서 혈액요소질소 32.1 mg/dL,

Received: May 3, 2018 Revised: June 5, 2018 Accepted: June 8, 2018

Corresponding author: Jin Il Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 1063-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07345, Korea

Tel: +82-2-3779-1519, Fax: +82-2-3779-1331, E-mail: jikim@catholic.ac.kr

Copyright © 2018 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

크레아티닌 0.89 mg/dL, 알부민 3.76 g/dL, aspartate amino-transferase 20 IU/L, alanine aminotransferase 11 IU/L, 총 빌리루빈 0.28 mg/dL, 포도당 180 mg/dL였다.

상부위장관 출혈을 감별하기 위해 시행한 상부위장관 내시경에서 분문부에 직경 7.0 cm 크기의 중심부 궤양을 동반한 돌출된 형태의 종괴(Fig. 1A)가 관찰되었다. 종양의 전이를 확인하기 위해 시행한 복부 전산화 단층촬영에서, 간 5,6번 분절에 걸쳐 6.4 cm 가량의 저음영의 종괴가 발견되었고, positron emission tomography-computed tomography에서도 위의 분문부에 걸쳐 있는 주 종양 및 우측 간으로 높은 fluorodeoxyglucose 섭취를 보이는 병변이 관찰되었다(Fig. 1B, C). 내시경을 통해 위 분문부의 병변에 대하여 조직 검사를 시행했으며

hematoxylin and eosin 염색에서 방추상 세포의 증식이 확인되었고, 면역 세포 염색을 통하여 CD117(C-Kit) 및 CD34에 양성 소견을 보이는 GIST로 진단하였다(Fig. 2). 이후 imatinib mesylate 400 mg 투여를 시작하였다.

Imatinib mesylate 복용 4개월, 9개월 뒤 상부위장관 내시경 및 복부 전산화 단층촬영을 시행했으며, 위의 분문부 종괴 및 간 전이의 크기의 감소 소견이 관찰되었다(Fig. 3).

이후 별다른 증상이 없었던 환자는 개인적인 사정으로 약 8개월간 약 복용을 하지 않았고, 병원에 내원하지 않았다. 8개월 뒤 어지러움증이 있어서 본원에 내원하였고 혈색소 10.0 g/dL의 빈혈소견이 보였으며, 시행한 상부위장관 내시경 검사에서 중심부 궤양을 동반한 직경 약 8 cm 정도의 증가된 GIST 소견

Fig. 1. (A) Upper gastrointestinal endoscopy shows a 7.0-cm-sized submucosal tumor with mucosal ulceration. (B) Abdominal computed tomography shows 7.4- and 6.4-cm-sized masses in the stomach and liver, respectively. (C) Fluorodeoxyglucose uptake is observed in positron emission tomography.

Fig. 2. (A) Histopathology results of the biopsy lesion. The tumor is confirmed to be gastrointestinal stromal tumor based on the spindle fiber arrangement of the lesion (H&E; left: $\times 100$, right: $\times 400$). (B) Tumor neoplastic cells are stained positive for KIT (CD117, left) and CD34 ($\times 400$, right).

및 복부 전산화 단층촬영에서 약 12.3 cm의 전이성 GIST가 증가된 소견이 관찰되었다(Fig. 4).

환자는 다시 동일 용량의 imatinib mesylate 400 mg 투여를 시작하였고 5개월, 11개월 뒤 내시경 및 복부 전산화 단층촬영을 시행했다(Fig. 5). 투여를 중단한 기왕력이 있어, imatinib mesylate의 효과가 떨어질 것으로 생각되었으나, 추적관찰 중 지속적으로 크기의 감소 소견이 관찰되었다. 이에 완치를 위하여 imatinib mesylate 재 투여 12개월 뒤 우측 간 절제술 및 위 췌기 절제술을 시행하였다. 수술은 완전 절제를 시행했으며, 위 췌기 절제술을 시행한 병리 검체의 크기는 $5.0 \times 5.0 \times 4.8$ cm로 유사분열 수가 10개/50 high power field였고, 점막, 임파선, 신경, 혈관의 침범은 관찰되지 않았다. 또한 우측 간 절제술을 시행한 검체의 크기는 $9.5 \times 9.4 \times 7.0$ cm로 90% 이상 조직의 괴사를 동반하고 있었으며 절단면의

침범 소견은 관찰되지 않았다. Modified NIH criteria에 의해 high risk로 평가되었다(Fig. 6). 이후 환자는 수술 후 보조치료로 imatinib mesylate 400 mg을 복용중이며 수술 후 약 6개월 뒤 시행한 내시경 및 복부 전산화 단층촬영에서 재발소견을 보이지 않았으며(Fig. 7), 이후 현재까지 추적관찰 중이다.

고 찰

GIST는 드문 종양이며 세계적으로 발생률이 연간 인구 100만 명당 10~20명에게 발생하며, 전체 GIST의 약 20~30%가 임상적으로 악성의 경과를 보이는 것으로 알려져 있다.⁷ 발생률은 남자에서 조금 더 많이 발생하며, 위장관 어디서나 생길 수 있지만 GIST의 60%는 위에서, 약 30%는 소장, 약 5%는 대장에서 발생하여 위가 소장에 비해 약 2배 높은 빈도를 보인

Fig. 3. Upper gastrointestinal endoscopy images (A) and computed tomography scans (B) 4 and 9 months after the use of imatinib mesylate show a decrease in the size of gastrointestinal stromal tumor.

Fig. 4. Eight months after discontinuing imatinib mesylate treatment, upper gastrointestinal endoscopy images (A) and computed tomography scans (B) show an increased size of gastrointestinal stromal tumor.

Fig. 5. Upper gastrointestinal endoscopy images (A) and computed tomography scans (B) show a sustained reduction in the size of gastrointestinal stromal tumor at 5 and 11 months after re-treatment with imatinib mesylate.

다.^{3,7,8} GIST는 KIT 유전자의 돌연변이로 인하여, 지속적으로 활성화된 KIT 수용체 티로신인산화효소에 의해 자극되어 증식하고 분화한다.^{2,9} 또한 KIT뿐만 아니라 platelet-derived growth factor receptor A 유전자 돌연변이 역시 종양을 일으키는 원인으로 밝혀졌다.¹⁰

GIST의 치료는 2 cm 미만의 크기는 전이 가능성이 낮기 때문에 정기적으로(6~12개월) 경과관찰 할 수도 있으나, 2 cm 이상이거나 증가하고 있는 종양은 수술적 치료를 적극 고려해야 한다.¹¹ 앞서 말했듯이 크기에 따른 치료 방법의 차이는 있으나, 국소 종양인 경우 수술적 치료가 우선이며 다른 장기로의 전이가 있는 경우나 원발암의 진행으로 수술적 절제가 불가능한 경우에는 선택적 KIT inhibitor인 imatinib methylete가 치료의 1차 요법이다. 고식적인 항암치료나 방사선 치료에 큰 효

과가 없었던 GIST는^{3,4} imatinib mesylate의 개발로 인하여 치료 효과가 증가됨에 따라서 median progression-free survival (57개월)이 증가하였고,¹² 기존의 항암치료에 비하여 부작용도 경미하기 때문에 일차약제로 확립되었다. Imatinib mesylate의 부작용은 부종(74.1%), 구역(52.4%), 설사(44.9%), 근육통(34.7%), 피로감(34.7%), 피부염(31.5%), 발진(30.6%), 두통(25.9%), 복부통증(25.9%)으로 나타났으나 대부분의 부작용은 경미하였고, 생명에 영향을 줄 만한 중증의 부작용의 보고는 드물었다.⁵ 본 증례의 환자에서도 imatinib mesylate 복용 중에 환자는 전신 위약감 외에는 다른 부작용을 호소하지 않았다.

Imatinib mesylate 치료는 고식적인 항암치료보다 치료의 효과가 매우 커진 것은 사실이나,^{3,5} imatinib mesylate만으로 전이성 GIST를 완치시킬 가능성은 희박하며 부분반응이나 안

Fig. 6. Postoperative gastric (A) and hepatic (B) pathologic specimens.

Fig. 7. No evidence of tumor recurrence is observed on endoscopy image (A) and computed tomography scan (B) 6 months after surgery.

정반응을 보이는 경우에도 imatinib mesylate 사용기간이 늘어남에 따라 약제 내성 클론이 점차 증가하기 때문에, 치료 후 약 6~12개월 후 어느 정도 부분 및 안정반응을 보이는 환자에게서 수술적 치료를 통하여 육안으로 보이는 병변을 제거하는 것을 고려해야 한다.⁶ Andtbacka 등¹³에 의하면 46명의 전이성 또는 국소 진행성이나 재발된 GIST 환자에서 수술 전 평균

12.9개월 동안 imatinib mesylate을 사용 후 수술로 완전 절제가 가능했던 경우가 24명(52%)이었고, 이 중 국소 진행성 GIST 환자 11명은 모두 완전 절제가 되었다는 보고가 있었다. 또한 15명의 국소 진행성 GIST 환자에서 평균 9개월 imatinib mesylate 사용 후 모든 환자가 완전 절제가 가능한 증례를 발표하기도 하였다.¹⁴ 한 논문에 의하면 전이성 또는 재발성 GIST

환자에게 imatinib mesylate를 6개월 이상 사용 후 안정반응 이상의 효과가 있는 134명의 환자를 대상으로 이후 치료로 수술을 시행한 군과, 수술을 시행하지 않고 imatinib mesylate만 사용한 군으로 나누어 58.9개월을 관찰한 결과 progression-free survival과 overall survival rate는 수술을 진행한 군에서 통계적으로 유의하게 길었다.¹⁵ 수술 전 imatinib mesylate의 적절한 사용 기간에 대해서 아직 확립된 바는 없지만, 수술은 내성 출현을 예방하기 위해 6~12개월 이내에 시행하는 것을 권고하고 있다. 본 증례는 처음 GIST를 진단받고 imatinib mesylate 사용 후 부분반응을 유지하였으나, 개인적인 사정으로 약 8개월 약물 복용을 중단하였고 종양이 진행된 상태로 다시 내원하였다. 이에 imatinib mesylate 내성으로 생각하지 않고 동일 용량의 약물 복용을 시작하였으며, 이미 imatinib mesylate 사용력이 있어 약물의 반응에 효과가 떨어질 것으로 판단하였으나, 안정반응 이상으로 반응을 보여 수술적 치료를 할 수 있게 되었다.

결론적으로, 전이성 또는 진행성 GIST에서 imatinib mesylate에 반응이 있는 환자에게 수술적 치료를 더함으로써 완치를 기대해 볼 수 있는 만큼, 적극적인 치료가 필요함을 이번 증례를 통하여 보고하는 바이다.

ORCID

Jin Il Kim <https://orcid.org/0000-0001-8833-2138>
 Dae Yong Cheung <https://orcid.org/0000-0003-4150-3555>
 Soo-Heon Park <https://orcid.org/0000-0003-3056-8740>

REFERENCES

- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213-1220.
- Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001;61:8118-8121.
- 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.
- Molinas Mandel N, Selcukbiricik F, Kanitez M, et al. Clinical and pathological characteristics and their effect on survival in elderly patients with gastrointestinal stromal tumors. *J BUON* 2016;21:360-365.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-480.
- 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.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52-68.
- Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001;20:5054-5058.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708-710.
- 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.
- Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26:620-625.
- Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007;14:14-24.
- Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009;35:739-745.
- Park SJ, Ryu MH, Ryoo BY, et al. The role of surgical resection following imatinib treatment in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors: results of propensity score analyses. *Ann Surg Oncol* 2014;21:4211-4217.