

위장관기질종양에서 DOG1 발현의 진단적 유용성

김준모 · 김애리 · 최준혁 · 배영경

영남대학교 의과대학 병리학교실

Usefulness of DOG1 Expression in the Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors

Jun Mo Kim · Aeri Kim · Joon Hyuk Choi · Young Kyung Bae

Department of Pathology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

접 수 : 2009년 7월 8일
게재승인 : 2009년 10월 28일

책임저자 : 배 영 경
우 705-717 대구광역시 남구 대명 5동 317-1
영남대학교 의과대학 병리학교실
전화: 053-620-3336
Fax: 053-622-8432
E-mail: ykbae@ynu.ac.kr

Background : Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors in the gastrointestinal tract. Expression of KIT protein (CD117) is an important diagnostic criterion of GIST. However, about 5% of GISTs are CD117 negative. Discovered on GIST 1 (DOG1) was introduced recently as a promising marker for GIST. We tested this new antibody in 105 GISTs tissue specimens, including 6 cases of metastatic GISTs, to determine the usefulness of DOG1 expression in the diagnosis of GISTs. **Methods :** We performed immunohistochemical (IHC) staining for DOG1 and CD117 on tissue microarrays that included 70 gastric GISTs, 29 small intestinal GISTs, 6 metastatic GISTs, 14 gastric leiomyomas and 16 gastric schwannomas. **Results :** DOG1 was positive in 98.1% (103/105) of GISTs and CD117 was positive in 97.1% (102/105) of GISTs. Only 1 case was negative for both markers. Two (66.7%) out of 3 GISTs tested CD117 negative were tested DOG1 positive. All leiomyomas and schwannomas were negative for both DOG1 and CD117. **Conclusions :** DOG1 was highly expressed in GIST including CD117 negative cases. Adding DOG1 testing to the IHC panel for diagnosing GIST will help to identify GIST patients who are CD117 negative but may otherwise benefit from targeted therapy.

Key Words : Gastrointestinal stromal tumors; DOG1; CD117; Immunohistochemistry

위장관기질종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST)은 위장관에서 발생하는 가장 흔한 중간엽종양으로 KIT 또는 platelet derived growth factor receptor A (PDGFRA) 유전자의 활성화 돌연변이에 의해 interstitial cell of Cajal (ICC) 전구세포로부터 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁻³ 이 GIST 진단을 위해서는 특징적인 병리조직학적 소견과 KIT 단백질(CD117)의 발현이 매우 중요한데, 약 5%의 GIST가 CD117 면역조직화학염색에 음성으로 나타난다.⁴⁻⁶ CD117 음성인 GISTs는 대개 PDGFRA 유전자 돌연변이와 관련 있지만 KIT 돌연변이가 있는 환자의 소수에서도 CD117 발현이 소실될 수 있다.⁶⁻⁹

GIST의 대표적인 표적 치료 약물인 tyrosine kinase inhibitor인 imatinib mesylate (Gleevec, Novartis, Basel, Switzerland)가 KIT와 PDGFRA의 kinase 활성을 억제함으로써 GIST 환자의 생존율을 높이고 생활의 질을 향상시켰다는 연구 결과¹⁰⁻¹²는 병리 의사들에게 정확한 GIST 진단의 중요성을 확인시켜 주었다. 따라서 CD117 음성인 GISTs 진단을 위해 몇몇 면역 표지자들이 시도되었는데, 그 중 protein kinase C theta

(PKCθ)가 도움이 된다는 연구 결과들이 보고되었다.^{6,13-16} 또한 최근에는 discovered on GIST 1 (DOG1)이 CD117보다 GIST 진단에 민감도와 특이도가 높다는 보고들도 발표되고 있다.¹⁷⁻²⁰

DOG1은 cDNA microarray를 이용한 유전자 발현 연구에서 KIT와 함께 대부분의 GISTs에서 mRNA 발현이 증가되어 있는 유전자 중 하나로 알려져 있는데, 최근 DOG1 유전자 산물이 칼슘의존성 염소이온 통로 단백질(calcium-regulated chloride channel protein, anoctamin 1)임이 밝혀졌다.²⁰ GIST에서 DOG1 돌연변이는 관찰되지 않았지만,^{17,21} 면역조직화학염색을 통한 DOG1 발현을 대부분의 GIST에서 관찰할 수 있다. 그런데 이는 KIT 또는 PDGFRA 유전자 돌연변이와 CD117의 발현과는 무관하다는 보고들이 있어,^{18,19} DOG1이 GIST 진단에 유용한 표지자가 될 수 있음을 시사하고 있다. 그러나 한국인에서 발생한 GIST를 대상으로 DOG1 발현을 관찰한 연구는 현재까지 없는 실정이다.

이에 저자들은 GIST를 대상으로 DOG1의 발현 유무를 관찰하여, 한국인에게 발생한 GIST에서 DOG1의 발현빈도를 알아

보고, 발생 장소와 생물학적 위험도에 따라 발현의 차이가 있는지를 조사함은 물론 CD117 발현과의 관련성도 알아봄으로써 DOG1이 GIST 진단에 유용성이 있는지를 밝히고자 하였다.

재료 및 방법

연구대상

1995년부터 2008년 사이에 영남대학교 의과대학 부속병원에 수술을 받고 GIST로 진단된 110예 환자 조직을 대상으로 하였으며, 위 기간 동안 다른 질환으로 수술하면서 우연히 발견된 크기가 1 cm 미만인 증례는 연구대상에서 제외하였다. 1995-2006년 기간 동안의 88예는 이전 연구²²에 포함된 증례로 당시 시행한 CD117, CD34, smooth muscle actin (SMA), desmin, S100 protein에 대한 면역조직화학염색 결과를 참조하였고, 2007년 이후 증례에 대해서는 병리보고서에 기재된 진단 당시의 염색 결과를 확인하였다. 또한 GIST 진단은 조직학적

소견과 CD117 면역조직화학염색을 이용하여 진단하였는데, CD117 음성인 경우는 SMA, desmin, S100 protein에 음성인 경우만 GIST로 하였다. 종양의 위험도 분류(risk stratification)는 미국국립보건원(National Institute of Health) GIST workshop에서 정한 기준²³에 따랐다.

환자의 조직은 10% 중성 포르말린에 고정된 후 파라핀에 포매된 조직이며, 통상적인 병리조직검사가 끝난 뒤 병리과에 보관되어 있던 검체를 이용하였다. 이때 각 환자당 대표 파라핀 블록 1개를 선정, 조직배열블록(tissue microarray, TMA)을 제작하였으며, 각 증례 당 직경 2 mm의 조직 2개를 피부 생검용 바늘을 이용하여 파냈다. 그런 후 새 파라핀 블록(Quick-ray 2mm disposable base, Bioland, Seoul, Korea)에 심고 110예 환자의 조직으로 총 4개의 TMA 블록을 제작하였다. 대조군으로는 위에서 발생한 14예의 평활근종과 16예의 신경초종 증례를 선정, GIST와 동일한 방법으로 TMA 블록 1개를 제작하였고, 연부 조직에서 발생한 고립섬유종양(solitary fibrous tumor) 10예, 데스모이드 섬유종증(desmoids fibromatosis) 10예, 염증성 근섬유모세포 종양(inflammatory myofibroblastic tumor)

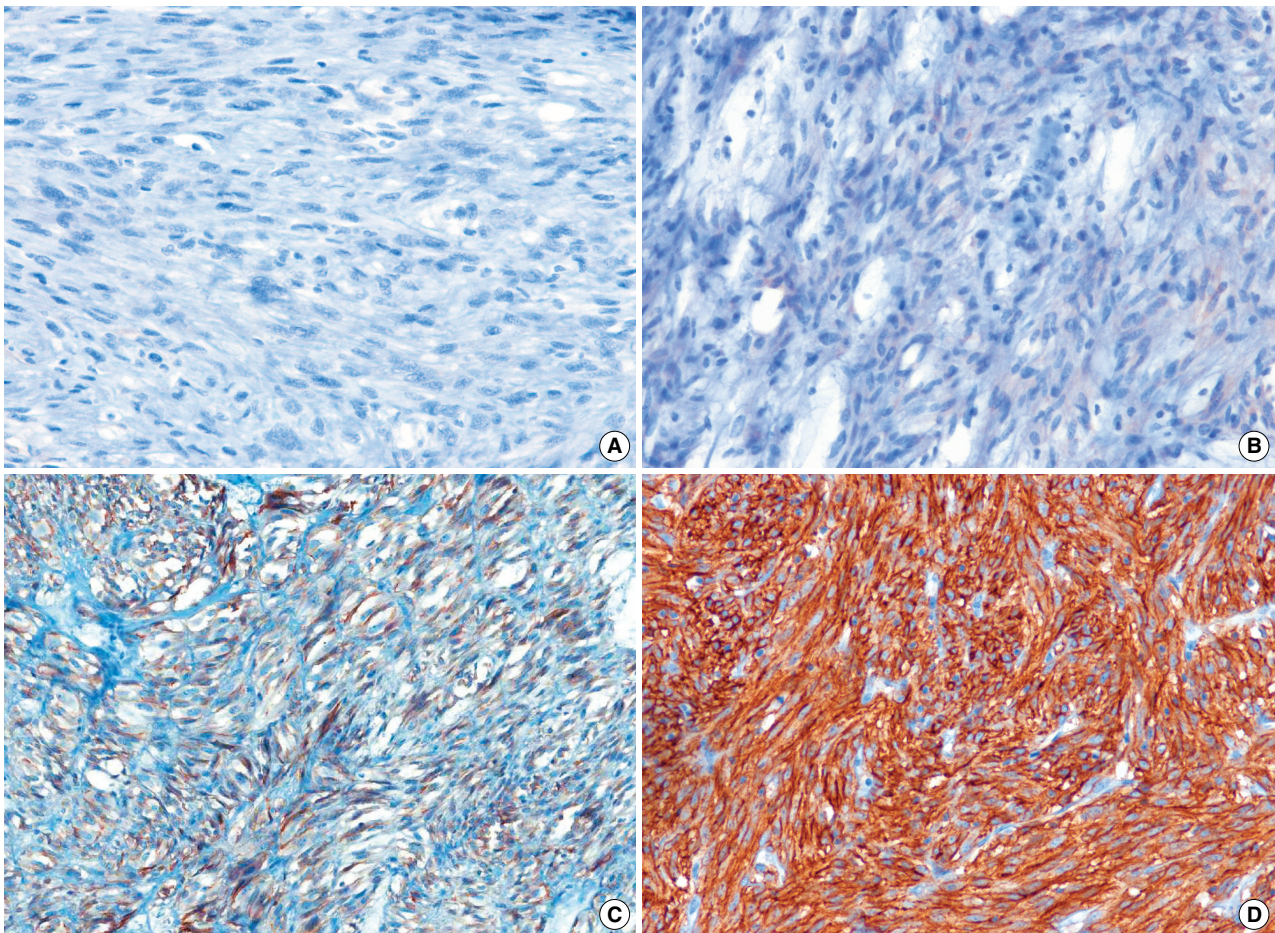


Fig. 1. Results of immunohistochemical staining for discovered on GIST 1 (DOG1) in gastrointestinal stromal tumors. The result is scored as 0 (A), 1 (B), 2 (C) and 3 (D). Two and 3 are regarded as positive staining.

3예를 DOG1 염색을 위한 대조군에 포함시켰다. 마지막으로 각 블록에서 4 μ m 두께의 연속 절편 3장을 얻어 hematoxylin and eosin, CD117, DOG1 염색을 시행하였다.

면역조직화학염색

CD117 (1:250, polyclonal A4502, Dako, Carpinteria, CA, USA)과 DOG1 (1:50, K9, Novocastra, Newcastle, UK)에 대한 염색은 자동화 면역 염색기(Benchmark® XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA)로 시행하였으며, UltraView™ Universal DAB Detection Kit (Ventana Medical Systems)를 이용하였다. 이때 항원 발현 증가를 위한 전처리는 cell conditioning 1 용액(Ventana Medical Systems)을 사용하여 CD117은 30분, DOG1은 1시간 동안 자동화면역염색기(98-100°C)에서 시행하였으며, 일차 항체와는 42°C에서 CD117은 24분, DOG1은 1시간 동안 반응시켰다. 그리고 결과 판독은 Espinosa 등¹⁸과 같은 기준을 적용하였는데, 종양세포에서 전혀 염색이 안된 경우는 0, 종양세포 일부에서 불명확하게 염색된 경우는 1, 종양세포 일부 또는 전체에서 중등도의 강도로 세포질과 세포막에 염색된 경우는 2, 종양세포 일부 또는 전체에서 강하게 세포막을 따라 염색된 경우는 3으로 판독하였다(Fig. 1). 또한 최종적으로 0과 1은 음성으로, 2와 3은 양성으로 간주하였다.

결 과

연구대상 증례의 임상병리학적 소견

연구 결과 110예 중 TMA 블록에 종양 조직이 포함되지 않았거나, 염색 도중 조직 절편이 소실된 5예를 제외한 105예로부터 결과를 얻을 수 있었다. 이때 환자의 나이는 22세부터 79세까지로 평균 59세였으며, 남녀의 비율은 여자가 48예(45.7%) 남자가 57예(54.3%)였다.

전체 105예 중 70예(66.7%)는 위에서 발생하였고, 29예(27.6%)는 소장에서 발생하였으며, 6예(5.7%)는 재발한 GISTs로서 1예는 간에 전이된 GIST였고, 나머지 5예는 복강 내에 재발한 GISTs였다. 이를 원발성 GIST의 위험도 분류에 따라 살펴보면 15예(14.3%)가 very low risk에 속하였고, 38예(36.2%)가 low risk, 18예(17.1%)가 intermediate risk 그리고 28예(26.7%)가 high risk에 속하였다. 또 105예 가운데 99예(94.3%)는 방추형 세포형(spindle cell type)이었고, 6예(5.7%)는 상피모양 세포형(epithelioid cell type) GISTs였다.

CD117 면역조직화학염색 결과

위와 소장의 정상조직에서 CD117 염색은 장벽에 침윤한 비

만세포(mast cell)와 근육층신경절기(myenteric plexus) 변연부의 ICC 세포에 양성이었다. GISTs 105예 중 1예(1%)가 0, 2예(1.9%)가 1, 10예(9.5%)가 2, 92예(87.6%)가 3으로 CD-117의 양성률은 97.1% (102/105)였다. 한편 CD117이 음성이었던 3예의 조직학적 형태는 방추형 세포형이 1예, 상피모양 세포형이 2예였는데, 이 중 방추형 세포형 1예가 DOG1 염색에 음성이었으나, 상피모양 세포형 2예는 양성이었다. 성별, 종양의 발생 부위, 생물학적 위험도 및 조직학적 유형에 따른 CD117 결과는 Table 1에 요약하였다. 또한 대조군으로 사용한 위에서 발생한 평활근종과 신경초종은 모든 증례에서 종양세포가 음성을 보였다.

DOG1 면역조직화학염색 결과

위와 소장의 정상조직에서 DOG1의 염색은 ICC 세포에는 양성이었지만, 비만세포에서는 음성의 소견을 보였다. 또한 CD-117 염색과 달리 위 점막 상피세포가 DOG1에 세포막을 따라 약하게 염색되었다. 대조군으로 사용한 위에서 발생한 평활근종, 신경초종과 연부조직에서 발생한 고립섬유종양, 테스모이드 섬유종증, 염증성 근섬유모세포 종양 등은 모든 증례에서 음성을 나타내었다. 한편 GISTs의 105예 중 1예(1%)가 0, 1예(1%)가 1, 16예(15.2%)가 2, 87예(82.9%)가 3으로 판독됨으로써, 결과적으로 DOG1의 양성률은 98.1%(103/105)로 CD117보다 약간 높음을 알 수 있었다. 또 DOG1에 음성이었던 2예는 모두 방추형 세포형으로 high risk군에 속하였으며(Table 1), 1예는 CD117에도 음성이었으나, 나머지 1예는 CD117에 양성이었다

Table 1. DOG1 and CD117 expression in GISTs according to sex, tumor location, risk and histologic type

Characteristics	DOG1 Positive/ Total (%)	CD117 Positive/ Total (%)	CD117 and/ or DOG1 Positive/Total (%)
Sex			
Female	47/48 (97.9)	47/48 (97.9)	48/48 (100)
Male	56/57 (98.2)	55/57 (96.5)	56/57 (98.2)
Location			
Stomach	69/70 (98.6)	69/70 (98.6)	70/70 (100)
Small intestine	28/29 (96.6)	28/29 (96.6)	28/29 (96.6)
Metastatic GIST	6/6 (100)	5/6 (83.3)	6/6 (100)
Total	103/105 (98.1)	102/105 (97.1)	104/105 (99)
Risk			
Very low	15/15 (100)	15/15 (100)	15/15 (100)
Low	38/38 (100)	37/38 (97.4)	38/38 (100)
Intermediate	18/18 (100)	18/18 (100)	18/18 (100)
High	26/28 (92.9)	27/28 (96.4)	27/28 (96.4)
Total	97/99 (98)	97/99 (98)	98/99 (99)
Histologic type			
Spindle	97/99 (98)	98/99 (99)	98/99 (99)
Epithelioid	6/6 (100)	4/6 (66.7)	6/6 (100)
Total	103/105 (98.1)	102/105 (97.1)	104/105 (99)

DOG1, discovered on GIST 1; GISTs, gastrointestinal stromal tumors.

Table 2. Comparison of staining results for CD117 and DOG1 in GISTs

CD117 expression	DOG1 expression				Total (%)
	Negative (0)	Equivocal (1)	Moderate (2)	Strong (3)	
Negative (0)	1	0	0	0	1 (1)
Equivocal (1)	0	0	1	1	2 (1.9)
Moderate (2)	0	0	7	3	10 (9.5)
Strong (3)	0	1	8	83	92 (87.6)
Total (%)	1 (1)	1 (1)	16 (15.2)	87 (82.9)	106 (100)

DOG1, discovered on GIST 1; GISTs, gastrointestinal stromal tumors.

(Table 2).

CD117과 DOG1 면역조직화학염색 결과 비교

105예의 GISTs 중 102예(97%)에서 CD117과 DOG1의 결과가 양성 또는 음성으로 일치하였다. 염색 강도를 살펴보면 CD117에 중등도로 염색되었던 10예 중 7예는 DOG1 염색에서 동일한 강도로 염색되었으나 3예는 강양성으로 나타났고, DOG1에서 중등도로 염색된 16예 중 1예는 CD117에서 음성, 7예는 동일했던 반면, 8예는 강양성을 나타내었다(Table 2). 특히 3예에서 두 염색 결과가 서로 달랐는데, CD117에 음성이었으나, DOG1에 양성인 2예를 살펴보면 1예는 위에서 발생한 GIST로 주로 상피모양 세포로 구성되어 있었고(Fig. 2A-C), 다른 1예는 복강 내에서 재발한 GIST로 원발 부위는 소장이었다. 원발 부위에서의 CD117은 강양성이었으나 재발한 병변에서는 CD117이 음성으로 나타났다. 나머지 1예의 경우는 CD117에서 양성이었으나, DOG1에서는 음성인 예로 위에서 발생한 방추형 세포로 구성된 GIST였다(Fig. 2D-F). 그리고 총 105예 중 1예가 CD117과 DOG1 염색 모두에서 음성을 보였는데(Fig. 3) 이는 소장에서 발생한 GIST로 방추형 세포로 구성되어 있었고, high risk군에 속하였으며 진단 당시 시행한 CD117, CD34, SMA, desmin, S100 protein 염색에서 모두 음성을 나타내었다.

고 찰

본 연구에서는 위와 소장에서 발생한 각각의 GISTs 98.6%와 96.6%에서 CD117 염색에 양성 소견을 보였는데, 이를 Kim 등²⁴이 국내에서 시행한 다 기관 공동연구 결과와 비교해 보았을 때 저자들의 연구에서 좀 더 높은 양성률을 보였다. Kim 등²⁴은 위에서 발생한 GISTs 470예 중 94.2%와 소장에서 발생한 GISTs 211예 중 94.6%가 CD117에 양성을 보였다고 하였다.

또한 Kang 등²⁵은 위에서 발생한 GISTs의 82.9% (29/35)와 소장에서 발생한 GISTs의 100% (16/16)가 CD117 염색에 양성을 나타냈다고 보고하였는데, 이는 소장의 GISTs에 비해 위에서 발생한 GISTs에서 양성률이 더 높았던 저자들의 결과와 다

소 차이가 있었다. 그러나 두 연구 모두 증례 수가 많지 않았으며 Kim 등²⁴의 연구 결과를 고려하였을 때 한국인에게서 발생한 GISTs의 CD117 양성률은 약 95% 정도일 것으로 여겨진다.

국내에서의 연구와 마찬가지로 CD117 음성 GISTs의 분포는 연구자들마다 차이가 있어 4-15% 정도로 보고되어 있으며, 대개 *PDGFRA* 유전자 돌연변이와 관련이 있다. 그러나 드물게 *KIT* 돌연변이가 있는 경우에도 CD117 염색에 음성으로 나타날 수 있으며, 두 유전자 모두에서 돌연변이가 관찰되지 않는 GISTs에서도 음성으로 나타날 수 있다.^{4,18} 또 CD117 음성 GISTs도 imatinib mesylate 치료에 반응을 나타낼 수 있기 때문에,¹⁸ CD117 음성 GISTs의 진단은 병리의사들에게 어려운 과제이다.

한편 DOG1이 CD117보다 GIST 진단에 민감도와 특이도가 높다는 최근의 몇몇 연구 결과는 DOG1이 CD117 음성 GISTs의 진단에 큰 도움이 될 것임을 시사하고 있다.¹⁷⁻¹⁹ Espinosa 등¹⁸은 DOG1 단클론 항체(DOG1.1, DOG1.3)를 사용하여 전체 GISTs의 87%가 DOG1에서 양성임을 보고하였고, *KIT* 돌연변이가 있는 GISTs의 92%와 *PDGFRA* 돌연변이가 있는 GISTs의 79%에서 DOG1이 양성을 나타내어 각 군의 81%와 9%에서 양성을 보인 CD117에 비해 양성률이 월등하게 높다고 하였다. 또한 *KIT*과 *PDGFRA* 두 유전자 모두 정상인 GISTs에서도 DOG1의 양성률이 CD117보다 더 높다고 하였다(89% vs 83%). 또 Liegl 등¹⁹도 CD117 양성 GISTs는 모두 DOG1 (DOG1.1)에서 양성이었으며, CD117 음성 GISTs의 36%가 DOG1 양성이므로 DOG1 염색은 CD117 음성 GISTs의 진단에 유용하다고 하였다. 저자들의 연구에서도 DOG1은 CD117과 97%의 결과 일치율을 보였고 CD117 음성이었던 3예 중 2예가 DOG1에 양성으로 염색되어 CD117 음성 GISTs의 진단에 DOG1이 유용함을 시사하였다. 그러나 비록 1예였지만, CD117에는 양성이고 DOG1에 음성인 예가 있어서 DOG1은 GIST 진단을 위해 CD117 대신 사용하기보다는 CD117 음성인 예에서 GIST 진단의 확진을 위해 추가로 시행하는 것이 좋을 것으로 생각한다.

한편 CD117 음성 GISTs 진단에 PKC θ 나 *PDGFRA* 염색이 도움이 된다고 하여 저자들도 이들 면역염색을 시도하였으나, Liegl 등¹⁹이 언급한 것처럼 이들 염색은 CD117과 달리 배

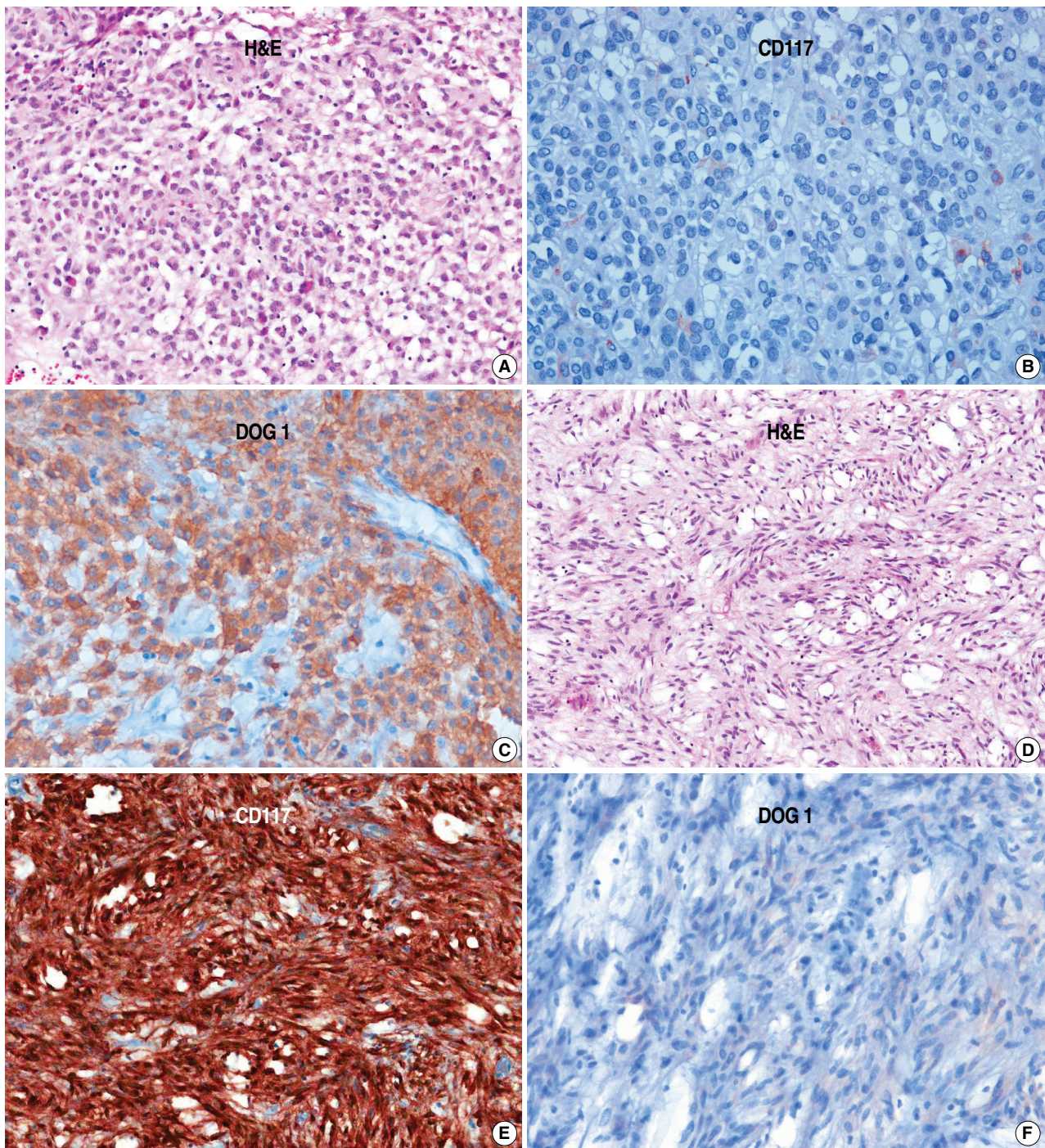


Fig. 2. Cases that exhibit discordant discovered on GIST 1 (DOG1) and CD117 staining results. A gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST) of epithelioid cell type (A) shows equivocal staining for CD117 (B) but is positive for DOG1 (C). Spindle cell type gastric GIST (D) is positive for CD117 (E) but negative for DOG1 (F). H&E, hematoxylin and eosin.

경 염색이 강하게 되어 중앙 세포에서 염색 정도를 평가하는 것이 쉽지 않았다. 따라서 본 연구에는 PKC θ 와 PDGFRA 염색 결과를 포함하지 않았다.

저자들은 Miettinen 등²⁰이 사용한 것과 동일한 DOG1 단클

론 항체(K9)를 이용하였는데, 염색 양상은 CD117과 동일하였으며 세포질과 세포막을 따라 분명히 염색되어 음성과 양성 구분 명확하였다. 연구 결과 DOG1의 양성률은 98.1% (103/105)로 나타나 Miettinen 등²⁰이 발표한 94.4%보다 높았으며,

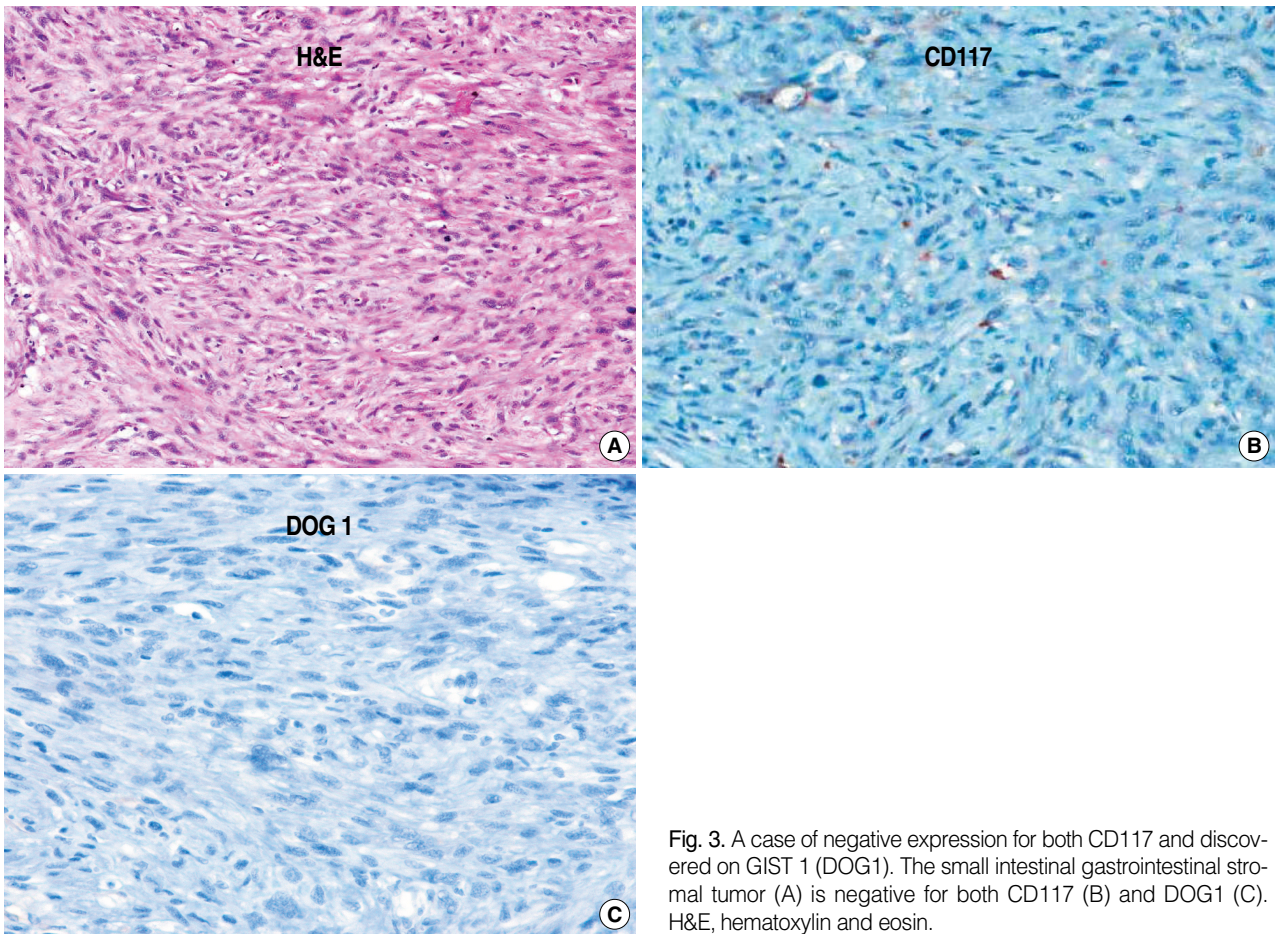


Fig. 3. A case of negative expression for both CD117 and discovered on GIST 1 (DOG1). The small intestinal gastrointestinal stromal tumor (A) is negative for both CD117 (B) and DOG1 (C). H&E, hematoxylin and eosin.

다클론 항체를 사용한 West 등¹⁷의 97.8%와 유사하였다. 또한 단클론 항체인 K9은 다른 단클론 항체인 DOG1.1에 비해 민감도가 높으며, 다클론 항체와 비교하였을 때 특이도가 높다는 장점이 있었다. 결과적으로 다클론 항체는 섬유육종, 유잉육종, 평활근육종의 일부에서 양성을 보였지만,¹⁷ 단클론 항체(K9, DOG1.1)를 사용한 연구^{18,20}에서는 모든 증례에서 음성을 보이거나 양성률이 현저히 감소하였다. 따라서 진단 영역에서 DOG1을 사용할 때는 K9 단클론 항체가 적합하다고 생각한다.

저자들의 연구에서 위에서 발생한 평활근종과 신경초종 그리고 위장관에서 발생할 빈도는 낮지만 GISTs와 형태학적으로 감별이 필요한 고립섬유종양, 데스모이드 섬유종증, 염증성 근섬유모세포 종양 모두에서 DOG1이 음성으로 나타나, DOG1은 CD117과 마찬가지로 GISTs 진단에 민감도와 특이도가 높음을 알 수 있었다. 그러나 Miettinen 등²⁰은 식도의 편평세포암종이나 장형 위암과 같은 상피성 종양에서도 DOG1이 양성으로 나올 수 있음을 보고하였는데, 침생검으로 얻은 제한된 검체에서 GIST와 감별이 어려운 상피성 종양의 경우 CD117과 상피성 면역조직화학 표지자들을 함께 사용한다면 DOG1 위양성을 감별할 수 있을 것으로 생각한다.

또한 위장관 이외의 복막이나 후복막에서 발생한 평활근종과

활막육종(synovial sarcoma) 일부에서 DOG1이 양성으로 나타날 수 있는데, 이는 GIST와 감별진단이 필요한 경우 SMA, desmin, estrogen receptor, progesterone receptor 등에 대한 면역조직화학염색을 시행하여 평활근종을 진단할 수 있고 활막육종은 CD117 염색에 음성인면서 상피세포 표지자에 국소적으로 양성인 점 등으로 GIST와 감별할 수 있을 것으로 생각한다.

한편 침생검과 같은 제한된 검체에서 CD117이 양성으로 나온 경우 DOG1도 양성이라면 CD117 위양성의 가능성을 배제할 수 있을 것으로 생각하며, 형태학적으로 GIST가 강력히 의심되나, CD117이 음성이고 DOG1이 양성인 결과를 얻었을 때 DOG1이 양성으로 나올 수 있는 몇몇 종양을 면역조직화학염색 등으로 확실하게 배제할 수 있다면 GIST로 진단해도 무방할 것으로 생각한다. Miettinen 등²⁰은 CD117이 음성인 GISTs의 약 반수에서 DOG1이 양성이고, DOG1이 음성인 GISTs의 약 반수가 CD117 양성이라고 하였지만, 본 연구에 포함된 증례가 다양하지 않고 증례 수도 많지 않아 두 표지자 중 하나만 양성인 경우 GIST 진단에 위양성 결과를 초래할 가능성을 정확히 알기는 어렵다.

CD117과 DOG1 염색에 모두 음성인면서 GIST의 특징적인 조직학적 소견을 보이지 않거나, CD34 음성인 경우는 GIST

확진을 위해 반드시 *KIT*와 *PDGFRA* 돌연변이 검사를 시행해야 한다. Liegl 등¹⁹은 CD117과 DOG1 둘 다 음성인 GISTs에서 *KIT*와 *PDGFRA* 유전자 돌연변이 검사를 시행한 결과, 12예 중 3예가 두 유전자 모두에서 돌연변이를 보이지 않았다고 하였다. 저자들의 연구에서도 1예가 CD117과 DOG1 염색에 모두 음성이었는데, 이는 진단 당시 CD34, SMA, desmin, S100 protein에서 음성이었고 방추형세포로 구성된 GIST의 조직학적 소견에 부합한다고 판단하여 GIST로 진단한 증례였다. 본 연구를 진행하면서 이 증례에 대해 추가로 유전자 검사를 시행하였는데, *KIT*와 *PDGFRA* 두 유전자 모두에서 돌연변이는 관찰되지 않았다.

DOG1은 염색체 11q13 부위의 *CCND1-EMS1* locus에 존재하는 것으로 밝혀졌으나, GIST에서 발현되는 기전은 알려져 있지 않다.²¹ Miwa 등²¹은 DOG1 면역 염색에 양성인 GISTs 4예를 대상으로 DOG1 유전자 26개 엑손 부위에 대한 DNA 염기서열분석을 시행하였으나 돌연변이는 찾을 수 없었다고 하였다. CD117이 *KIT* 유전자의 활성 돌연변이에 의해 대부분의 GIST에서 발현되는 것과 비교해 볼 때, DOG1의 발현이 GIST 발생과 어떤 관련이 있는지를 밝히는 것은 GIST 치료 방법에 중요한 단서를 제공할 수 있을 것으로 생각한다.

결론적으로 저자들은 DOG1은 GIST에서 높은 양성률(98.1%)을 보이고, CD117과 높은 결과 일치율(97%)을 보여 GIST 진단에 유용한 표지자가 될 것으로 생각하며, 특히 CD117 음성 GISTs의 66.7%에서 DOG1이 양성으로 나타나므로 CD117 음성 GISTs의 진단에 유용한 표지자가 될 것으로 생각한다. 이에 저자들은 병리과에서 GIST 진단을 위해 통상적으로 시행하는 면역조직화학염색 항목인 CD117, CD34, SMA, desmin, S100 protein에 DOG1을 추가로 시행할 것을 권장한다. 그러나 DOG1은 일부 상피성 종양과 연부 조직 종양에서 국소적으로 양성을 보일 수 있으므로 CD117이 음성인 경우 다양한 면역 표지자들을 함께 사용하여 위양성을 감별할 필요가 있다.

참고문헌

- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, *et al.* Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80.
- Rubin BP, Singer S, Tsao C, *et al.* KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 8118-21.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, *et al.* PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-10.
- Hornick JL, Fletcher CD. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2007; 38: 679-87.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466-78.
- 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: 889-94.
- Corless CL, Schroeder A, Griffith D, *et al.* PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5357-64.
- Hirota S, Ohashi A, Nishida T, *et al.* Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003; 125: 660-7.
- Pauls K, Merkelbach-Bruse S, Thal D, Büttner R, Wardelmann E. PDGFRalpha- and c-kit-mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 2005; 46: 166-75.
- van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, *et al.* Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-3.
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, *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.
- 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: 472-80.
- Duensing A, Joseph NE, Medeiros F, *et al.* Protein Kinase C theta (PKCtheta) expression and constitutive activation in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Cancer Res* 2004; 64: 5127-31.
- 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: 722-9.
- Blay P, Astudillo A, Buesa JM, *et al.* Protein kinase C theta is highly expressed in gastrointestinal stromal tumors but not in other mesenchymal neoplasias. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4089-95.
- Kim KM, Kang DW, Moon WS, *et al.* PKCtheta expression in gastrointestinal stromal tumor. *Mod Pathol* 2006; 19: 1480-6.
- West RB, Corless CL, Chen X, *et al.* The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004; 165: 107-13.
- Espinosa I, Lee CH, Kim MK, *et al.* A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 210-8.

19. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 437-46.
20. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1401-8.
21. Miwa S, Nakajima T, Murai Y, Takano Y, Sugiyama T. Mutation assay of the novel gene DOG1 in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Gastroenterol* 2008; 43: 531-7.
22. Seok SH, Kim JM, Bae JM, *et al.* Prognosis of gastrointestinal stromal tumors arising in the stomach and small intestine: a retrospective study of 126 cases from a single institution. *Korean J Pathol* 2008; 42: 335-43.
23. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, *et al.* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
24. Kim KM, Kang DW, Moon WS, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: it's incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 977-84.
25. Kang DW, Kim JH, Kim DH, Kim KH, Park MJ, Kang DY. c-kit mutation and immunohistochemical expression in gastrointestinal stromal tumors. *Korean J Pathol* 2003; 37: 246-54.