

흉선종의 수술적 치료 및 그 위험인자에 관한 임상적 고찰

임 청* · 성숙환* · 김주현*

=Abstract=

Clinical Analysis of Surgical Treatment and Risk Factors of Thymoma

Cheong Lim, M.D.* , Sookwhan Sung, M.D.* , Joo Hyun Kim, M.D.*

Though thymoma is considered benign in a histopathologic specimen, its unusual behavior makes it important for surgeons to manage this neoplasm as cancerous lesion. Hence we clinically analysed the surgical cases of thymoma in our hospital, and we suggest the risk factors for its prognosis.

From January 1987 to December 1994, we experienced 41 surgical cases of thymoma, excluding thymic carcinoma and cysts. There were 21 male and 20 female; age ranged from 16 to 64 years. Among them, myasthenia gravis was present in 22 patients(53.7%).

Surgical treatment consisted of complete resection in 31 patients, partial resection in 7 patients, and biopsy only in 3 patients. According to Masaoka's classification, there were 27 patients in stage I, 4 patients in stage II, and 10 patients in stage III. Histopathology was of epithelial type in 14 patients, lymphocytic type in 11, and mixed type in 19. Eleven patients had adjuvant radiotherapy, chemotherapy, or both and there was no surgical mortality.

Postoperative follow-up ranged from 1 to 88 months(mean 36 months) and three patients died and 5 patients suffered recurrences during the follow-up period. Postoperative risk factors were advanced Masaoka stage, invasiveness, and surgical method.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 29: 67-71)

Key words: 1. Thymoma
2. Mediastinal tumor

서 론

흉선종은 전종격동에서 가장 흔한 종양¹⁾으로 흉선의 상피세포에서 발생하며, 비록 조직학적 양성종양이지만 임상적으로는 수술적 절제후 10년이상 경과한 후에도 재발하는 등 특이한 악성의 경과를 밟는 경우가 있어 그 예후판정에 세포조직학적 분류보다는 종양의 침윤정도가

더 중요한 인자로 작용한다는 것이 알려져 있다²⁾. 최근 흉선종의 형태학 및 면역학의 발달로 인해 치료와 예후 판정에 관한 보고들이 많이 나오고 있으나 아직 침윤성 흉선종에 대한 치료방침은 논란의 여지가 있다. 국내에서도 이미 여러 센터에서 외과적 적출을 원칙으로 하고 방사선 치료 및 항암화학요법을 추가하여 좋은 결과를 얻었다는 보고들이 나와 있다³⁻⁷⁾. 본 병원에서는 2차례에 걸쳐 중증

* 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University College of Medicine

† 이 연구는 1996년도 서울대학교병원 지정진료연구비의 지원에 의한 결과임.

논문접수일 : 96년 4월 8일 심사통과일 : 96년 9월 25일

책임저자 : 임 청, 서울시 종로구 연건동 28번지, Tel. (02) 760-2348, Fax. (02) 764-3664

Table 1. Age & Sex Distribution

Age	Sex	Male	Female	Total
0~10				
11~20			1(1)	1(1)
21~30				
31~40		3(3)	6(5)	10(8)
41~50		10(4)	5(3)	14(7)
51~60		6(2)	7(3)	13(5)
over 60		2(0)	1(1)	3(1)
Tota		21(9)	20(13)	41(22)

근무력증과 흉선종에 관한 연구결과를 보고한 바 있으나^{8,9)} 흉선종 자체의 침습성과 그 예후에 관한 분석은 시도된 바 없었으며 이에 저자들은 본 병원에서 경험한 흉선종의 임상양상 및 슬후경과를 분석하여 앞으로의 예후 판정에 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

서울대학교병원 흉부외과에서는 1987년 1월부터 1994년 12월까지 8년동안 흉선암과 낭종 등을 제외한 41명의 흉선종을 수술치험 하였다. 이들의 진료기록을 토대로 연령 및 성별분포, 임상증상 및 조직병리소견을 조사하였고 수술의 결과 및 그 예후에 관하여 분석하였다. 현재까지의 추적조사는 외래방문 및 서신이나 전화문진을 토대로 시행하였으며 병리조직소견은 세포형에 따라 상피세포형, 임파구형, 혼합형으로 나누었고 임상병기 분류에는 Masaoka의 분류법을 적용하였다. 치료는 수술적 완전절제를 원칙으로 하여 흉선종, 흉선 및 주위 지방조직까지 완전히 적출하였고 수술후 병리조직 소견상 주위조직으로의 침윤이 의심되는 경우 방사선 요법과 항암화학요법을 추가하였다. 슬후 예후에 관련된 위험요인을 분석하고자 SAS Ver.6.04 프로그램을 이용하여 각각의 위험인자에 대하여 단변수 분석을 시도하였고 Kaplan-Meier의 통계방식을 이용한 생존율을 log rank법으로 비교 분석하였다.

결 과

1. 연령 및 성별분포

연령분포는 16세부터 64세까지로 평균 46세였으며 남녀비는 21:20으로 차이가 없었다(Table 1). 이중 중증 근

Table 2. Clinical Manifestations

Symptoms & Signs	Number (%)
Myasthenia gravis	22(53.7)
Non-MG	
Incidentally detected	14(34.1)
Chest pain	2(4.9)
Chest discomfort	2(4.9)
Cough/Sputum	1(2.4)

무력증은 22례에서 발생하였는데 남자 9례, 여자 13례였으며 흉선종의 전체적인 발생율은 41~50대에서 가장 많이 발생하는데 반해 중증 근무력증은 31~40대로 좀 더 젊은 연령층에 많이 발생하는 양상을 보였다.

2. 임상증상 및 진단

가장 많이 호소하는 증상은 중증근무력증으로 이로서 처음 진단된 환자는 22명(53.7%)이었다. 이는 안검하수, 복시, 연수증상 및 호흡증상과 사지근력의 약화 등의 증세로 발현되었고 근무력증 증상을 보이지 않은 환자 19명 중 대부분인 14명(34.1%)은 우연히 발견된 종괴를 주소로 내원하였으며 나머지는 흉통과 흉부불쾌감이 각 2례, 기침과 객담을 호소한 환자가 1례 있었다(Table 2). 임상증상, 이학적 소견 및 흉부 X선 촬영외에 전산화 단층촬영을 실시하여 종격동 종괴를 확인하였고 중증 근무력증이 동반된 경우에는 Tensilon검사 및 근전도 검사를 실시하였다. 확진은 외과적 절제를 통한 병리조직검사로 이루어졌다.

3. 치료방법

전례에서 흉선종의 수술적 완전절제를 원칙으로 하였고 그 결과 완전절제가 31례, 부분절제가 7례, 조직생검만을 시행한 경우가 3례 있었고 수술사망은 없었다. 비침윤형인 경우 27례 모두에서 완전절제가 가능하였고 침윤형 14례중 4례에서 완전절제를 시행하였고 7례에서는 부분절제만을 시행하였으며 조직생검만 시행한 경우도 3례 있었다. 슬후 합병증은 2례로 4.9%였고 이는 호흡부전 1례, 지속적 공기누출이 1례였다. 슬후 치료로는 비침윤형의 경우 중증근무력증에 대한 신경과적 약물치료 외에는 더이상의 치료는 하지 않았고 침윤형의 경우 추가치료로써 방사선치료 9례, 방사선 및 화학요법 2례를 시행하였다. 방사선 치료는 5~6주에 걸쳐 4,500~6,200 rads를 조사하였다. 항암화학요법은 Cisplatin을 주로하는 CAP (Cyclophosphamide + Adriamycin + Cisplatin) regimen

Table 3. Cell Type and Invasiveness

Invasiveness Cell Type	Invasive	Non-invasive	Total
Epithelial	6(3)	8(5)	14(8)
Lymphocytic	3(1)	5(1)	8(2)
Mixed	5(3)	14(9)	19(12)
Total	14(7)	27(15)	41(22)

() : Myasthenia Gravis

을 사용하였다.

4. 병리조직학적 분류 및 임상적 분류

세포조직학적 분류로는 상피세포형이 14례(34.1%), 임파구형이 8례(19.5%), 혼합형이 19례(46.3%)였다. 중증근무력증과 세포형과의 관련성은 없었다(Table 3). 수술소견 및 병리조직검사상 Masaoka분류로는 I기가 27례, II기가 4례, III기가 10례였고 IV기는 없었다.

5. 추적검사

술후 생존자에 대한 추적검사는 1개월에서 88개월까지 평균 36개월이었고 추적기간중 3명이 사망하여 7.3%의 사망율을 보였다. 사망원인으로는 중증근무력증의 합병증이 2례로 myasthenic crisis, aspiration pneumonia로 인한 호흡부전이 각각 1례였다. 원인미상도 1례 있었다. 흉선종의 재발은 5례에서 있었으며 이중 2명은 사망하고 2명은 재수술을 받았으며 1명은 추적탈락되었다. 재발하거나 사망한 환자 6명중 1명을 제외하고는 모두 침윤성 흉선종이었고 조직학적으로는 혼합형이 4례, 상피형과 임파구형이 각 1례씩이었다. 절제범위와 재발의 상관관계를 보면 완전절제를 받은 총 31례의 환자중 2명이 재발하여 6.5%의 재발율을 보였으며 재발환자 5명중에서는 완전절제를 받은 사람이 3명, 부분절제를 받은 사람이 1명, 조직생검만을 시행받았던 사람이 2명이었다.

6. 술후 예후에 관한 위험인자의 분석

조직침윤유무와 사망율과의 관계에서 의미있는 차이를 보였고(p=0.0341, Fisher's test), 중증근무력증의 유무, 세포조직학적분류, Masaoka병기분류, 조직침윤유무, 수술방법등의 위험요인에 관하여 Kaplan-Meier법을 이용한 생존곡선을 Log-rank test로 비교한 결과 중증근무력증의 유무(p=0.5259), 세포조직학적분류(p=0.1962) 등은 생존율에 차이를 보이지 않았으나, Masaoka병기분류(p=0.0035), 조직침윤유무(p=0.0124), 수술방법(p=0.0100)은 의

Table 4. Univariate Analysis of Risk Factors (Log-Rank Test)

Risk Factors	p-Value
Myasthenia gravis	0.5259
Histopathologic classification	0.1962
Masaoka classification	0.0035
Capsular invasion	0.0124
Completeness of resection	0.0100

**Actuarial Survival Rate
(Kaplan-Meier method)**

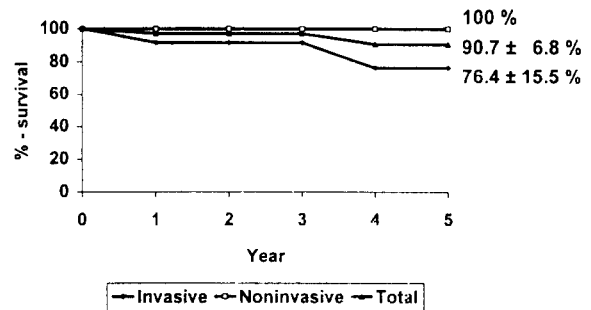


Fig. 1. Actuarial survival rate according to invasiveness.

미있는 차이를 보였다(Table 4). Kaplan-Meier법으로 계산한 5년 생존율은 침윤성 흉선종의 경우 76.4±15.5%, 비침윤성 흉선종의 경우 100%로 평균 90.7±6.8%였다(Fig. 1). 결론적으로 흉선종의 예후(술후 생존율)에 영향을 미치는 위험인자로 조직침윤유무와 완전절제유무가 가장 중요한 것임을 알 수 있었다.

고찰

흉선은 발생학적으로 이중적 기원을 갖는 장기로 세번째 인두낭하부의 상피성상으로부터 유래되어 종격동으로 하강하는 내배엽기원의 세포와 이것을 둘러싸는 외배엽기원의 세번째 새열(3rd branchial cleft)상피세포로부터 발생한다고 한다¹⁰⁾. 이중 내배엽세포는 흉선수질의 상피세포로 분화하고 외배엽세포는 흉선피질의 상피세포로 분화하여 골수에서 이주해온 림프구와 망상체를 형성하고 면역학적 기능에 관여하는 것으로 알려져 있다. 흉선종은 이러한 상피에서 발생하고 있다고 알려지며 소아에서는 드물고, 남녀 차이없이 40~50대 이후 다발하고, 종격동 종양의 17~20%를 차지한다. 본원의 경우 평균 46세였고 15세 이전에는 없었으며 남녀간의 차이는 없었다. Lewis 등은¹¹⁾ 병리조직학적으로 구성된 주세포의 형에 따

라 임파구형, 상피세포형, 혼합형, 방추세포형으로 나누고 방추세포형은 상피세포형의 한 변형으로 같은 종류의 범주로 간주하였다. 조직학적인 세포형이 조직의 침윤성과는 상관관계가 없는 것으로 알려져 있으나 최근의 연구중에는 상피세포형이 더 예후가 나쁜 것으로 보고된 것도 있으며¹⁴⁾ 방추세포형은 국한적으로 서서히 자라며 근무력증을 잘 동반하지 않는다고 한다. 제2형 홍선종이라고 불리는 홍선암은 조직학적으로 다른 종류이며 매우 불량한 예후를 지녔다고 알려져 있으나 본 연구의 대상에서는 제외하였다.

홍선종에서 세포형에 따라 차지하는 비율을 박창권⁴⁾ 등은 피질형 33.3%, 혼합형 50.0%, 수질형 16.7%이었다고 하였고, 이형렬⁵⁾는 상피세포형 38.9%, 혼합형 27.8%, 임파구형 33.3%, 김동관⁶⁾ 등은 상피세포형 36.4%, 혼합형 30.3%, 임파구형 27.3%, 방추형 3.0%, 기타 3.0%의 결과를 보고하였다. 본원의 경우도 상피세포형 34.1%, 혼합형 46.3%, 임파구형 19.5%로 이들과 비슷한 분포를 보였다. 또한 중증 근무력증의 경우 세포형에 따른 발생빈도는 잘 알려져 있지 않지만 본원의 경우에는 각각 36%, 9%, 55%로 비슷한 분포를 보였다. 임상적 분류법으로는 조직학적으로 양성 및 악성의 구분보다 수술적 시야에 현미경적 보강을 하여 확립한 Masaoka의 홍선종 분류법¹⁵⁾이 널리 사용되어지고 있다. 본원의 경우 I기 27례, II기 4례, III기 10례로 비침윤형이 65.9%, 침윤형이 34.1%를 차지하였으며 I기와 II기는 모두 완전절제 하였으며 III기 10례는 부분절제 7례, 조직생검 3례를 시행하였다.

홍선종을 갖고 있는 환자에 있어 가장 흔한 증상은 중증 근무력증이며 빈도는 10~50%이고 이는 연령의 증가에 따라 늘어나며 50세 이상 남자와 60세 이상의 여자에 있어서는 80%까지 나타나고 있다. 또한 침윤성 홍선종에서 근무력증이 더 많다는 보고도 있다. 역으로 근무력증 환자가 홍선종을 가질 확률은 10~42%로 남자가 여자보다 1.8~2배 높게 나타난다고 한다. 이밖에도 저감마글로불린혈증, 순수 적혈구 생성부전증, 범혈구 감소증, 전신성 홍반성 낭창, 다발성 근염, 에디슨씨병 및 쿠싱 증후군 등이 나타날 수 있다고 하나 국내에서는 현재까지 순수 적혈구 생성부전증^{12, 13)}과 이소성 부신피질 호르몬증⁵⁾이 알려지고 있다. 이러한 다른 종류의 자가면역 질환이 합병되는 경우 그 예후는 더 나쁘다고 알려져 있다.

근무력증 동반시 수술의 합병증으로 야기되는 호흡장애는 가장 주의를 기울여야 하는 것으로 사망의 주원인이 되는 것이기 때문에 이에 대한 치료기구 및 기술의 발전에 따라 예전에 비해 호전되고 있다. 또한 우연히 발견되는

홍선종보다는 근무력증의 고유증세를 바탕으로 홍선종의 유무를 확인하는 경우가 비교적 병기적으로 조기발견되는 경향이 있어 근무력증 동반 자체는 예후에 대한 중요성이 없어져가는 추세지만 동반시의 치료자체가 까다로워 충분한 주의를 기울여야 한다. 역으로 근무력증을 가진 환자가 홍선종이 존재할 때 비침윤성일 경우 10%의 증세호전을 보이고 침윤형일 경우 근무력 증세는 호전되지 않는다고 한다. 본원의 예에서는 홍선종환자의 근무력증 빈도는 53.7%였고 31~50대의 홍선종에서 80%를 차지하였으며 침윤형의 경우 14례중 7례에서 나타나 침윤성과 근무력증 간에는 상관관계가 없는 것으로 보여졌다. 22례의 중증근무력증 환자중 2례가 수술 후 근무력증 위기와 흡인성 폐렴으로 인한 호흡부전으로 사망하였다.

일반적으로 홍선종의 가장 좋은 치료는 외과적 방법으로 완전절제를 시행하는 것이나 완전절제가 되었다고 하더라도 재발의 여지가 전혀 없는 것은 아니며 비침윤형의 경우 2%, 침윤형의 경우 20%의 국소재발을 보인다고 한다. 그러므로 일반적으로 수술소견상 침윤형의 경우나 수술적 절제가 불가능했던 경우에는 보완적인 방법으로 방사선 치료 및 항암화학요법을 병행하는 것이 주된 치료원칙으로 되어 있다. 또한 Kirschner 등¹⁶⁾과 Blumberg¹⁴⁾ 등이 최근에 발표한 바에 따르면 재발성 홍선종의 경우에도 수술적 절제로 생존율을 높일 수 있다고 한다.

수술적 방법은 정중흉골절개술이 일반적으로 많이 사용되고 있으며 종양의 위치에 따라 늑간개흉술이 사용되고 침윤형의 경우 침범된 흉막, 심낭막, 횡경막 신경, 폐, 횡경막, 무명정맥, 상공정맥 등 주위조직 모두를 포함해 광범위한 절제를 시도하여야 하며 첩제(patch)나 인조혈관(PTFE graft) 등을 이용해 혈관 성형술을 시도하여 절제된 조직을 대체하기도 한다. 본원의 경우 정중흉골절개술이 33례, 늑간개흉술이 5례, 비디오흉강경 시술이 3례로 정중흉골절개술이 가장 많았다.

홍선종의 예후를 결정하는 가장 중요한 요소는 조직의 침윤정도로서 Blumberg 등¹⁴⁾은 최근의 보고에서 Masaoka 분류에 따라 제1기 86%, 제2기 55%, 제3기 0%, 제4기 0%의 10년 생존율을 보였다고 하였으며 각각의 재발율은 4%, 21%, 47%, 80%로 보고하였다. 이렇듯 침윤성의 정도가 홍선종의 예후에 관여함에는 이론의 여지가 없으나 중증근무력증의 동반여부가 홍선종에 주는 영향은 여러 의견이 많다. 국내에서는 박창권⁴⁾ 등이 예후판정요인을 분석하여 전체환자의 5년생존율이 72.8%, 중증근무력증을 동반한 경우 90%, 동반하지 않은 경우가 49.3%라고 하였고 수질형의 예후가 피질형이나 혼합형보다 좋다고 보고

하였다.

결 론

서울대학교 의과대학 흉부외과학교실에서는 1987년 1월부터 1994년 12월까지 41례의 흉선종환자를 수술치험하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 환자의 성별분포는 남자가 21례 여자가 20례였고 연령 분포는 16세에서 64세까지였으며 중증근무력증 환자는 22례(53.7%)였다.
2. 치료는 수술적 완전절제를 원칙으로 하였으며 그 결과 31례에서 완전절제를, 7례에서 부분절제를, 3례에서는 조직생검만을 시행하였고 수술사망례는 없었다.
3. 중증근무력증 자체는 흉선종의 예후와 별관련이 없음을 알 수 있었다.
4. 수술 후 평균 36개월의 추적검사를 통해 흉선종의 수술 위험요인을 분석하고자 하였고 그 결과 흉선종의 예후에 영향을 미치는 위험요인으로 조직침윤유무가 가장 중요한 것임을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. 이석재, 성숙환, 홍종면, 서필원, 김주현. 종격동 종양의 외과적 고찰. 대흉외지 1993;26:395-402
2. Trastek VF, Shields TW. *Surgery of the Thymus Gland*. In:

- Shields TW. (ed) *General Thoracic Surgery*. 4th ed. Malvern: Williams & Wilkins Publishing Co. 1994(2);1770-801
3. 조규철, 조규석, 박주철. 흉선종의 외과적 치료. 대흉외지 1995;28:303-7
4. 박창권, 금동윤, 최세영, 이광숙, 유영선. 흉선종의 수술 후 예후 판정요인의 분석. 대흉외지 1994;27:785-92
5. 이형렬. 흉선종의 외과적 치료에 대한 연구 -18례 분석-. 대흉외지 1994;27:303-9
6. 김동관, 이두연. 흉선종의 외과적 치료. 대흉외지 1991;24:48-53
7. 이헌재, 최영호, 김광택, 이인성, 김형묵. 흉선종의 임상적 고찰. 대흉외지 1990;23:715-9
8. 서필원, 성숙환, 김주현. 중증근무력증의 외과적 요법 -25례 보고-. 대흉외지 1990;23:146-51
9. 조대운, 김용진, 김주현. 중증근무력증의 외과적 요법 -10례 보고-. 대흉외지 1984;17:292-8
10. Hirokawa K, et al. *Immunohistochemical studies in human thymus. Localization of thymosin and various cell markers*. Virchows Arch [B] 1988;55:371
11. Lewis JE, et al. *Thymoma: A clinicopathologic review*. Cancer 1987;60:2727
12. 선 경, 이철세, 백광세, 김요한, 김학제, 김형묵. 흉선종을 동반한 적혈구 무형성증 -1례 보고-. 대흉외지 1984;17:796-803
13. 노중기, 김광택, 최영호, 김주현, 김형묵. 흉선종을 동반한 적혈구 무형성증. 대흉외지 1980;13:306-11
14. Blumberg D, et al. *Thymoma: A multivariate analysis of factors predicting survival*. Ann Thorac Surg 1995;60:908-14
15. Masaoka A, et al. *Followup study of thymoma with special reference to their clinical stages*. Cancer 1981;48:2485-92
16. Kirschner PA. *Reoperation for thymoma: report of 23 cases*. Ann Thorac Surg 1990;49:550-5

=국문초록=

흉선종은 조직학적으로 양성인 양상을 보인다 하더라도 종종 악성의 경과를 밟는 까닭에 그 치료방침과 예후에 관한 많은 논란이 있어왔다. 이에 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실에서는 1987년부터 1994년까지의 최근 8년간 흉선암과 낭종, 유암종을 제외한 흉선종으로 수술받은 41명의 환자들을 대상으로 수술결과와 위험인자에 관한 분석을 시도하였다. 남녀비는 21:20으로 차이가 없었으며 평균나이는 46세로 40대에 주로 발생하였다. 중증근무력증 환자는 22명으로 53.7%였으며 수술적 완전절제를 원칙으로하여 31명에서 완전절제를, 7명에서 부분절제, 3명에서 조직생검을 시행하였다. Masaoka의 병기분류로는 I기가 27례, II기가 4례, III기가 10례였으며 IV기는 없었다. 병리조직학적으로는 상피세포형이 14례, 임파구형이 11례, 혼합형이 19례였으며 수술후 주위조직으로의 침윤이 의심되는 경우 방사선치료 또는 항암화학요법을 추가하였다. 그 결과 수술사망은 없었으며 수술 후 평균 36개월의 추적조사를 통해 5명의 환자가 재발하였으며 3명의 환자가 사망하였다. 예후에 관한 위험요인의 분석을 통해 단일 요인으로서 조직학적 침윤유무가 가장 중요한 위험인자임을 알 수 있었다.