

흉선암의 임상적 고찰

안 지 섭*·박 창 권*·박 남 희*·김 재 범*·유 영 선*·이 광 숙*
최 세 영*·권 영 무**

=Abstract=

Clinical Analysis for Thymic Carcinoma

Ji Sup Ahn, M.D.*, Chang Kwon Park, M.D.*, Nam Hee Park, M.D.*, Jae Bum Kim, M.D.*,
Young Sun Yoo, M.D.*, Kwang Sook Lee, M.D.*, Sae Young Choi, M.D.*,
Young Moo Kwon, M.D.**

Background: Thymic carcinoma is a very rare disease and treatment modality is not standardized. So, we report our experience of management of thymic carcinoma. **Material and Method:** Between 1984 and 1998, eight patients with thymic carcinoma were treated at Keimyung University Dongsan Medical center. **Result:** The median age was 46 years with a range of 23 to 67 years. Chief complaint was a anterior chest pain. Histologic subtypes included two lymphoepithelioma-like carcinoma, two squamous cell carcinoma, one basaloid carcinoma, and three mixed type. Clinical staging was classified to stage I in 2, stage II in 4, stage III in 1, and stage IVA in 1 according to the modified Masaoka staging system. Four patients underwent complete resection and three patients were found to have incomplete resection by histologic evaluation. One patient underwent only biopsy due to pericardial dissemination and invasion of adjacent organ. All patients had adjuvant chemotherapy, radiation therapy was administered to five patients for positive resection margin and above stage III. The median follow up period was 55.3 ± 64.6 months, three patients died and four patients are alive without recurrence. One patient in recurrence had two times re-operations and adjuvant chemoradiotherapy. He is still alive. **Conclusion:** We concluded that completely surgical resection and adequate adjuvant chemoradiotherapy after early diagnosis are useful to management of thymic carcinoma.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2001;34:162-6)

Key word : 1. Thymus neoplasm
2. Thymus

*계명대학교 의과대학 동산의료원 흉부외과학 교실

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Keimyung University Dongsan Medical Center

**포항 동국대병원 흉부외과학 교실

Department of Thoracic Surgery, Pohang Dongkook University Hospital

† 본 논문은 1999년 제31차 흉부외과 추계학술대회에서 발표되었음.

논문접수일 : 2000년 7월 10일 심사통과일 : 2000년 11월 17일

책임저자 : 박창권(700-712) 대구시 중구 동산동 194, 계명대학교 의과대학 동산의료원 흉부외과. (Tel) 053-250-7344,7342, (Fax) 053-250-7307

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서론

흉선암은 흉선의 상피성세포에서 발생하는 악성흉선종(malignant thymoma)의 일종으로 세포학적 및 조직학적으로 악성종양의 형태를 보이는 경우 진단이 가능하며, 이점이 일반적인 악성 흉선종과 감별이 된다^{1,2}. 흉선암의 발생빈도는 매우 낮으며 치료경과나 예후가 침윤성 흉선종에 비해 좋지 못한 것으로 알려져 있다³⁻⁷. 흉선암의 병기분류나 병기에 따른 치료방법은 아직 표준화되어 있지 않으며 이에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 이에 계명대학교 동산의료원 흉부외과학교실에서는 1984년 8월부터 1998년 8월까지 흉선암으로 진단된 8례의 환자를 대상으로 치료 및 임상경과를 분석하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1984년 8월에서 1998년 8월까지 계명대학교 동산의료원 흉부외과학교실에서 흉선종을 의심하여 수술받은 환자중 술 후 조직학적 소견상 흉선암으로 진단되었던 8례를 대상으로 하였다. 병기는 변형된 Masaoka⁸⁾의 임상적 병기를 기준으로 분류하였고 수술은 종양의 완전 적출을 원칙으로 하였다. 전례에서 의무기록을 기초로 하여 연령 및 성별분포, 임상증상, 조직병리 소견 및 병기별 분류, 동반질환의 유무, 수술 경과와 보조 치료, 예후 등을 후향적으로 분석하였다.

결과

1. 성별 및 연령분포

성별분포는 남자가 7례 여자가 1례로 남자가 많았으며, 연령분포는 23세에서 67세까지로 평균 46세였다.

2. 임상증상 및 진단

주된 임상증상은 전흉통이었으며 그 외에 흉부 불쾌감, 기침, 객담, 전경부동통 등의 증상을 호소하였다. 무증상인 환자는 없었으며 전례에서 동반된 질환은 없었다(Table 1). 술전 흉부 X-선 사진 및 흉부 전산화 단층촬영을 시행하여 종격동에 위치한 종양을 확인하여 흉선종으로 진단하였으며 술 전 조직학적 진단은 하지 않았다. 또한 골주사 촬영을 시행하여 원위부 전이유무를 확인하였고 기관지내시경 및 흉부 전산화 단층촬영을 통해 주위조직으로의 침범 유무를 확인할 수 있었다.

3. 병리조직학적 분류 및 임상적 병기분류

조직학적으로는 임파상피양암(lymphoepithelioma-like carcinoma)

이 2례, 편평상피암(squamous cell carcinoma)이 2례, 편평상피암(squamous cell carcinoma)과 소세포암(small cell carcinoma)으로 이루어진 혼합형이 2례, 기저세포암(basaloid carcinoma)이 1례, 편평상피암(squamous cell carcinoma)과 임파상피양암(lymphoepithelioma-like carcinoma)으로 된 혼합형이 1례 있었다. 임상적 병기분류는 변형된 Masaoka의 분류법을 사용하였으며 제I기 2례, 제IIA기 3례, 제IIB기 1례, 제III기 1례, 제IVA기가 1례 있었다(Table 1).

4. 치료 및 경과

4례의 환자에서는 종양과 흉선 및 주위지방조직을 포함한 종양의 완전적출이 가능하였으며 3례의 환자에서는 임파절 제거와 함께 고식적 종양적출을 시도하였다. 주위조직의 침윤이 심해 종양의 완전 적출이 불가능하였던 1례의 환자에서는 조직생검만으로 수술을 마쳤다. 수술 후 전례에서 국소적인 재발방지를 위해 보조적 항암치료를 시행하였다. 항암제로는 cisplatin 50 mg/m², doxorubicin 40 mg/m², vincristin 0.6 mg/m², cytoxan 700 mg/m²을 사용하여 3일간 주사하는 방법을 1차례(cycle)로 하였고, 3주후 다시 주사하여 총 6차례(cycle)를 기본으로 시행하였다. 종양적출이 불완전했던 경우나 제III기 이상의 병기를 가진 5례의 환자에서는 5000~7000 cGy까지 보조적 방사선치료를 병행하였다(Table 1).

5. 추적조사

추적조사는 11개월에서 190개월까지로 평균 55.3±64.6 개월이었다. 추적기간 중 사망한 환자는 3례였다. 이들 중 소세포암(small cell carcinoma)과 편평상피암(squamous cell carcinoma)이 혼합된 1례의 환자는 조직생검 후 보조적 항암치료와 방사선치료를 시행하였으나 종양의 원격전이로 26개월 후 사망하였고, spindle cell type의 편평상피암(squamous cell carcinoma)이 있던 1례의 환자는 종양의 완전적출술 후 보조적 항암치료를 받았으나 종양의 재발로 14개월 후 사망하였으며 소세포암(small cell carcinoma)과 편평상피암(squamous cell carcinoma)이 혼합된 1례의 환자는 보조적 방사선치료과정에서 폐렴으로 인한 폐혈증에 빠져 술 후 11개월에 사망하였다. 1례의 임파상피양암(lymphoepithelioma-like carcinoma)을 가진 환자는 술 후 종양의 국소적 재발과 함께 폐침범이 있어 종양의 완전 적출과 위상엽 쇄기절제술을 시행하였다. 이후 다시 위상엽에 단순폐결절로 위상엽절제술을 시행하였고 술 후 보조적 방사선치료와 함께 보조적 항암치료를 6차례(cycle) 시행받았으며 현재까지 재발의 증거없이 생존해 있다. 다른 1례의 임파상피양암(lymphoepithelioma-like carcinoma) 환자와 기저세포암(basaloid carcinoma) 환자 1례, 편평상피암(squamous cell carcinoma) 1례, 편평상피암(squamous cell carcinoma)

Table 1. Clinical staging, pathologic type, treatment, and result with follow-up period

Case No.	Modified Masaoka staging	Pathologic type	Type of operation	Adjuvant therapy	Result	Follow-up (months)
1	I completely encapsulated and no capsular invasion	Squamous cell	Complete resection	CTx	Survival without recurrence	37
2	I completely encapsulated and no capsular invasion	Lymphoepithelioma-like	Complete resection	CTx	Survival without recurrence	22
3	IIA macroscopic invasion into mediastinal pleura	Lymphoepithelioma-like	Incomplete resection	CTx+RTx	Survival with recurrence	190
4	IIA macroscopic invasion into fatty tissue	Squamous cell (spindle cell type)	Complete resection	CTx	Death	14
5	IIA macroscopic invasion into fatty tissue	Mixed (squamous + lymphoepithelioma-like)	Complete resection	CTx+RTx	Survival without recurrence	23
6	IIB microscopic invasion into capsule	Basaloid	Incomplete resection	CTx+RTx	Survival without recurrence	119
7	III macroscopic invasion into pericardium and innominate vein	Mixed (squamous + small cell)	Incomplete resection	CTx+RTx	Death	11
8	IVA pericardial dissemination	Mixed (squamous + small cell)	Biopsy	CTx+RTx	Death	26

CTx, Chemotherapy(Cisplatin 50mg/m², Doxorubicin 40mg/m², Vincristin 0.6mg/m², Cytosan 700mg/m²); RTx, Radiotherapy.

carcinoma)과 임파상피양암(lymphoepithelioma-like carcinoma)이 혼합된 형태의 환자 1례에서는 술후 보조적 항암치료와 보조적 방사선치료를 시행하여 재발의 증거없이 현재까지 생존해 있다(Table 1).

고 찰

Rosai와 Levine⁹⁾에 의하면 흉선종(thymoma)은 흉선의 상피성세포에서 발생하는 종양으로 정의되었고 생식세포종양(germ cell tumor), 악성림프종(malignant lymphoma), 유암종(carcinoid) 및 소세포암(small cell carcinoma)을 포함하는 신경내분비종양(neuroendocrine tumor)은 흉선종과 별도로 분류하였다. 흉선종은 세포학적으로는 양성 및 악성종양을 구별하기 곤란하며, 종양의 국소적인 침윤이 있거나 림프성 혹은 혈행성 전이가 있을 경우에 악성흉선종으로 진단할 수 있다¹⁰⁻¹¹⁾. 그러나 흉선암(thymic carcinoma)은 세포학적 및 조직학적으로 악성종양이며 이는 악성흉선종과의 감별 기준이 된다¹⁾. 임상적인 측면에서 볼때 흉선암은 악성 흉선종과는 달리 국소적인 재발율이 상당히 높으며 치료의 경과나 예후에 있어서도 좋지 못하여 악성 흉선종과는 구별해서 접근해야 한다^{8-10,14,15)}.

흉선암은 1955년 Castleman¹²⁾과 1956년 Frank 등¹³⁾이 처음 보고한 이래 상당히 드물게 보고되고 있다. 따라서 아직까지

는 축적된 임상경험의 부족으로 종양의 병기 결정이나 병기에 따른 치료방법, 그리고 예후결정 인자들에 대해 많은 논란이 있다. 우선 종양의 병기결정에 있어 변형된 Masaoka⁸⁾ 병기결정 시스템이 비교적 보편적으로 받아들여지고 있으나, Blumberg 등¹⁴⁾은 43례의 흉선암 환자를 대상으로 한 연구에서 Masaoka의 병기와 장기 생존율과는 서로 연관관계가 없으며 특히 제III병기에서 무명혈관(innominate vessels)으로 종양의 침범이 있었던 경우는 종격동내 다른 부위로의 침윤이 있었던 경우에 비해 통계학적으로 의미있게 그 예후가 좋지 못하다고 보고하고 있다. 본 연구에서는 변형된 Masaoka 병기결정 시스템을 이용하여 종양의 병기를 결정하였다.

Suster 등¹⁵⁾은 침윤성 흉선종은 종양의 조직학적 형태보다는 종양의 전적출 여부가 예후에 중요하지만, 흉선암에 있어서는 치료방법보다는 조직학적 형태가 예후에 큰 영향을 끼친다고 하고, 흉선암을 고위험군(High-grade group)과 저위험군(Low-grade group)으로 분류하였다. 고위험군에 속하는 종양으로는 미분화성 편평상피암(poorly differentiated squamous cell carcinoma), 임파상피양암(Lymphoepithelioma-like carcinoma), 미분화성 선상피암(poorly differentiated adenosquamous carcinoma), 소세포암(small cell carcinoma), 청정세포암(clear cell carcinoma), 유육종암(sarcomatoid carcinoma), 미분화암(undifferentiated carcinoma)이 있고, 저위험군에는 고분화성 상피세포암(well differentiated squamous cell carcinoma), 기저

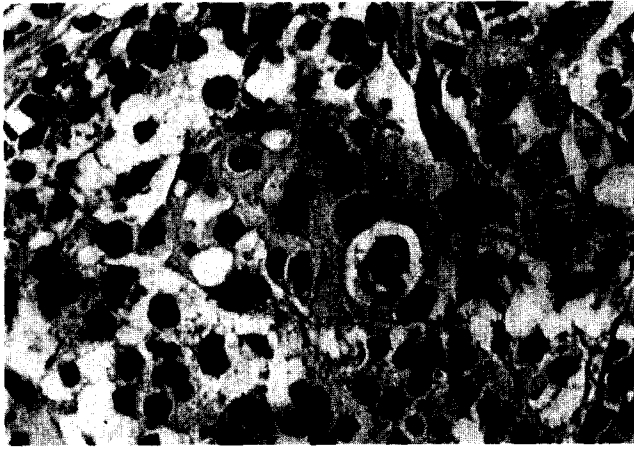


Fig. 1. Lymphoepidermoid-like carcinoma. tumor cells are large with indistinct borders; nuclei are vesicular with prominent nucleoli and mitotic figures(H&E×400).

세포암(basaloid carcinoma), 점막표피암(mucoepidermoid carcinoma)이 있다. 저위험군에 속하는 종양은 고위험군에 비해 주위조직과의 경계가 명확하고, 예후도 좋은 것으로 주장하였다. 본 연구에서는 특이하게도 고위험군에 속하는 임파상피양암 환자가 수술 2차례의 재발로 재수술과 보조적 항암 치료 및 방사선치료를 시행받기는 했으나 현재까지 약 16년 동안 생존해있다.

흉선암의 정확한 병인에 관해서는 아직도 가설이 정립되지는 않았지만 Maezawa 등¹⁶⁾과 Wick⁵⁾는 Branchial cleft에서 발생도중 aberrant embryonal cell에서 종양이 야기되었다고 보고하였고, Fisher¹⁷⁾는 Hassall's corpuscles내의 세포에서 발생하였다고 생각하였으나, de novo로 생길 가능성 또는 흉선종의 상피성세포에서 악성으로 전환했을 가능성도 완전 배제할 수 없다⁹⁾.

흉선암의 치료는 종양의 완전적출술과 같은 수술적 치료가 우선되고 있으며 비록 수술적 치료의 효과에 대해 논란이 있는 것은 사실이나 절제 가능한 모든 종양조직은 완전히 적출할 것을 권하고 있다^{3-5,14,15)}. 수술 보조적 항암치료의 효과 역시 분명하지는 않으나 Weide 등¹⁸⁾은 cisplatin을 기본으로 하는 항암치료를 흉선암 환자에게 시행하여 좋은 결과를 얻었으며, Carlson 등¹⁹⁾도 전이를 동반한 흉선암 환자에서 항암치료를 시행하여 좋은 결과를 얻었다고 하였다. 본 연구에서는 전례에서 수술 cisplatin, doxorubicin, vincristin, cytoxan을 이용한 항암치료를 시행하였다. 악성 흉선종의 치료는 종양 및 주위 흉선조직의 완전 적출술후 종양의 국소 재발을 방지하기 위해 보조적 방사선치료나 항암치료를 시행하는 것이 일반적이다¹⁸⁻²⁰⁾. 저자의 경우에도 수술 전례에서 보조적 항암치료를 병행하였고 5례의 환자에서는 보조적

방사선치료도 시행하였다. 흉선암은 대체적으로 방사선치료 및 화학요법에 민감한 편이며, 그 예후는 침윤성 흉선종에 비해 매우 불량한 편이다^{4,5,14)}. Wick 등⁵⁾은 사망환자 20례중 18례의 평균사망시간이 18개월이었다고 보고하였고, Hsu 등⁴⁾은 3년 생존율이 45.9%, 5년에 34.4%였고, 평균생존시간은 25.5개월이었다고한다.

흉선암은 흉선종과는 달리 침윤을 잘할 뿐만 아니라 예후도 더 불량한 독특한 임상양상을 보인다. 본 연구에서 2례의 사망환자의 경우 종양의 재발과 혈행성 전이로 사망하였던 것으로도 이러한 사실을 알 수 있다. 물론 많은 경험은 아니지만 앞으로 이 병의 임상경험이 축적된다면 더 좋은 치료 성적을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

결론

본 교실에서 수술 치험한 8례의 흉선암 환자중 5례에서 수술 보조적 항암치료나 보조적 방사선치료를 받고 수술 후 최저 22개월에서 최고 190개월까지 추적 생존해 있다. 결론적으로 흉선암의 조기진단과 종양의 완전적출후 보조적 방사선치료 및 보조적 항암치료등의 적극적인 치료를 병행하는 것이 환자의 치료에 도움이 될 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. Levine GD, Rosai J. *Thymic hyperplasia and neoplasia. A review of current concepts.* Hum Pathol 1978;9:495-515.
2. Rosai J. *The pathology of thymic neoplasm. International Academy of Pathology. Monograph No.29.* Baltimore: William & Wilkins; 1987.
3. 박승준, 임수빈, 조재일, 심영목. 악성 흉선종의 외과적 치료. 대흉외지 1995;28:475-80.
4. Hsu CP, Chen CY, Chen CL, et al. *Thymic carcinoma: ten years' experience in twenty patients.* J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:615-20.
5. Wick MR, Weiland LH, Scheithauer BW, Bernatz PE. *Primary thymic carcinoma.* Am J Surg Pathol 1982;6: 613-30.
6. Kuo TT, Chang JP, Lin FJ, Wu WC, Chang CH. *Thymic carcinoma: histopathologic varieties and immunohistochemical study.* Am J Surg Pathol 1990;14:24-34.
7. Truong LD, Mody DR, Cagle PT, Jackson-York GL, Schwartz MR, Wheeler TM. *Thymic carcinoma: a clinicopathologic study of 13 cases.* Am J Surg Pathol 1990;14:151-66.
8. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. *Follow-up study of thymoma with special reference to their clinical stages.* Cancer 1981;48:2485-92.
9. Rosai J, Levine GD. *Tumors of the thymus, Atlas of tumor pathology. 2nd series, fasc. 13.* Washington DC,

- Armed Forces Institute of Pathology, 1976.
10. Bernatz PA, Khonsari S, Harrison EG, Taylor WF. *Thymoma : Factors influencing prognosis*. Surg Clin North Am 1973;53:885-92.
 11. Rosen VJ, Christiansen TW, Huges RK. *Metastatic thymoma presenting as a solitary pulmonary nodule*. Cancer 1966;19:527-32.
 12. Castleman B. *Tumors of the thymus gland, Atlas of Tumor Pathology. 1st series, fasc. 19*. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1955 pp23-65.
 13. Frank HA, Reiner L, Fleischner FG. *Co-occurrence of large leiomyoma of the esophagus and squamous cell carcinoma of the thymus*. N Engl J Med 1956;255:159-65.
 14. Blumberg D, Burt ME, Bains MS, et al. *Thymic carcinoma: current staging does not predict prognosis*. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:303-9.
 15. Suster WR, Rosai J. *Thymic carcinoma: a clinicopathologic study of 60 cases*. Cancer 1991;67:1025-32.
 16. Maezawa S, Mikami J, Ouami H. *An autopsy case of squamous cell carcinoma suspected of thymus origin*. Haigan 1974;14:91-7.
 17. Fisher ER. *Pathology of the thymus and its relation to human disease, The Thymus in Immunology*. New York, Hoeber, 1964 pp 676-729.
 18. Weide LG, Ulbright TM, Loehrer Sr PJ, Williams SD. *Thymic carcinoma: a distinct clinical entity responsive to chemotherapy*. Cancer 1993;71:1219-23.
 19. Carlson RW, Dorfman RF, Sikic BI. *Successful treatment of metastatic thymic carcinoma with cisplatin, vinblastine, bleomycin, and etoposide chemotherapy*. Cancer 1990;66:2092-4.
 20. Myojin M, Choi NC, Wright CD, et al. *Stage III thymoma: pattern of failure after surgery and postoperative radiotherapy and its implication for future study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:927-33.

=국문초록=

배경: 흉선암은 드문 질환으로 치료경과 및 예후가 침윤성 흉선종에 비해 나쁜 것으로 알려져 있으며 병기의 분류나 병기에 따른 치료 방법이 아직 표준화 되어있지 않아 치료에 어려운 점이 있다. 이에 본교실에서 흉선암으로 진단되었던 환자들의 치료방법 및 성적을 분석하여 그 결과를 보고하고자 한다. **대상 및 방법:** 계명대학교 동산의료원 흉부외과학교실에서는 1984년 8월에서 1998년 8월까지 흉선암으로 진단되었던 8례의 환자를 대상으로 의무기록을 참고하여 병기에 따른 치방법료 및 예후 등을 후향적으로 분석하였다. **결과:** 연령은 23세에서 67세까지로 평균 46세였으며 전흉부통증이 주증상이었다. 조직학적으로는 림파상피양암(lymphoepithelioma-like carcinoma)이 2례, 편평상피암(squamous cell carcinoma)이 2례, 기저세포암(basaloid carcinoma)이 1례, 혼합형(mixed type)이 3례 있었다. 임상적 병기분류는 Masaoka의 분류법을 사용하였으며 제 I기 2례, 제II기 4례, 제III기 1례, 제IVA기가 1례 있었다. 4례의 환자에서는 종양의 완전적출이 가능했으며 3례에서는 고식적 수술을 시행하였다. 1례의 환자는 주위조직으로의 침윤과 심낭에 퍼져있어 조직생검만을 시행하였다. 전례에서 보조적 항암치료를 받았고 술후 병기가 제III기 이상이거나 종양의 절제가 불완전했던 5례의 환자에서는 보조적 방사선치료를 병행하였다. 이들 중 5례에서 술후 보조적 항암치료 및 방사선치료를 받고 현재까지 생존해 있다. 평균추적기간은 55.3 ± 64.6 개월이었고, 3례의 환자는 사망하였으며 4례의 환자는 종양의 재발증거 없이 생존해있다. 1례의 환자는 종양의 재발로 두 차례의 재수술후 보조적 항암치료와 방사선치료를 병행하여 현재까지 생존해있다. **결론:** 종양의 조기진단과 완전종양적출후 적극적인 보조적 항암치료 및 방사선치료가 흉선암을 치료하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

중심 단어: 1. 흉선암
2. 수술