

흉선상피종의 치료 성적: 예후 인자 및 방사선치료 방법에 대한 연구

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 방사선종양학과*, 흉부외과[†], 병리과[‡]

오동렬* · 안용찬* · 김관민[†] · 김진국[‡] · 심영목[‡] · 한정호[‡]

목적: 본 연구는 흉선상피종의 수술 및 수술 후 방사선치료의 치료 성적과 예후 인자로서 WHO 세포형의 중요성에 대하여 알아보고, 방사선 조사 범위를 종양이 있던 부위로 국한하였을 때 재발 양상을 분석하여 조사 범위의 적절성을 평가하였다.

대상 및 방법: 1994년 12월부터 2004년 6월까지 흉선상피종으로 진단 받고 수술을 시행 받은 160명을 대상으로 하였다. 수술 및 병리조직 소견 상 (1) 종양의 완전 절제가 의심되는 경우, (2) 병리 검사결과 절제연이 양성인 경우, (3) 조직병리가 WHO 세포형 B2이상인 경우, (4) Masaoka 병기 2기 이상인 경우에 수술 후 방사선치료를 추가하도록 권유하였으며, 실제 99명이 수술 후 방사선치료를 시행받았다. 방사선치료의 표적 용적은 종양 원발 부위에서 1.5~2 cm 여유를 두고 결정하였으며, 매일 1.8 Gy 또는 2 Gy 씩, 주 5회 조사하는 통상분할조사법으로 목표선량은 54 Gy였다.

결과: 전체 환자의 5년 생존율은 87.3%였다. 단변량 분석결과 5년 생존율에 유의한 영향을 미치는 인자는 연령(60세 이상 77.8%, 60세 미만 91.3%: p=0.03), Masaoka 병기(1기 92.2%, 2기 95.4%, 3기 82.1%, 4기 67.5%: p=0.001), WHO 세포형(A-B1 96.0%, B2-C 82.4%: p=0.001), 절제 정도(완전절제 92.3%, 부분절제 및 조직검사 72.3%: p=0.001)였다. 다변량 분석 결과는 WHO 세포형만이 유의한 차이(p=0.03)를 보였다. 육안적 완전 절제(R0-1 절제) 후 보조적 방사선 치료를 종양 원발 부위에만 시행 받았던 Masaoka 병기 1-3기 환자 71명 중 총 5명에서 재발이 확인되었고, 재발 부위는 늑막강 파종이 2명, 심장막강 파종 및 폐 전이 1명, 폐 전이 1명이었고, 단 1명만이 증격동 림프절 재발이었다. 모든 환자에서 방사선 조사범위 안에서 재발은 없었다.

결론: WHO 세포형은 Masaoka 병기, 완전 절제 여부, 연령과 함께 흉선상피종 환자의 생존율에 영향을 미치는 중요한 예후인자로 확인되었다. 또한 수술 후 보조적 방사선치료는 조사범위를 종양 원발 부위에 국한하여 시행하는 것이 재발 양상 및 부작용을 고려할 때 안전하고 유효한 방법으로 판단되며, 늑막강 및 심장막강 파종에 의한 재발을 막기 위해서는 효과적인 보조적 항암화학요법에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다.

핵심용어: 흉선상피종, 수술 후 방사선치료

서론

흉선상피종(thymic epithelial tumor: TET)은 증격동 종양 중 약 20~30%를 차지하는 가장 흔한 종양이다. 흉선상피종의 조직학적 분류는 다양하게 제시되었으나,^{1~4)} 1999년에 WHO에서는 종양 상피세포의 모양 및 림프구와 상피세포의 비율에 따라 크게 A, B, C형으로 분류하였다.⁵⁾

WHO A, B형 흉선상피종은 흔히 흉선종(thymoma)으로 불리며, 종양 세포의 모양이 타원형 또는 방추형이고 비정형 세포핵이 드물 경우에는 WHO A형, 종양 세포의 모양이 가지돌기형 또는 상피양일 경우에는 WHO B형으로 분류한다. WHO B형은 상피세포와 림프구의 비율에 따라 세분하여 B1, B2, B3로 분류하고, 이 중 WHO B3형은 비정형 흉선종(atypical thymoma) 또는 잘 분화된 흉선상피암(well differentiated thymic carcinoma)이라는 명칭도 사용한다. WHO C형은 흉선상피암(thymic carcinoma)을 가리키며, 편평상피암, 편평상피선암 등을 모두 포함하고, 흉선종에 비해 원격전이나 림프절 전이가 많고 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.^{6,7)} 이러한 조직학적 분류는 Masaoka 병기 및 완전 절제 여부와 함께 생존율에 영향을 미치는 독립적인

이 논문은 2005년 4월 8일 접수하여 2005년 6월 7일 채택되었음.
책임저자: 안용찬, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원
방사선종양학과
Tel: 02)3410-2602, Fax: 02)3410-2619
E-mail: ycahn@smc.samsung.co.kr

예후 인자로 알려져 있으나, 이에 대해서 아직까지 논란이 있고, WHO 세포형에 따른 연구 결과는 현재까지 국내에서 보고된 바가 없다.

흉선상피종의 치료는 수술이 가장 중요하며 완전 절제 여부는 환자의 예후에 영향을 미치는 중요한 인자로 알려져 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 또한 보조적 치료로 방사선치료 및 항암 화학요법이 시행되고 있다. 방사선치료는 일반적으로 Masaoka 병기 II 이상이거나 종양을 완전 절제하지 못한 경우에 시행하고 있으며, 종양의 국소 재발을 낮춘다고 알려져 있다.¹¹⁻¹⁵⁾ 하지만 방사선치료의 방법에 있어서는 방사선 조사량도 다양하며 조사 범위 또한 종격동 전체 및 쇄골위 림프절까지 모두 포함한 것부터 종양 원발 부위에 국한하는 방법까지 다양하고 이에 대해서는 아직까지 뚜렷한 지침은 없다.

저자들은 1994년부터 삼성서울병원 흉부외과 및 방사선종양학과에서 치료를 받았던 흉선상피종 환자들을 대상으로 WHO 세포형을 비롯해서 생존율에 영향을 미치는 예후 인자를 알아보고, 방사선치료를 종양 원발 부위에 국한하여 시행하였을 때 재발 양상을 살펴봄으로써 적절한 방사선치료 방법을 제시하기 위하여 후향적 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1994년 12월부터 2004년 6월까지 삼성서울병원 흉부외과 및 방사선종양학과에서 흉선상피종으로 진단 받은 167명 중 7명(동시 발생 폐암 및 자궁 경부암 각각 1명, 치료 거부 2명, 추적 관찰 실패 1명, 재발한 흉선상피종 2명)을 제외한 160명을 대상으로 하였다. 수술 방법은 절제 가능한 종양일 경우 완전 절제를 목적으로 정상 흉선 조직을 포함한 흉선 절제술을 시행하였고, 특히 Masaoka 3, 4 병기 종양의 경우에는 혈관 및 폐 등의 주위 조직까지 포함하여 확대 흉선 절제술을 시행하였다. 흉선상피종의 병기 결정

Table 1. Masaoka Staging System for TET

Stage	Description
I	Macroscopically completely encapsulated and microscopically no capsular invasion
II	1. Macroscopic invasion into surrounding fatty tissue or mediastinal pleura or 2. Microscopic invasion into capsule
III	Macroscopic invasion into neighboring organ i.e., pericardium, great vessels, or lung
IVa	Pleural or pericardial dissemination
IVb	Lymphogenous or hematogenous metastasis

은 수술 기록 및 병리 검사결과를 바탕으로 Masaoka 병기 (Table 1)를 사용하였고, 병리 검사 결과는 1999년에 제시된 WHO 분류체계에 의하여 1명의 병리 전문의가 재분류하였다.

방사선치료는 수술한 후 3~4주 후에 종양의 완전절제가 의심되는 경우, 병리 검사결과 절제연이 양성인 경우, 조직 병리가 WHO 세포형 B2 이상인 경우, Masaoka 2병기 이상인 경우에 시행함을 원칙으로 하였다. 방사선 조사 범위는 WHO 세포형을 고려하지 않고 수술 전 영상의학적 검사 및 수술 기록을 검토한 후 종양 원발 부위에서 1.5~2 cm 여유를 두고 결정하였다. 종격동 림프절 및 쇄골위 림프절은 예방적 방사선치료 조사 범위에 포함시키지 않았다. 방사선 조사 방법은 선형가속기를 사용하였으며, 6~10 MV 광자선을 이용하여 3문 조사(ANT/RAO/LAO)법을 기본으로 하였다. 방사선 조사선량은 매일 1.8 Gy 또는 2 Gy씩, 주 5회 조사하는 통상분할조사법으로 목표선량은 54 Gy였다.

Table 2. Patients Characteristics

Characteristics	Number of patients (%)
Age (years)	
≥60	116 (72.5)
<60	44 (27.5)
Sex	
Male	83 (51.9)
Female	77 (48.1)
Myasthenia gravis	
Present	34 (21.2)
Absent	126 (78.8)
WHO type	
A	8 (5.0)
AB	30 (18.8)
B1	20 (12.5)
B2	44 (27.5)
B3	33 (20.6)
C	25 (15.6)
Masaoka stage	
I	73 (45.6)
II	29 (18.1)
III	35 (21.9)
IV	23 (14.4)
Extent of resection	
R0 resection	121 (75.6)
R1 resection	25 (15.6)
R2 resection	14 (8.8)
Radiation therapy	
Not done	61 (38.1)
Done	99 (61.9)
Chemotherapy	
Neoadjuvant	2 (1.2)
Adjuvant	11 (6.9)
Palliative	14 (8.8)
None	133 (83.1)

항암 화학요법은 Masaoka 3병기 이상의 일부 환자에서 수술 및 방사선치료와 함께 보조적으로 사용하거나, 수술이 불가능한 환자 및 추적 관찰 도중 재발한 환자에서 시행하였고, 주로 Cisplatin, Adriamycin, Cyclophosphamide 병합요법을 사용하였다.

대상 환자의 추적 관찰은 방사선치료 종료한지 4~5주 후 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하였으며, 이후 4~6개월 간격으로 영상의학적 검사를 시행하여 재발 양상을 확인하는 것을 원칙으로 하였다. 급성 및 만성 부작용은 환자의 의무기록을 검토하여 RTOG 등급에 따라 분류하였다. 생존율의 계산은 Kaplan-Meyer 법을 이용하였고, 서로 다른 군간의 생존율 비교는 log rank 법을 사용하였다. 예후 인자의 다변량 분석은 Cox regression model 을 사용하였다.

결 과

대상 환자의 추적 관찰 기간은 중앙값 40개월(2~120개월)이었고, 남자 83명, 여자 77명으로, 연령의 중앙값은 30세(13~77세)였다. 이 중 중증근육무력증을 지닌 환자는 34명(21.2%)이었다(Table 2). 수술 방법은 비디오 흉강경수술 24명(15%), 흉선 절제술 42명(26.3%), 확대 흉선 절제술 87명(54.4%), 조직검사 7명(4.3%)이었고, 146명(91.3%)에서 육안적 완전 절제(R0-1 절제)가 시행되었다. WHO 세포형은 A형 8명(5%), AB형 30명(18.8%), B1형 20명(12.5%), B2형 44명(27.5%), B3형 33명(20.6%), C형 25명(15.6%)이었고(Table 2), WHO 세포형이 B2 이상인 경우가 B1 이하인 경우보다 Masaoka 병기가 높은 경향이 있었으며($p < 0.001$ by χ^2 test), Fisher's exact test 결과 Masaoka 병기 3/4기가 1/2기에 비해 WHO 세포형 B2, B3, C가 유의하게 많았다(Table 3).

수술 후 방사선치료는 99명에게 시행하였고, 이 중 다른 병원으로 전원된 14명을 제외한 85명의 환자가 삼성서울병원에서 방사선치료를 시행하였다. 항암 화학 요법은 모두 27명에서 시행되었고, 수술 및 방사선치료 후 보조적

Table 3. Correlation between WHO Subtype and Masaoka Stage

Stage	WHO subtype	
	A, AB, B1	B2, B3, C
I	44	29
II	12	17
III	1	34
IV	1	22

$p < 0.001$ by χ^2 test

요법으로 시행한 환자는 11명, 수술 전 보조요법으로 시행한 환자는 2명, 수술이 불가능하거나 재발한 환자에서 완화적 목적으로 시행한 환자는 14명이었다.

1. 생존율 및 예후 인자

전체환자의 5년 생존율은 87.3%였다(Fig. 1). 단변량 분석결과 5년 생존율에 유의한 영향을 미치는 인자는 연령(60세 이상 77.8%, 60세 미만 91.3%: $p=0.03$), Masaoka 병기(1기 92.2%, 2기 95.4%, 3기 82.1%, 4기 67.5%: $p=0.001$), WHO 세포형(A-B1 96.0%, B2-C 82.4%: $p=0.001$), 절제 정도(완전절제 92.3%, 부분절제 및 조직검사 72.3%: $p=0.001$)였다. 다변량 분석 결과는 WHO 세포형만이 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.03$)(Table 4).

2. 치료 실패 양상

Masaoka 1-3병기 환자 137명 중 8명이 치료 후 재발하였다. 보조적 방사선치료를 시행 받은 환자는 89명 중에서 7명이 재발하였는데, 재발 부위는 늑막강 파종이 3명, 심장막강 파종 및 폐 전이 1명, 간 및 뼈 전이 1명, 폐 전이 1명, 종격동 림프절 전이 1명이었으며, 방사선조사 범위 내에서의 재발은 없었다. 수술만을 시행한 환자는 48명 중 1명에서 중앙 원발 부위에서 재발하였다.

보조적 방사선치료를 시행 받은 89명 중 외부 병원에서 방사선치료를 시행 받아 방사선조사 범위를 확인할 수 없었던 14명을 제외한 75명에서 중앙 원발 부위에 국한하여 방사선치료가 시행되었다. 이 중 육안적 완전 절제(R0-1 절제)가 시행되었던 71명 중 모두 5명에서 재발하였는데, 재발 부위는 종격동 림프절 전이가 1명이었으며, 늑막강 파종이 2명, 심장막강 파종 및 폐 전이 1명, 폐 전이 1명이었다.

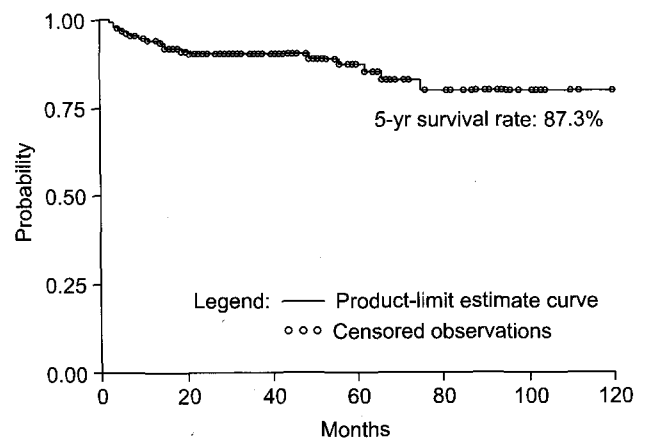


Fig. 1. Overall survival rate of 160 patients with TET. The overall survival rate at 5 years was 87.3%.

Table 4. Prognostic Factors for 5-year Overall Survival

Characteristics	5-yr overall survival rate	p-value	
		Univariate	Multivariate
Age (years)			
≥60	77.8%	0.03	0.06
<60	91.3%		
Sex			
Male	83.9%	0.23	0.28
Female	91.5%		
Masaoka stage			
I	92.2%	0.001	0.76
II	95.4%		
III	82.1%		
IV	67.5%		
Extent of resection			
R0	92.3%	0.001	0.29
R1 or 2	72.3%		
WHO			
A, AB, B1	96.0%	0.001	0.03
B2, B3, C	82.4%		
Size			
≥10 cm	87.8%	0.25	0.41
<10 cm	83.3%		
Myasthenia gravis			
Present	93.1%	0.21	0.36
Absent	85.4%		

3. 부작용

방사선치료로 인한 부작용은 삼성서울병원에서 방사선 치료를 받은 85명의 환자 중 스테로이드 투약을 요하는 방사선 폐렴은 7명(8.2%)에서, RTOG 1등급의 방사선 식도염은 13명(15.2%)에서 발생하였고, RTOG 2등급 이상의 방사선 식도염이 발생한 환자는 1명이었다.

고 안

흉선상피종의 조직학적인 분류는 현재까지 매우 다양하게 제시되었다.^{1~4)} 이러한 다양성으로 인해 각 연구 결과를 비교 평가하는 데에는 어려움이 있으며, 또한 제시된 분류법이 임상적으로 종양의 예후를 예측하는 데 큰 도움을 주지는 못했다. 1999년에 WHO에서는 Muller-Hermelink 등이 제시했던 분류법을 바탕으로 종양 상피세포의 모양 및 림프구와 상피세포의 비율에 따른 분류법을 제시하였다.⁵⁾ 이 후 여러 논문들에서 WHO 분류법에 따른 연구 결과를 보고하였고, WHO 세포형이 생존율에 영향을 미치는 독립적인 예후 인자라고 말하고 있지만, 이 점에 있어서는 아직까지 논란이 있다. Chen 등¹⁶⁾이 보고한 200명의 흉선상피종 환자를 대상으로 한 연구 결과에 따르면, Masaoka

병기가 환자의 생존율을 결정 짓는 가장 중요한 예후 인자였다($p < 0.001$). WHO 세포형에 따른 생존율은 A, AB의 경우 종양으로 인한 사망은 한명도 없었고, B1의 경우 1명(5.9%)이 사망하였으며 B2, B3, C의 경우 5년 생존율이 각각 75%, 70%, 48%로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$). 특히 Masaoka 1-2병기에서는 WHO 세포형이 환자의 생존율에 영향을 미치는 독립적인 예후 인자로 보고하였다($p < 0.003$). Okumura 등¹⁷⁾은 273명의 WHO 세포형 A~B3 환자에서 Masaoka 병기에 따른 20년 생존율은 1, 2, 3, 4기에서 각각 89%, 91%, 49%, 0%였으며, WHO 세포형에 따른 20년 생존율은 A, AB, B1, B2, B3에서 각각 100%, 87%, 91%, 59%, 36%로 Masaoka 병기($p < 0.0001$) 및 WHO 세포형($p = 0.05$) 모두 다변량 분석 결과 독립적인 예후인자로 보고하였다. Rea 등¹⁸⁾은 132명의 흉선상피종 환자를 대상으로 한 연구결과 WHO 세포형 B2, B3, C 군이 A, AB, B1 군에 비해 임상적으로 종양의 공격성이 더 심하고, 생존율에 있어서도 다변량 분석결과 유의한 차이가 있음을 보고하였다($p = 0.0001$). 본 연구에서 WHO 세포형에 따른 Masaoka 병기 분포를 살펴 보면, WHO 세포형 A, AB, B1은 58명 중 14명이, WHO 세포형 B2, B3, C는 102명 중 73명이 침윤성 흉선상피종으로 Masaoka 2병기 이상이였다. 이는 WHO 세포형이 Masaoka 병기와 밀접한 연관성을 지니며, WHO 세포형 B2, B3, C가 임상적으로 더 공격성을 지닌다는 것을 확인시켜 준다($p < 0.001$ by χ^2 test). 또한 WHO 세포형, Masaoka 병기, 완전 절제 여부, 성, 나이, 중증근무력증의 유무, 종양의 크기를 변수로 하는 다변량 분석 결과 독립적인 예후 인자임을 확인할 수 있었다($p = 0.03$). 흉선상피종의 WHO 세포형 이외에 수술적 완전 절제 여부와 Masaoka 병기가 생존율에 유의한 영향을 미치는 예후 인자라는 것은 이미 많은 연구에서 확인되었다.^{14,17,19,20)} 여러 문헌들을 종합하면 Masaoka 병기에 따른 5년 생존율은 1기에서 90~100%, 2기에서 80~100%, 3기에서 50~87%, 4기에서 36~50%로 보고되었다.^{8,19,21,22)} 본 연구에서 Masaoka 병기에 따른 5년 생존율은 1, 2, 3, 4병기에서 각각 92.2%, 95.4%, 82.1%, 67.5%로 이는 기존의 보고들과 유사하였으며, 단변량 분석 결과 역시 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p = 0.001$).

수술 후 보조적 방사선치료는 흔히 수술로서 완전 절제가 되지 않은 경우나 완전 절제가 되었다 하더라도 주위조직으로 침윤한 Masaoka 2병기 이상에서 국소 재여율을 낮출 목적으로 시행된다.^{11~15)} 최근 들어 Masaoka 2병기에서도 수술적 완전 절제가 된 경우에는 보조적 방사선치료가 필요하지 않다는 보고들도 있지만,^{23,24)} 이에 대한 전향적

연구는 아직 보고된 바가 없다. 본 연구에서 Masaoka 1병기 환자는 73명으로 이중 34명(46.6%)이 수술 후 보조적 방사선치료를 시행 받았고, 방사선치료를 받은 환자군과 받지 않았던 환자군 모두 5년 무병 생존율이 100%였다. 수술 후 방사선치료를 받은 군은 수술 후의 병리 검사 결과와 관계없이 외과의사의 주관적 판단에 따라 완전 절제 여부가 분명하지 않은 경우였고, 또 예후가 좋지 않은 WHO 세포형 B2~C 환자가 의미 있게 많았던 것을 감안할 수 있겠다. 그러나 두 군의 치료성적이 차이가 없고, Masaoka 1병기 흉선상피종은 현재까지의 문헌 보고에 의하면 수술적 완전 절제만으로도 좋은 결과를 보이고 있으며, 또한 방사선치료를 인한 추가적인 비용 및 부작용을 고려했을 때 수술로 완전 절제된 Masaoka 1병기 흉선상피종은 추가 치료없이 정기적인 추적 관찰을 하는 것이 적절한 방법이라 생각된다. Masaoka 2병기 환자는 29명으로 이 중 수술 후 보조적 방사선치료를 시행 받은 환자는 21명(72.4%)이었다. 수술 후 보조적 방사선치료를 시행 받지 않은 환자 8명 중 1명(12.5%)이 원발 종양 부위에서 재발하였고, 구제 방사선치료 후 무병상태로 추적 관찰 중인데 반해, 보조적 방사선치료를 시행 받은 환자에서는 국소 재발은 없었으며, 1명이 뼈 및 간의 원격전이가 발생하였다. 두 군간의 비교로 명확한 결론을 얻기에는 환자 수가 적지만, Masaoka 2병기 흉선상피종은 주변으로의 국소 침윤으로 인해, 종양막으로 잘 둘러싸인 Masaoka 1병기 종양에 비해 국소 재발의 위험성이 높으므로, 추가 방사선치료가 도움이 될 것으로 생각한다. 특히 WHO 세포형 B2~C의 경우에는 생물학적 특성상 좀 더 공격적인 경향을 보이므로, 보조적 방사선치료가 도움이 될 것으로 생각한다.

방사선치료의 필요성에 대한 논란과 함께 방사선치료의 방법적인 측면, 즉 보조적 방사선치료의 조사량, 조사 범위, 분할 조사 방법에 대해서는 연구마다 매우 다양하게 보고하였다. 문헌을 살펴보면 대개의 경우 수술로서 완전 절제된 경우 총 조사량 45~50 Gy까지, 육안적으로 남아 있을 경우에는 60 Gy까지 통상분할조사법(1.8~2.0 Gy/일)을 이용하여 방사선치료를 시행하였다. 조사 범위 또한 전 종격동 및 폐문 림프절을 모두 조사 범위에 포함시키는 방법에서부터 원발 종양부위만 포함시키는 방법까지 다양하게 시행되고 있다.^{25~30)} 또한 예방적으로 쇄골상부위 및 늑막 전체를 포함하여 치료하는 방법(hemithorax irradiation)도 제시되었으나,^{12,31,32)} 폐섬유화증, 심장막염 등의 부작용의 위험성이 커지기 때문에 흔히 사용되고 있지는 않다. Ogawa 등²⁵⁾은 수술로서 완전 절제된 103명의 흉선종 환자에게 보조적 방사선치료를 시행한 연구보고에서 방사선

조사범위를 원발 종양 부위에 국한한 52명의 환자에서 종격동 재발로 인한 치료 실패가 4명(8%)에서 발생한 것에 반해, 종격동 전체를 포함한 51명의 환자에서는 종격동 재발로 인한 치료 실패가 없었다고 하였다. 이를 근거로 수술 후 보조적 방사선치료를 시행할 때 종격동 전체를 포함해야 한다는 주장을 하였지만, 스테로이드 투여를 요하는 방사선 폐렴이 발생한 8명의 환자 중 7명이 방사선치료 조사범위를 종격동 전체를 대상으로 하였던 환자들로서 방사선치료로 인한 부작용은 훨씬 심하였다. 반면에 Zhu 등²⁶⁾은 175명의 흉선종 환자를 대상으로 시행한 후향적 연구에서, 침윤성 흉선종 128명의 환자의 재발양상 및 부작용을 비교하였을 때, 원발 종양 부위에서 1~2 cm의 여유를 두고 조사 범위를 결정한 83명의 환자군과 원발 종양 부위 및 전 종격동을 포함한 45명의 환자군에 있어서 국소 제어율의 차이는 없었으며, 조사 범위가 넓었던 45명의 환자 중 4명이 방사선 폐렴으로 인한 손상을 받았다고 보고하였다. 본 연구에서는 원발 종양 부위에서 1.5~2 cm 여유를 두고 조사 범위를 결정하였으며 쇄골위 림프절이나 종격동 림프절은 방사선치료 조사 범위에 포함시키지 않았다. 삼성서울병원에서 육안적 완전 절제 후 종양 원발 부위에 국한하여 방사선 치료를 시행 받았던 Masaoka 1-3병기 환자 71명 중 단 1명만이 종격동 림프절에서의 재발이 발생하였다. 또한 방사선치료로 인한 부작용은 스테로이드 복용이 필요했던 방사선 폐렴이 7명이 발생하였고, RTOG 등급 2이상의 식도염은 1명이 발생하였다. 이처럼 종양의 재발 양상을 살펴보았을 때 종격동 림프절에서의 재발로 인한 치료 실패의 위험성이 매우 낮고, 또한 방사선치료로 인한 식도염 및 방사선 폐렴의 부작용이 낮은 것을 고려할 때, 종양 원발 부위에서 1.5~2 cm의 여유를 두고 조사 범위를 정하는 것이 안전하고 동시에 적절하다고 판단된다. 또한 추가적으로 WHO 세포형을 고려하여 방사선 조사범위를 확대하는 방법도 생각할 수 있겠다. WHO C형인 경우에는 다른 세포형에 비해 종격동 림프절 전이가 흔한 것으로 알려져 있고, 다른 WHO 세포형 A, B 즉 흉선종에 비해서는 불량한 예후를 보인다. 이 때문에 여러 보고들에서는 흉선상피암을 흉선종과는 다른 임상적 범주로 간주하고 좀 더 적극적인 치료를 권하고 있다. 본 연구에서 종격동 림프절 재발을 했던 환자의 경우 Masaoka 3병기, WHO C형이었고, 방사선치료 종료 1개월 후에 조사 범위에 포함되지 않았던 좌측 기관주위 림프절에서의 재발이 확인되었다. 이를 고려할 때 WHO C형의 경우에는 방사선 조사 범위를 종격동 림프절까지 모두 포함시킬 수도 있겠다. 그러나 Masaoka 1-3병기 중 종양 원발 부위에만 방사선 조사를 받

있던 WHO C형 환자는 모두 12명으로 이 중 1명(8.3%)이 종격동 림프절 재발을 보였고, 추적 관찰 기간이 짧기 때문에 아직 명확한 결론을 내리기는 어렵다. 또한 이처럼 조사 범위만을 확대하는 것으로 치료 실패를 줄이는 데는 한계가 있다. 흉선상피종의 가장 흔한 재발 부위는 늑막강 파종 및 심장막강 파종이고, 이는 본 연구에서도 확인되었다. 예방적 흉곽(hemithorax) 방사선 조사를 통해 늑막강 파종을 줄이기 위한 보고도 있지만,³¹⁾ 이는 방사선 폐렴 및 섬유화 등의 부작용으로 인해 제약이 있다. 따라서 항암 화학요법의 추가가 절실히 요구되기는 하지만 아직까지 그 역할이 명확하게 입증된 바는 없다. 최근에는 특히 수술 절제가 어렵고, 수술 후 늑막강 파종 재발로 치료 실패의 위험이 높은 Masaoka 3병기 흉선상피종을 대상으로 수술 전 보조적 항암화학요법, 수술 및 방사선치료 후 보조적 항암화학요법과 같은 다병용치료를 이용한 좋은 결과들이 보고되었고,^{29,33-35)} 이에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것이다.

결론

WHO 세포형은 Masaoka 병기, 완전 절제 여부, 연령과 함께 흉선상피종 환자의 생존율에 영향을 미치는 예후인자이다. 수술 후 보조적 방사선치료는 Masaoka 2병기 이상에서, 조사 범위를 종양 원발 부위에 국한하여 시행하는 것이 재발 양상 및 부작용을 고려했을 때 적절할 것이다. 본 연구의 대상 추적 관찰 기간이 종양의 느린 진행을 고려했을 때 비교적 짧으므로, 명확한 결론을 위해서는 좀 더 오랜 시간의 추적 관찰이 필요할 것이다. 또한 늑막강 및 심장막강 재발을 막기 위해선 보조적 항암화학요법을 포함한 다병용 치료에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다.

참고문헌

1. Bernatz PE, Khonsari S, Harrison EG Jr, Taylor WF. Thymoma: factors influencing prognosis. *Surg Clin North Am* 1973;53:885-892
2. Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. *Hum Pathol* 1978;9:495-515
3. Marino M, Muller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985;407:119-149
4. Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer* 1985;55:1074-1086
5. Rosai J SL. Histological typing of tumours of the thymus. In: Anonymous, World Health Organization, International Histological Classification of Tumours. Heidelberg, Springer. 1999:1-16

6. Hsu CP, Chen CY, Chen CL, et al. Thymic carcinoma. Ten years' experience in twenty patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:615-620
7. Blumberg D, Burt ME, Bains MS, et al. Thymic carcinoma: current staging does not predict prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:303-308; discussion 308-309
8. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991;51:152-156
9. Wang LS, Huang MH, Lin TS, Huang BS, Chien KY. Malignant thymoma. *Cancer* 1992;70:443-450
10. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76:878-884; discussion 884-875
11. Ciernik IF, Meier U, Lutolf UM. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. *J Clin Oncol* 1994;12:1484-1490
12. Urgesi A, Monetti U, Rossi G, Ricardi U, Casadio C. Role of radiation therapy in locally advanced thymoma. *Radiother Oncol* 1990;19:273-280
13. Curran WJ Jr, Kornstein MJ, Brooks JJ, Turrisi AT, 3rd. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 1988;6:1722-1727
14. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:376-384
15. Monden Y, Nakahara K, Iioka S, et al. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, therapy, and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1985;39:165-169
16. Chen G, Marx A, Wen-Hu C, et al. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer* 2002;95:420-429
17. Okumura M, Ohta M, Miyoshi S, et al. Oncological significance of WHO histological thymoma classification. A clinical study based on 286 patients. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50:189-194
18. Rea F, Marulli G, Girardi R, et al. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:412-418
19. Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995;60:908-913; discussion 914
20. Cowen D, Richaud P, Mornex F, et al. Thymoma: results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. *FNCLCC trialists. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiother Oncol* 1995;34:9-16
21. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:1041-1047
22. Wilkins EW Jr, Grillo HC, Scannell JG, Moncure AC, Mathisen DJ. J. Maxwell chamberlain memorial paper. Role of staging in prognosis and management of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1991;51:888-892
23. Mangi AA, Wright CD, Allan JS, et al. Adjuvant radiation therapy for stage II thymoma. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1033-1037

24. Singhal S, Shrager JB, Rosenthal DI, LiVolsi VA, Kaiser LR. Comparison of stages I-II thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1635-1641; discussion 1641-1632
25. Ogawa K, Uno T, Toita T, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma: a multi-institutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer* 2002;94:1405-1413
26. Zhu G, He S, Fu X, Jiang G, Liu T. Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: a retrospective study of 175 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1113-1119
27. Batata MA, Martini N, Huvos AG, Aguilar RI, Beattie EJ Jr. Thymomas: clinicopathologic features, therapy, and prognosis. *Cancer* 1974;34:389-396
28. Hejna M, Haberl I, Raderer M. Nonsurgical management of malignant thymoma. *Cancer* 1999;85:1871-1884
29. Loehrer PJ Sr, Chen M, Kim K, et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1997;15:3093-3099
30. Shin DM, Walsh GL, Komaki R, et al. A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. *Ann Intern Med* 1998;129:100-104
31. Uematsu M, Yoshida H, Kondo M, et al. Entire hemithorax irradiation following complete resection in patients with stage II-III invasive thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:357-360
32. Chahinian AP, Bhardwaj S, Meyer RJ, Jaffrey IS, Kirschner PA, Holland JF. Treatment of invasive or metastatic thymoma: report of eleven cases. *Cancer* 1981;47:1752-1761
33. Venuta F, Rendina EA, Pescarmona EO, et al. Multimodality treatment of thymoma: a prospective study. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1585-1591; discussion 1591-1582
34. Rea F, Sartori F, Loy M, et al. Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:543-549
35. Macchiarini P, Chella A, Ducci F, et al. Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and postoperative radiation therapy for invasive thymoma. *Cancer* 1991;68:706-713

Abstract

Treatment Outcome of Thymic Epithelial Tumor: Prognostic Factors and Optimal Postoperative Radiation Therapy

Dong Ryul Oh, M.D.*, Yong Chan Ahn, M.D.*, Kwan Min Kim, M.D.[†],
Jhingook Kim, M.D.[†], Young Mog Shim, M.D.[†] and Jung Ho Han, M.D.[†]

Departments of *Radiation Oncology, [†]Thoracic Surgery, [†]Pathology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This study was conducted to analyze treatment outcome and prognostic significance of World Health Organization (WHO)-defined thymic epithelial tumor (TET) subtype and to assess optimal radiation target volume in patients receiving surgery and adjuvant radiation therapy with TET.

Materials and Methods: The record of 160 patients with TET, who received surgical resection at the Samsung medical Center, from December 1994 to June 2004, were reviewed. 99 patients were treated with postoperative radiation therapy (PORT). PORT was recommended when patients had more than one findings among suspicious incomplete resection or positive resection margin or Masaoka stage II~IV or WHO tumor type B2~C. PORT performed to primary tumor bed only with a mean dose of 54 Gy. The prognostic factor and pattern of failure were analyzed retrospectively.

Results: The overall survival rate at 5 years was 87.3%. Age (more than 60 years 77.8%, less than 60 years 91.1%; p=0.03), Masaoka stage (I 92.2%, II 95.4%, III 82.1%, IV 67.5%; p=0.001), WHO tumor type (A-B1 96.0%, B2-C 82.3%; p=0.001), Extent of resection (R0 resection 92.3%, R1 or 2 resection 72.6%; p=0.001) were the prognostic factors according to univariate analysis. But WHO tumor type was the only significant prognostic factor according to multivariate analysis. Recurrence was observed in 5 patients of 71 Masoka stage I-III patients who received grossly complete tumor removal (R0, R1 resection) and PORT to primary tumor bed. Mediastinal recurrence was observed in only one patients. There were no recurrence within irradiation field.

Conclusion: WHO tumor type was the important prognostic factor to predict survival of patients with TET. This study suggest that PORT to only primary tumor bed was optimal. To avoid pleura- or pericardium-based recurrence, further study of effective chemotherapy should be investigated.

Key Words: Thymic epithelial tumor, Postoperative radiation therapy