

흉선종의 수술적 치료 및 예후인자의 평가

정경영* · 김길동* · 문준호* · 강정수* · 고영호*

=Abstract=

Surgical Treatment and Assessment of Prognostic Factors of Thymoma

Kyung Young Chung, M.D.*, Kil Dong Kim, M.D.*, Jun Ho Moon, M.D.,
Jung Soo Kang, M.D.*, Young Ho Ko, M.D.*

The relative importance of various factors influencing the prognosis and survival in the treatment of thymoma is still controversial. Sixty five patients operated on for thymoma from Jan. 1981 to Dec. 1994 were evaluated, 28 patients(43.1%) with myasthenia gravis and 37 patients(56.9%) without. Masaoka staging revealed stage I disease in 28 patients(43.1%) , stage II in 13 patients(20.0%), stage III in 22 patients(33.8%), stage IVa in 1 patients(1.5%), and stage IVb in 1 patient(1.5%). There was no operative mortality. A complete resection was performed in 48 patients(73.8%) patients, associated in 10 patients(15.4%) with postoperative adjuvant treatment (radiotherapy 5; chemotherapy 1; radio- and chemotherapy 4). Thymomas were found to be predominantly of the epithelial type in 16 patients(24.6%), predominantly lymphocytic type in 18 patients(27.7%), and mixed in 22 patients(33.9%). The overall 5- and 10-year survival rates were 87% and 82%, respectively. Factors indicating a poor prognosis included local invasion, incomplete excision, thymic carcinoma, advanced staging and myasthenia gravis. The degree of tumor invasion turned out to be the main prognostic factor, and treatment should be planned accordingly. The prognosis is best predicted by the stage of the tumor as determined intraoperatively and is poorer in patients with incomplete resection than in those with complete resection of the thymoma. No recurrence developed in patients with stage I disease.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 29: 734-40)

Key words: 1. Thymoma

서 론

흉선종은 흉선 상피에서 발생하는 종양으로서, 종격동 종양 중 비교적 흔한 종양 중의 하나이며, 전상방 종격동

에서 가장 흔한 종양이다¹⁾. 흉선종의 예후에 영향을 미치는 인자들에 대한 연구 및 이해로서 보다 완벽한 치료 계획을 세울 수 있을 것이다²⁾. 흉선종의 악성도는 주위 조직의 침습 정도와 병리학적 검사에 의해서 결정된다^{3,4)}. 그

* 연세대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei University, College of Medicine

본 논문은 1995년 10월 19일 제 27차 대한 흉부외과학회 추계학술대회에서 구연되었음.

본 논문은 1995년도 연세대학교 의과대학 과Project 연구비의 지원에 의해 이루어졌음.

논문접수일: 96년 1월 25일 심사통과일: 96년 3월 20일

통신저자: 정경영, (120-752) 서울시 서대문구 신촌동 134, Tel. (02) 361-5595, Fax. (02) 393-6012

서 현재 대부분의 연구기관에서 홍선종과 흉선, 주위 지방 조직을 포함하는 광범위 완전절제를 하고 있다⁵⁾. 술 후 치료에 있어 방사선 치료나 항암요법의 방법면에서 아직 논란의 여지가 있다⁶⁾. 이에 연세대학교 흉부외과학교실에서는 1981년 1월부터 1994년 12월까지 신촌세브란스병원에 입원하여 홍선종 절제술을 시행한 65명을 대상으로 임상적 양상과 외과적 치료결과 및 예후인자를 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1981년 1월부터 1994년 12월까지 14년 동안 신촌세브란스병원에 입원하여 홍선종 절제술을 시행받은 홍선종 환자 65명을 대상으로 하여 연령 및 성별 분포, 임상증상 및 조직병리 소견을 조사하고 수술 후 결과에 영향을 미칠 수 있는 여러 인자들에 대하여 통계학적 분석을 시행하여 예후에 영향을 미치는 인자들을 검사해 보았다. 연령분포는 15세부터 72세까지였으며 평균연령은 47세였다. 성별 분포는 남자가 34명(52.3%) 여자가 31명(47.7%)으로 남자가 약간 많았다(Table 1).

추적방법은 외래 추적조사와 전화, 서신 추적조사, 경찰청 추적조사 등에 의하여 이루어 졌다. 통계적 처리는 생존율은 Kaplan-Meier법을 이용하였으며 생존율의 비교는 Log-Rank test를 이용하였다.

결 과

술 전 임상증상은 중증 근무력증의 증상을 가진 환자가 28명(43.1%)으로 가장 많았으며 흉통 12명(18.5%), 호흡곤란 5명(7.7%), 견관절통과 안면부종 그리고 두통 등의 증상을 보인 경우가 11명(16.9%)에서 있었으며 무증상이 9명(13.8%) 이었다. 중증 근무력증 환자 28명은 Ossermann씨 분류법상 Group I 2명, Group II 26명(mild 13명, moderate 9명, severe 4명)이었다. 수술시 절개방법으로는 흉골 정중절개가 36명(55.4%), 우후측방 개흉술이 15명(23.1%), 좌후측방 개흉술이 12명(18.5%) 그리고 Clamshell 절개가 2명(3.1%) 이었다.(Table 1) 술 후 측정된 종양의 크기는 평균 7.9cm였으며 1mm에서 18cm까지 다양한 크기를 보였다. 수술은 완전 절제가 가능하였던 경우가 48명(73.8%), 완전 절제가 불가능하였던 경우가 17명(26.2%)였다. 병리 소견에 따른 분류는 임파관형이 18명(27.7%), 상피세포형이 16명(24.6%), 혼합형이 22명(33.8%), 홍선암이 9명(13.8%)였다. Masaoka 분류법에 의한 임상

Table 1. Clinical Characteristics and Surgical Approach

Variables	Jan. 1981-Dec. 1994
Period	Jan. 1981-Dec. 1994
Nurumber(명)	65
Age (year)	
Mean \pm standard error	47 \pm 12.38
Range	15-72
Sex (male : female)	34 : 31
Preoperative Symptom	
MG symptom	28(43.1%)
Chest pain	12(18.5%)
Dyspnea	5(7.7%)
No symptom	9(13.8%)
Others	11(16.9%)
Surgical approach	
Median sternotomy	36(55.4%)
Rt. posterolateral thoracotomy	15(23.1%)
Lt. posterolateral thoracotomy	12(18.5%)
Clam-shell incision	2(3.1%)

SE : Standard Error RT: right
MG : Myasthenia Gravis Lt : Left

적 분류는 제I기 28예(43.1%), 제II기 13예(20.0%), 제III기 22예(33.8%), 제IVa기 1예(1.5%)와 제IVb기 1예(1.5%)였다. 수술 사망례는 없었으며, 술 후 발생한 합병증 3예(4.6%)는 출혈 1예, 무기폐 1예, 창상감염이 1예였다.

술 후 추적조사는 63예(96.9%)에서 가능하였으며 추적 기간은 4 개월에서 176 개월까지였으며 평균 57.7 개월이었다. 만기 사망례는 총 11예(16.9%)였으며 사망원인은 홍선종과 관련된 만기사망이 7예(63.6%), 홍선종과 관련이 없는 경우가 2예(18.2%), 사망 원인을 알 수 없었던 경우가 2예(18.2%)였다(Table 2).

전체 환자의 진성 생존율(actuarial survival rate)은 5년이 87%, 10년이 82%였다(Fig. 1).

완전 절제가 가능했던 환자에서 5년 생존율이 97%, 10년 생존율은 90% 였으며, 완전 절제가 불가능한 환자에서는 5년과 10년 생존율이 공히 53%로서 완전 절제가 가능했던 환자 군에서 통계적으로 유의하게 생존율이 높았다($p=0.0006$)(Fig. 2).

Masaoka씨 임상병기에 따른 생존율은 I기에서 5년과 10년 생존율이 공히 100%, II기에서는 5년 생존율 100%와 10년 생존율 83%, III기에서는 5년과 10년 생존율 공히 68%였으며 IV기에서는 5년 생존율이 50%로서 통계적으로 유의하게 각 병기별로 생존율에 차이를 보였다

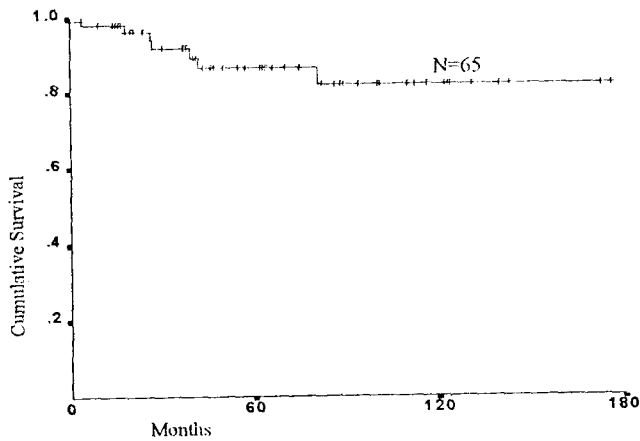


Fig. 1 Actuarial survival rate of all patients

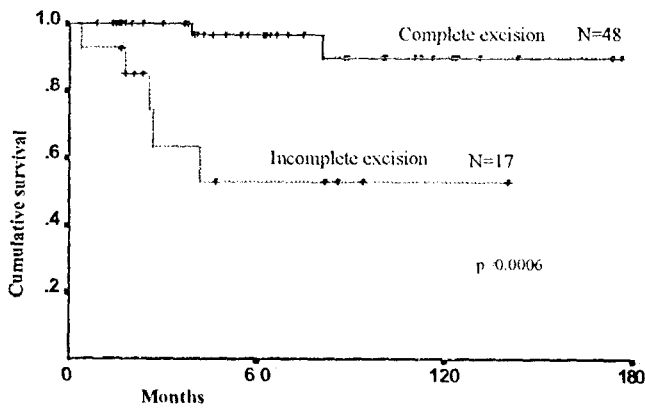


Fig. 2 Survival rates of patients undergoing complete versus incomplete resection

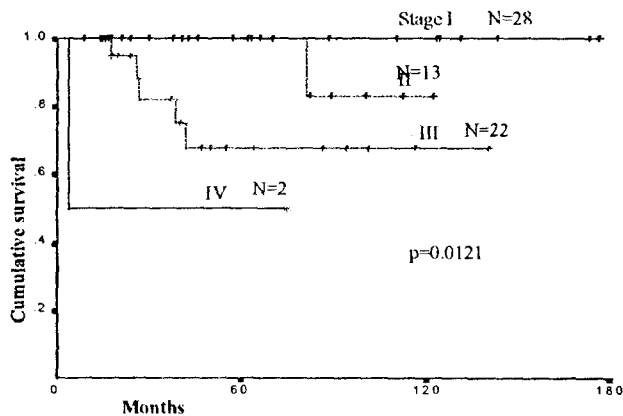


Fig. 3 Survival rates of patients with various staging

Table 2. Tumor Characteristics and Surgical Results

Tumor		
Size (mean)		7.9±0.45cm(1mm-18cm)
Degeneration	Yes	18(27.7%)
	No	47(72.3%)
Invasion	Yes	37(56.9%)
	No	28(43.1%)
Excision	Complete	48(73.8%)
	Incomplete	17(26.2%)
Pathological type		
	Lymphocytic	18(27.7%)
	Epithelial	16(24.6%)
	Mixed	22(33.8%)
	Thymic carcinoma	9(13.8%)
Clinical stage		
	I	28(43.1%)
	II	13(20.0%)
	III	22(33.8%)
	IVa	1(1.5%)
	b	1(1.5%)
Operation Mortality		0
Complication		3(4.6%)
	bleeding	1
	atelectasis	1
	wound infection	1
Follow-up		
	Number	63(96.9%)
	Mean(Months)	57.7
	Range(Months)	4-176
	Late death	11(16.9%)
	tumor related	7(63.6%)
	tumor not related	2(18.2%)
	unknown	2(18.2%)

(p=0.0121)(Fig. 3).

침습성 흉선종과 비침습성 흉선종에 따른 생존율은 침습성 흉선종에서 5년 생존율 77%, 10년 생존율 70% 였으며 비침습성 흉선종에서는 5년과 10년 생존율이 공히 100%로서 통계적으로 유의한 생존율의 차이를 보였다(p=0.0180)(Fig. 4).

흉선종의 크기에 따른 생존율은 10cm를 기준으로 하여 10cm 미만에서 5년과 10년 생존율 공히 86%, 10cm이상에서 5년과 10년 생존율이 각각 85%와 77%로서 두 군간에 크기에 따른 생존율에 있어서 통계적 유의성은 없었다(p=0.4077)(Fig. 5).

흉선종 환자에서 중증 근무력증의 동반 여부에 따른 생

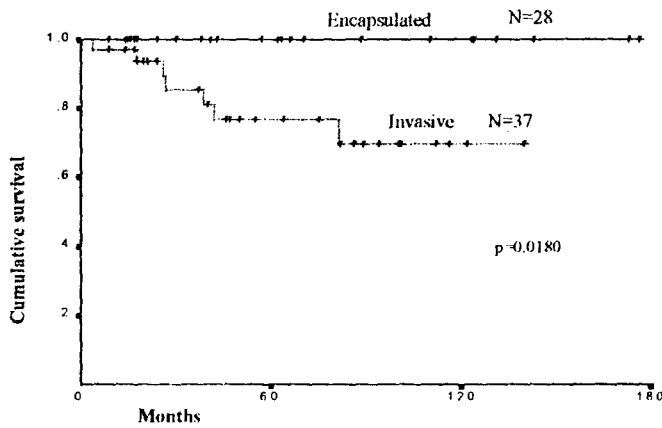


Fig. 4 Survival rates as tumor

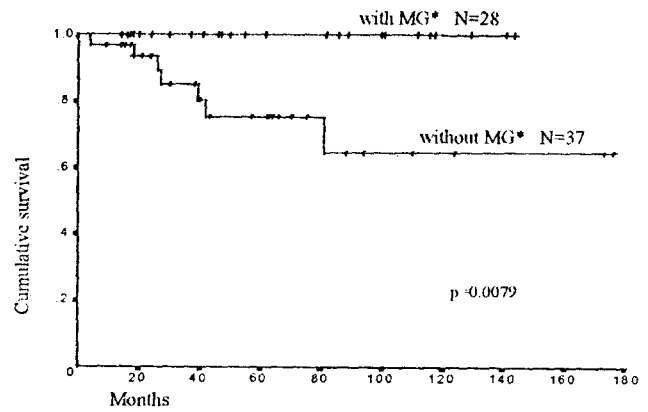


Fig. 6 Survival rates of patients with MG versus without MG*
MG : Myasthenia gravis)

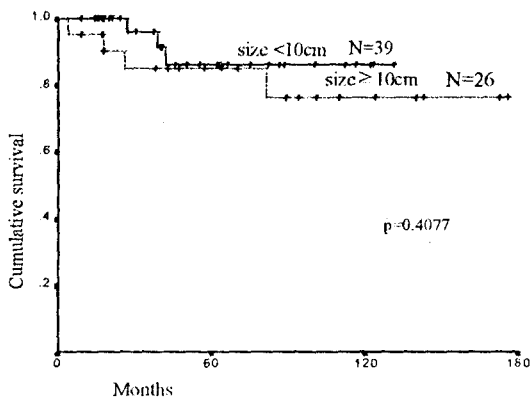


Fig. 5 Survival rates as tumor size

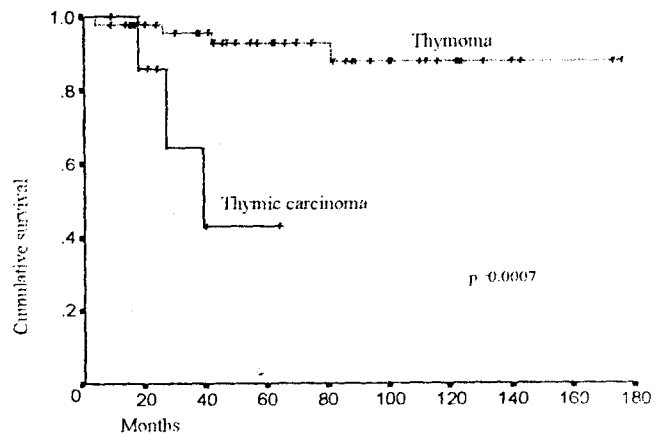


Fig. 7 Survival rates of patients with thymoma versus thymic carcinoma

존율의 차이는 중증 근무력증을 동반한 경우 5년과 10년 생존율이 공히 100%였으며 동반하지 않은 경우에서 5년 생존율이 75%, 10년 생존율은 65%로 중증근무력증을 동반한 경우에서 생존율이 통계적으로 유의하게 더 높았다 ($p=0.0079$) (Fig. 6).

흉선종과 흉선암에서의 생존율은 5년 생존율에 있어서 흉선종 93% 흉선암 43%로 흉선종에서 생존율이 통계적으로 유의하게 높았다 ($p=0.0007$) (Fig. 7).

술 전 증상의 유무에 따른 생존율의 차이는 술 전 증상이 있었던 경우에서 5년과 10년 생존율이 공히 85%였으며 술 전 증상이 없었던 경우에서는 5년 및 81개월 생존율이 각각 100%와 50%로서 두군 간에 유의한 차이는 없었다 ($p=0.8751$) (Fig. 8).

병리학적 세포형에 따른 생존율의 차이는 임파구형에서

5년과 10년 생존율이 공히 87%, 상피세포형에서는 5년과 10년 생존율이 공히 89%, 혼합형에서는 5년과 10년 생존율이 각각 100%와 86%로 세 군 간에 유의한 차이가 없었다 ($p=0.8023$) (Fig. 9).

병리조직 검사상 출혈이나 석회화, 낭종성 변화 등의 변성 (degeneration)의 유무에 따른 생존율은 변성이 없는 경우 5년과 10년 생존율 공히 90%였으며 변성이 있는 경우 5년과 10년 생존율이 각각 83%와 71%로 두군 간에 유의한 차이는 없었다 ($p=0.4231$) (Fig. 10).

환자를 15~30세, 31~45세, 46~60세 그리고 61~72세의 4 군으로 분류하여 각 군 간에 생존율에 차이가 있는지 보았으나 통계적 유의성은 없었다 ($p=0.3331$) (Fig. 11). 성별에 따른 생존율의 차이는 남자에서 5년과 10년 생존율이 공히 80%였고, 여자에서 92%와 83%로 두군 간에 통

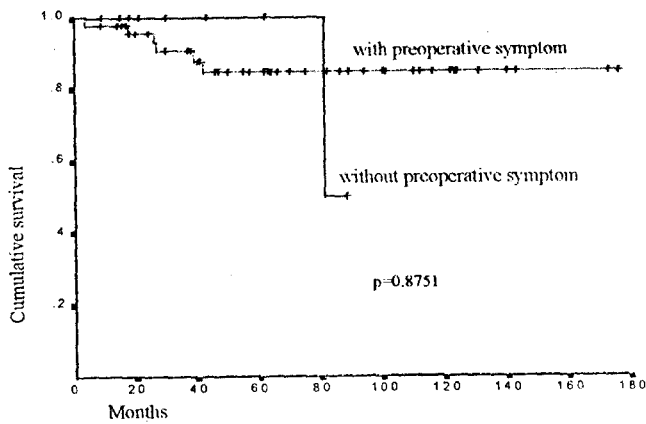


Fig. 8 Survival rates of patients with preoperative symptom versus without preoperative symptom

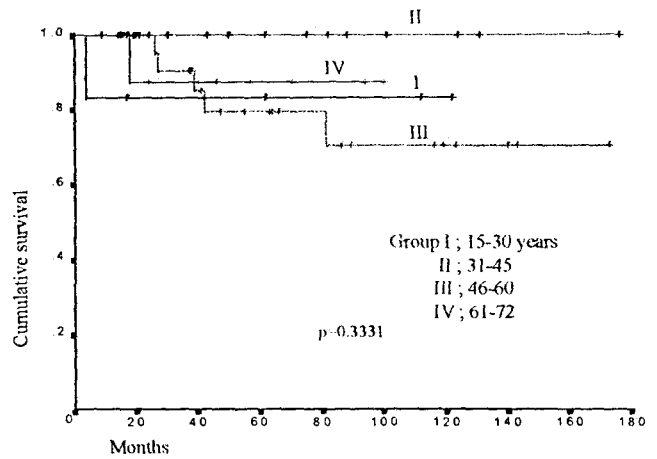


Fig. 11 Survival rates of patients of each age groups

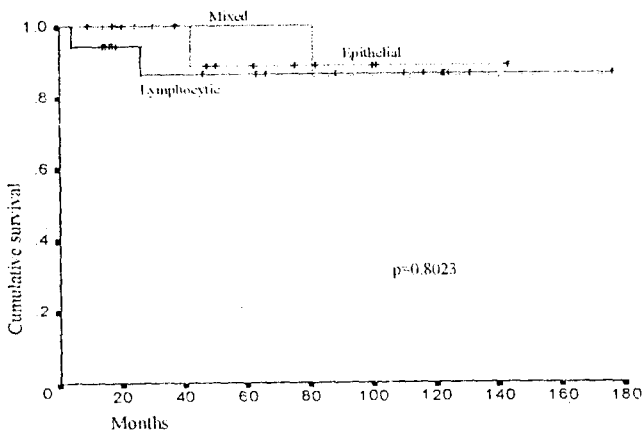


Fig. 9 Survival rates of patients with various types

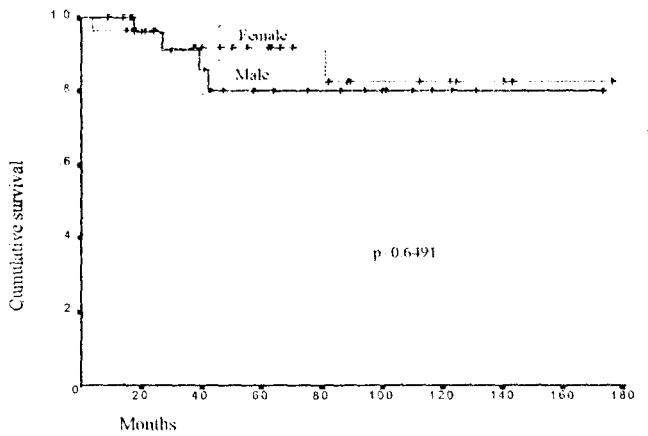


Fig. 12 Each survival rates as sex

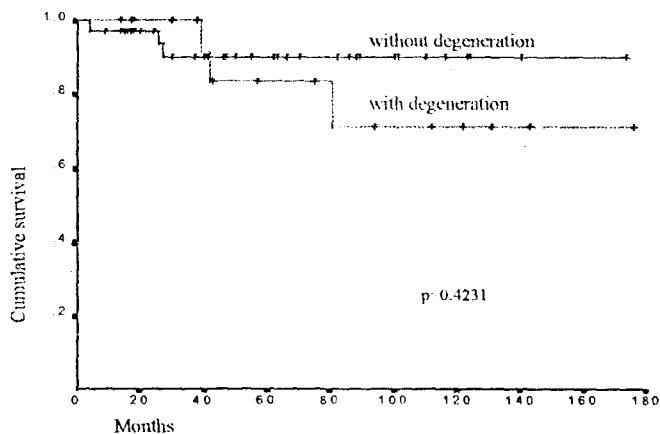


Fig. 10 Survival rates of patients with degeneration versus without degeneration

계적 유의성은 없었다($p=0.6491$)(Fig. 12).

고찰

홍선종의 치료 후 예후에 영향을 미치는 인자들에 대한 연구 및 이해는 홍선종의 치료에 있어서 보다 완벽한 계획을 세울 수 있을 것이다²⁾. 그러나 홍선종은 임상적 그리고 조직병리학적으로 변화가 많아 치료 후 영향을 미치는 예후인자를 알아내는데 있어 매우 힘들다. 홍선종의 예후인자와 수술 후 생존률에 대한 많은 연구가 있어 왔으며, 결과로써 종양의 침습 유무 및 정도 즉 임상적 병기가 주 예후인자라 하였다⁷⁻⁹⁾. Etienne등²⁾은 홍선종 수술 후 5년, 10년,

20년 생존율을 각각 52%, 46%, 21%로 발표하였고, 술 후 예후에 영향을 미치는 인자는 국소적 침습(local invasion), 조직학적으로 상피세포형, 흉선종과 관련된 증상이 있는 경우 등으로 발표 하였다. Wilkins 등⁸⁾은 10년 생존율을 63.7%로 발표하였고, 기별로는 I기에서 78.3%, II기 74.7%, III기 20.8%였다. 본 연구에서는 5년 및 10년 생존율이 87%와 82%였고 Masaoka씨 임상병기별 생존율은 I기에서 5년과 10년 생존율이 공히 100%, II기에서는 5년 생존율 100%와 10년 생존율 83%, III기에서는 5년과 10년 생존율 공히 68%였으며 IV기에서는 5년 생존율이 50%를 보였다. 본 연구에서도 Masaoka 임상병기에 따른 술 후 생존율에 있어서 차이가 있었으며, 또한 침습성 흉선종(Stage II-IV)과 비침습성(Stage I) 흉선종에서도 생존율에 차이가 있었다. Fuentes 등¹⁰⁾에 의하면 흉선종의 완전 절제 여부가 예후에 영향을 미친다고 발표 하였으며, 본 연구에서도 완전 절제가 시행되었던 경우와 그렇지 못한 경우에서 생존율에 유의한 차이를 보였다.

술 전 중증 근무력증의 유무가 술 후 생존율에 미치는 영향에 대해서는 대부분의 연구^{2,8,12)}에서 관계가 없다 하였고, Maggi 등¹³⁾은 술 전 중증 근무력증이 동반된 경우에서 술 후 생존율이 더 높았다고 발표 하였다. 본 연구에서는 술 전 중증 근무력증이 동반된 경우에서 생존율이 의미있게 높았다. 이는 중증 근무력증의 치료 중 흉선종이 조기에 발견될 가능성이 많기 때문이라고 저자들은 생각되어진다. Etienne 등²⁾은 흉선종과 관련된 증상이 있을 때 술 후 예후가 안 좋다고 발표하였으나 본 연구에서는 증상의 유무에 따른 생존율의 차이가 없었다.

Etienne 등²⁾은 흉선종의 조직학적 분류에 따라 상피세포형이 가장 예후가 안 좋다고 하였으나 본 연구에서는 림프구형과 다른 세포형과의 생존율에 있어서 유의한 차이가 없었다. 그리고 흉선종의 병리적 변성(석회화, 출혈, 낭종성 변화)유무에 따른 생존율의 차이가 없었다. 흉선종과 흉선암의 술 후 생존율은 유의하게 흉선종에서 높았다.

전체 환자 65명을 연령에 따라서 4군으로 나누어 술 후 생존율의 차이를 비교해 보았으나 유의한 차이가 없었다.

침습성 흉선종의 치료는 아직 확실하게 규명되지 않았으나 Shimizu 등¹⁴⁾에 의하면 가능하면 완벽한 절제술과 혈관성형술 등을 함께 시행함으로써 예후를 좋게 할 수 있었으며 생존율을 개선시킬 수 있었다고 보고 하였고, Nakahara 등⁵⁾은 완벽한 절제와 임상병기, 세포형에 관계없이 술 후 보조적 방사선 치료를 시행해 줄 것을 강력히 권장 하였다. Fujimura 등¹⁵⁾은 수술시 완전 절제가 불가능하였을 경우는 술 후 보조적인 약물 치료뿐만 아니라 방사

선 치료도 해줄 것을 권장하였다. 본 연구에서는 17예(26.2%)에서 완전절제가 불가능하였으며 이중 5례에서 방사선 치료를 단독으로 시행 하였으며, 4예에서는 방사선 치료와 항암요법을 병행하였고, 1예에서는 항암요법만을 시행하였다. 술 후 보조적인 약물치료나 방사선학적 치료에 있어서 어떠한 치료가 가장 좋은가에 대해서는 아직까지도 논란이 계속되고 있다⁹⁾. Rea 등¹⁶⁾은 침습성 흉선종의 치료에 있어서 술 전 항암치료(neoadjuvant chemotherapy)를 먼저 시행한 다음에 수술적 치료를 하고 술 후 방사선 치료를 하여 좋은 결과를 얻었다고 발표하였다. 또한 침습성 흉선종의 치료는 Shimizu 등¹⁴⁾이 주장한 것처럼 가능하면 모든 종양을 절제해 주는 것이 좋은 결과를 가져온다. Haniuda 등¹⁷⁾은 술 후 병리학적으로 종격동 늑막(mediastinal pleura)을 침습한 병기 이상에서는 방사선 치료를 꼭 시행할 것을 권장 하였다. Monden 등¹⁸⁾은 술 후 재발되는율이 보다 진행된 흉선종에서 높고 중증 근무력증을 동반하지 않은 경우에서 보다 더 재발율이 높다고 보고하였다. 본 연구에서는 6례에서 술 후 재발하였으며 이들 중 1례에서 stage II, 5례에서 stage III였으며, 전례에서 중증 근무력증을 동반하지 않았었다. 재수술을 시행한 환자는 없었다.

결론적으로 본 연구에서는 흉선종의 치료 후 생존율에 영향을 미칠 수 있는 예후인자는 임상병기, 종양의 주위조직 침습여부, 종양의 완전절제 여부, 흉선종과 흉선암 여부, 술 전 중증근무력증의 동반 여부였고 조직학적 세포형, 종양의 크기, 종양의 병리학적 변성 유무, 술 전 증상의 동반 여부, 나이, 성별 등은 생존율에 영향을 미치는 인자가 아니었다.

결 론

연세대학교 흉부외과학 교실에서는 1981년 1월부터 1994년 12월까지 65예의 흉선종 환자를 외과적으로 치료하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전체 환자의 5년과 10년 생존율은 87%와 82%였다.
2. 흉선종의 수술적 치료 후 생존율에 영향을 미칠 수 있는 예후인자는 임상병기, 종양의 주위조직 침습여부, 종양의 완전절제 여부, 흉선종과 흉선암 여부, 술 전 중증근무력증의 동반 여부였고, 조직학적 세포형, 종양의 크기, 종양의 병리학적 변성 유무, 술 전 증상의 동반 여부, 나이, 성별 등은 생존율에 영향을 미치는 인자가 아니었다.

참고 문헌

1. Trastek VF, Shields TW. *Surgery of the thymus gland*. In: Shields TW. *General thoracic surgery*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1994;1770-801
2. Etienne T, Deleaval PJ, Spiliopoulos A, Megevand R. *Thymoma: prognostic factors*. Eur J Cardiothorac Surg 1993;7:449-52
3. Bergh NP, Gatzinsky P, Larsson S, Lundin P, Rindell B. *Tumors of the thymus and thymic region. I. Clinicopathological studies on thymoma*. Ann Thorac Surg 1978;25:91-8.
4. Monden Y, Tanioka T, Maeda M, Masaoka A, Nakahara K, Kawashima Y. *Malignancy and differentiation of neoplastic epithelial cells of thymoma*. J Surg Oncol 1986;31:130-8
5. 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;95:1041-7
6. Nakahara K, Fujii H, Kawashima Y. *Surgery and irradiation in the management of thymoma*. La Chir Tor 1989;42:211-6
7. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. *Thymoma: a clinicopathologic review*. Cancer 1987;60:2727-43
8. Wilkins EW Jr, Grillo HC, Scannelle JR, Moncure AC, Mathisen DJ. *Role of staging in prognosis and management of thymoma*. Ann Thorac Surg 1991;51:888-92
9. Cooper JD. *Current therapy for thymoma*. Chest 1993;103:334-6
10. Fuentes P, Leude E, Ruiz C, et al. *Treatment of thymoma. A report of 67 cases*. Eur J Cardiothorac Surg 1992;6:180-7
11. Gamondes JP, Balawi A, Greenland T, et al. *Seventeen years of surgical treatment of thymoma: factors influencing survival*. Eur J Cardiothorac Surg 1991;5:124-31
12. Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F et al. *Analysis of prognostic factors and clinicopathological staging of thymoma*. Ann Thorac Surg 1990;50:534-8
13. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. *Thymoma: results of 241 operated cases*. Ann Thorac Surg 1991;51:152-6
14. Shimizu N, Moriyama S, Aoe M, Nakata M, Ando A, Teramoto S. *The surgical treatment of invasive thymoma. Resection with vascular reconstruction*. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:414-20
15. Fujimura S, Kondo T, Handa M, Shiraishi Y, Tamahashi N, Nakada T. *Results of surgical treatment for thymoma based on 66 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;93:708-14
16. Rea F, Sartori F, Loy M, et al. *Chemotherapy and operation for invasive thymoma*. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:543-9
17. Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H, Kobayashi O, Yamada T, Lida F. *Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma*. Ann Thorac Surg 1992;54:311-5
18. Monden Y, Nakahara K, Lioka S, Ohno K, Y, Hashimoto J, Kitagawa Y, Masaoka A, Kawashima Y. et al. *Recurrence of thymoma: clinicopathological features, therapy, and prognosis*. Ann Thorac Surg 1985;39:165-9

=국문초록=

1981년 1월부터 1994년 12월까지 흉선종으로 세브란스병원에서 수술한 65명의 환자를 대상으로 하였다. 환자중 28명 (43.1%)이 중증근무력증을 동반하고 있었으며 마사오카 병기에 의하면 1기 28명 (43.1%), 2기 13명 (20.0%), 3기 22명 (33.8%), 4기a와 4기b가 각각 1명 (1.5%) 이었다. 수술사망은 없었고 완전절제가 48명 (73.8%)에서 가능했으며 수술 후 보조치료는 10명에서 시행하여졌다. 병리학적분류로 24.6%가 상피세포형, 27.7%가 림파구형, 33.9%가 혼합형이었다. 5년과 10년 생존율은 각각 87%, 82% 이었으며 흉선종의 수술 후 예후인자는 종양의 국소침윤여부, 종양의 완전절제여부, 흉선암, 병기, 중증근무력증의 동반 여부였다. 1기 흉선종 환자에서는 재발이 없었다.