

새로운 World Health Organization 분류에 의해 재분류한 흉선상피종의 면역조직화학적 발현 분석

박성혜 · 김한성 · 김한겸¹ · 신봉경¹
홍승모² · 노재윤²

인제대학교 의과대학 일산백병원
¹고려대학교 의과대학 안암병원
²울산대학교 의과대학 서울중앙병원
병리학교실

접 수 : 2001년 3월 31일
게재승인 : 2001년 8월 1일

책임저자 : 박 성 혜
우 411-706 경기도 고양시 일산구 대화동
2240
인제대학교 의과대학 일산백병원 해부병리과
전화: 031-910-7141
Fax: 031-910-7139
E-mail: sunghye@ilsanpaik.ac.kr

Immunophenotype of Thymic Epithelial Tumors According to the New World Health Organization Classification

Sung-Hye Park, Han-Seong Kim, Han Kyeom Kim¹, Bong Kyung Shin¹
Seung-Mo Hong² and Jae Y. Ro²

Departments of Pathology, IlsanPaik Hospital, Inje University, Ilsan, Anam and Guro Hospitals, ¹Korea University and Asan Medical Center, ²Ulsan University, Seoul, Korea

Background : To identify the expression patterns and usefulness of various antibodies in making diagnoses and predicting prognoses, an immunohistochemical study was performed on thymic epithelial tumors (TETs). **Methods :** Forty-two cases of TETs were reclassified according to the new World Health Organization (WHO) classifications. CD3, CD5, CD79a, CD99, pan-, high- and low-molecular weight cytokeratins, EMA, vimentin, MIB-1 (Ki67) and p53 immunostaining were carried out. **Results :** There were two, twelve, eight, two, thirteen and one case for type A, AB, B1, B2, B3 and C, respectively. Combined B1/B2 and B2/B3 were 2 cases each. Fourteen cases (33.3%) had myasthenia gravis. CD99 was immunoreactive mainly in cortically derived lymphocytes, while CD3 and CD5 were immunoreactive in medullary-derived lymphocytes. CD5 immunoreactivity was negative in all thymic epithelial cells, except for one case of type B3. MIB-1 indices were highly expressed in cortical lymphocytes and some thymic epithelial cells, but did not show any correlation with grades. p53 in thymic epithelial cells was expressed in 6 (46%) out of 13 cases of type B3 and one case of type C, and it was negative in all other subtypes. **Conclusions :** Only p53 was helpful for predicting high grades (B3 and C) ($p < 0.05$). By MIB-1 indices, we could tell how many cortical immature lymphocytes were occupied in TETs, however, grading could not be achieved.

Key Words : Thymus gland, Neoplasms, Immunohistochemistry, World Health Organization, Histological classification

흉선상피종은 조직학적 양상의 다양성, 종양 분류법의 빈번한 변화, 그리고 자가면역질환 등과의 관련성으로 인하여 진단이 쉽지 않은 종양이다.¹⁻⁵ 일부의 학자들은 병기의 중요성을 강조하면서, 주변 조직으로의 침윤과 재발의 잠재능을 가지고 있어 기본적으로는 저등급의 악성 종양에 속하는 것으로 보고 있다.^{1,5} 왜냐하면 형태학적으로 완전히 양성인 흉선상피종 중에 재발, 전이 및 사망에 이른 예들의 보고가 있기 때문이다.¹ 예를 들어 조직학적으로 양성인 경우 대부분 I기이지만, II기인 것이 1/3이나 되며, 5%는 주변 조직으로 침윤을 보이는 III기이다.⁶ 그러나 물론 조직학적으로 양성인 경우, 수술로 완전 절제가 가능하여 소수의 예외를 제외하고는 일반적으로 예후가 매우 좋은 것으로

알려져 있다.

흉선상피종은 1999년 새로운 World Health Organization 분류법(WHO 분류)이 도입되고, 본 종양의 발생에 관한 유전 정보의 발견, 그리고 이 종양과 관련한 자가면역질환에 관한 세포 및 분자 수준의 면역병리 기전이 발견되면서 새롭게 조명을 받고 있는 분야이기도 하다.^{3,6}

과거 분류법은 조직학적 아형의 제목이 너무 길고, 예후와의 연관성을 쉽게 알 수 없는 단점이 있었다. 그러나 새로운 WHO 분류는 Muller-Hermelink 분류(M-H 분류)를 근간으로 A, B, C의 알파벳으로 조직학적 아형을 표기하여 쉽게 접근하게 하였다(Table 1).⁶⁻⁹ 이 분류법은 A와 AB는 양성 흉선종으로, B1-

B3 (흉선형)는 저등급의 악성 흉선종(악성형 I)으로, C (비흉선형)형은 고등급의 악성 흉선종(악성형 II)으로 명시하여 분류를 단순화하면서도 생물학적 등급을 알기 쉽게 하였다.⁷

그러나 흉선상피종의 새로운 분류법은 그간의 변천을 통하여 합일에 이른 것으로 보기보다는 여전히 많은 논쟁을 불러일으키는 것으로 볼 수 있다. 그간의 흉선상피종 분류에 따른 논쟁은 크게 두 부류로 나눌 수 있다. 그 한 부류는 조직학적 분류와 등급은 예후와 관련이 없고 병기가 중요하다고 주장하는 부류이다. 그 이유로 흉선상피종이 흉선상피와 림프구의 혼합을 보이면서 그 혼합 비율이 천차만별인 점, 흉선상피의 형태학적 이형성의 척도가 모호한 점, 그리고 조직학적 분류보다 주변 조직으로의 침습 여부 및 전이 여부에 따른 병기가 예후를 좌우하는 점 등을 들고 있다. 이 부류에는 Rosai 등¹¹과 Suster와 Moran 그룹¹²⁻¹⁴ 등이 속한다. Rosai 등¹¹은 흉선상피종을 비침습형, 침습형, 비흉선형 악성상피종의 세 부류로 나누었다. Suster와 Moran 등¹²⁻¹⁴은 흉선상피종의 각각의 조직학적 아형들은 태아부터 성인에 이르러 퇴화하기까지의 흉선 발달, 각 단계를 반영하는 모습으로 나타나므로 한 질환의 스펙트럼이지 생물학적 예후가 판이하게 다른 각각의 질환이 아니라고 주장하고 있다. 이에 맞서는 또 한 부류는 조직학적 분류와 예후가 밀접한 상관관계에 있다고 주장하는 부류로 1986년 M-H 분류¹⁰와 1999년

WHO 분류를 정립한 그룹들이 이에 속한다.⁶⁻⁹

흉선상피종의 WHO 분류는 그간의 많은 임상-병리학적 연구 및 예후 수치를 바탕으로 확립되어, 병리학적으로 진단을 할 때 이제 일차 분류법으로 널리 받아들여지는 추세이다. 따라서 저자 등은 과거 다양한 분류법으로 진단되었던 흉선상피종을 이 새로운 WHO 분류법으로 재분류하고, 진단과 예후 판별에 도움이 된다고 알려진 종양억제유전자 단백질인 p53, 증식능을 보는 MIB-1 (Ki67), 그리고 흉선종 중에서는 악성에서 발현한다고 알려진 CD5¹⁵의 발현 양상이 실제로 어느 정도 진단 및 예후 예측에 도움이 되는지를 알고자 하였다. 그 외의 다른 면역항체도 분석하여 흉선상피종의 각 조직학적 아형에서 어떻게 발현되는지, 침윤된 림프구가 어떤 면역항체를 발현하는 림프구인지, 흉선상피세포는 어떤 Cytokeratin (CK)을 어떤 양상으로 발현하는지와 이러한 면역항체가 조직학적 아형을 분류하고 진단하는데 유용성이 있는지 알아보았다.

재료와 방법

총 42예의 흉선상피종과 5예의 정상 흉선을 재료로 하였다. 흉선상피종 중 21예는 울산의대 서울중앙병원(1992-1999년)에서 수술을 받았고, 20예는 고려의대 안암병원과 구로병원(1994-1999년)에서, 1예는 인제의대 일산백병원(2000년)에서 각각 수술을 받았다. 상기 증례들의 가능한 모든 HE 염색을 한 유리 슬라이드를 후향적으로 저자 중 다섯 명의 병리의사가 각각 관찰하여 99년 발표된 새로운 WHO 분류에 따라 재분류하였다.⁶⁻⁹ 각 예로부터 대표적인 파라핀 블록을 하나씩 택하여 2-3 μm로 절편한 후 통상의 LSAB 방법에 따라 다음의 면역염색을 시행하였다. 사용한 면역 항체는 CD3, CD5, CD99, CD79a, 각종 CK로 panCK (AE1/AE3), high molecular weight (HMW) CK (AE3), low molecular weight (LMW) CK (AE1), epithelial membrane antigen (EMA), vimentin, MIB-1 (Ki67)과 p53으로 Table 2에 요약하였다. 각각의 항체에 대한 양성 대조군(Table 2)을 이용하였으며, 음성 대조군은 일차 항체를 생략하고 염색한 것으로 하였다. 면역조직화학 염색한 결

Table 1. Summary of the new WHO classification of the thymic epithelial tumors (1999)

Type	Histogenetic classification of histologic subtypes	Clinicopathologic classification
A	Medullary thymoma	Benign thymoma
AB	Mixed thymoma	
B1	Predominantly cortical	Malignant thymoma category I
B2	Cortical	
B3	Well-differentiated thymic carcinoma	Malignant thymoma category II
C	Epidermoid keratinizing carcinoma	
	Lymphoepithelioma-like carcinoma	
	Sarcomatoid carcinoma	
	Basaloid carcinoma	
	Mucoepidermoid carcinoma	
	Undifferentiated carcinoma	

WHO: World health organization.

Table 2. Summary of primary antibodies used in this study

Primary antibody	Clonality	Dilution	Company	Positive control
CD3	monoclonal	1:100	Dako (California, U.S.A.)	tonsil
CD5	monoclonal	1:40	Dako (California, U.S.A.)	tonsil
CD99	monoclonal	1:100	Dako (California, U.S.A.)	normal thymus
PanCK (AE1/AE3)	monoclonal	1:160	Immunotech (Marseille, France)	tonsil
LMW CK (AE3)	monoclonal	1:200	Immunotech (Marseille, France)	tonsil
HMW CK (AE1)	monoclonal	1:50	Dako (U.S.A.)	adenocarcinoma
EMA	monoclonal	1:100	Immunotech (Marseille, France)	adenocarcinoma
Vimentin	monoclonal	1:50	Dako (U.S.A.)	normal thymus
MIB-1 (Ki67)	monoclonal	1:100	Immunotech (Marseille, France)	breast carcinoma
p53	monoclonal	1:50	Zymed (Sanfrancisco, U.S.A.)	breast carcinoma

Table 3. Clinical summary of the cases in this study

	Normal thymus	Classification of thymic epithelial tumors (WHO, 1999)							
		A	AB	B1	B1/B2	B2	B2/B3	B3	C
Number of cases	5	2	12	8	2	2	2	13	1
Mean age (years)		62	42	53	60	48	24	52	52
Mean size of tumor (cm)		6	7	6.8	8	9	5.3	8.2	8
Invasiveness (%)		0	16.7	37.5	50	0	0	46.2	100
Myasthenia gravis (%)		50	16.7	62.5	0	50	50	30.8	0

WHO: World health organization.

Table 4. Stages according to each subtypes of thymic epithelial tumors

Stage	A/AB	B1-3	C	Total
I	12	17	0	29 (69.0%)
II1	2	4	0	6 (14.3%)
II2	0	2	0	2 (4.8%)
III	0	4	1	5 (11.9%)
IV	0	0	0	0 (0.0%)
Total	14	27	1	42 (100.0%)

과는 3명의 병리 의사가 분석하였다. p53의 경우 10% 이상의 세포에서 핵염색이 강할 때 양성으로 판독하였다.

결 과

흉선상피종 42예는 Type A, AB, B1, B2, B3, C가 각각 2예, 12예, 8예, 2예, 13예, 그리고 1예였으며, 결합형(combined

type)은 B1/B2와 B2/B3가 각각 2예씩이었다(Table 3). 남자 대 여자의 비는 20:22였다. 14예(33.3%)는 중증근무력증이 동반된 예였다. 연령 분포는 17세에서 76세까지였고 평균 연령은 51.5세였다. Masaoka^{16,17}에 의한 병기로 보았을 때, I기가 29예(69.0%), III이 6예(14.3%) (2예의 AB형, 1예의 B1/B2형, 3예의 B3형), II2가 2예(4.8%) (2예의 B2형), III기가 5예(11.9%) (1예의 B1형, 3예의 B3형, 1예의 C형)였다(Table 4).

CD99는 주로 피질 기원의 림프구에서 강양성을 보였고 수질 기원 림프구에서는 음성이었다. 따라서 CD99로도 이 종양에 주로 어느 림프구가 침윤하는지 알 수 있었다. B2, B3형에서는 주로 CD99에 양성인 피질 기원의 림프구가 침윤하고 있었다(Fig. 1). CD3와 CD5는 수질 기원의 림프구에서 강양성을 보인 반면, 피질 기원 림프구에서는 음성이었다. 따라서 수질로의 분화를 보이는 B1형에서는 면역 염색으로 저배율에서 한눈에 수질 분화 부위를 알아볼 수 있었다(Fig. 2). A형에 침윤된 림프구의 대다수는 CD3와 CD5에 양성인 수질 기원 림프구였다. AB형은 A형과 B형이 섞여 있는 종양으로, 기대되는 바와 같이 B형 부

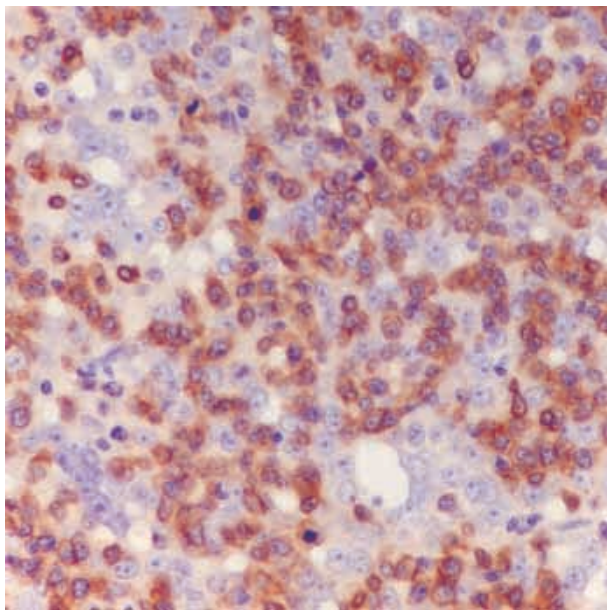


Fig. 1. Most cells seen in type B2 are CD99 immunoreactive immature T cells (cortical derived).

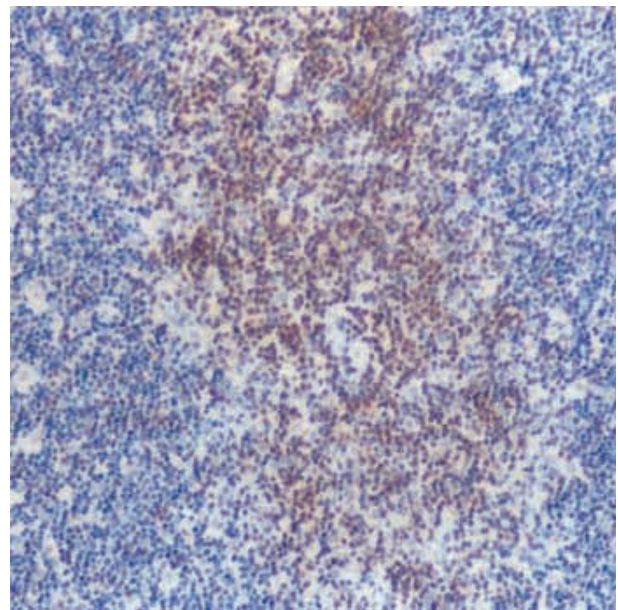


Fig. 2. CD5 is immunoreactive in the medullary lymphocytes in medullary differentiated area of type B1.

위에는 CD99에 양성인 림프구가, A형 부위에는 CD3 및 CD5에 양성인 림프구가 더 많았다. 흥미롭게도 13예의 B3형 중 1예에서 CD5가 상피세포의 세포질막에서 강하게 발현되었으나 (Fig. 3), 그 외의 홍선상피증의 상피에서는 음성이었다. CD79a (pan B-cell marker)는 림프세포가 나타났던 예의 림프세포에서만 발현되었고 그 외의 모든 림프구에서는 음성을 보여, 홍선상피증을 이루고 있는 림프구는 모두 T 세포임을

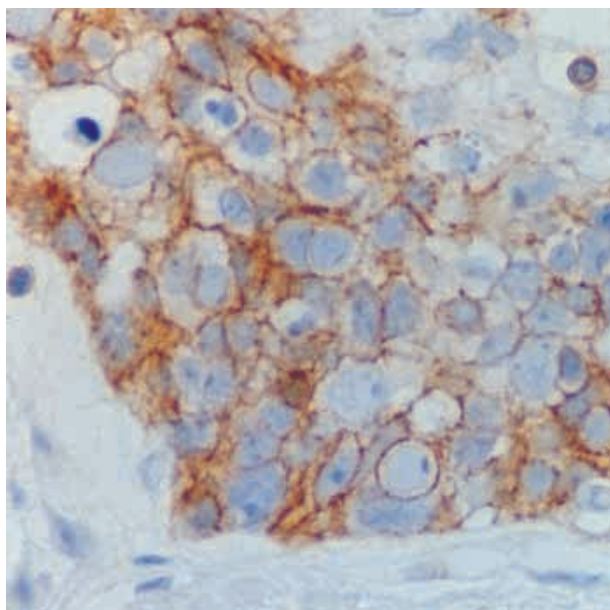


Fig. 3. CD5 was immunoreactive in epithelial cell cytoplasmic membrane in one out of 13 cases of type B3.

알 수 있었다. 모든 CKs는 예외인 4예의 홍선상피증을 제외하고 모든 정상 홍선 조직과 홍선상피증의 홍선상피세포에서 발현되었으며, 그 염색 양상은 매우 특이하였다. A, AB, B1형과 일부 B2에서는 그물 모양으로 상피세포에서 발견되어 상피세포의 세포질이 매우 적고 긴 것을 반영하였으며, B2, B3, C에서는 상피세포의 세포질에 넓적하게 양성을 나타내어 통통한 상피세포의 모습을 반영하였다(Fig. 4). 예외인 4예의 경우(2예의 AB형, 1예의 B1/B2형, 1예의 B2형) LMW CK이 음성이었다. EMA는 수질 분화를 보이는 방추형 상피와 Hassall's corpuscle에서 세포막을 따라 양성을 보였고, 그 외의 홍선상피에서는 음성이었다. Vimentin은 모든 림프구와 수질 분화를 보이는 방추형 상피, 그리고 간질세포에서 양성을 나타내었다.

MIB-1 양성률은 피질 림프구에서는 거의 100%로 매우 높았으나 홍선상피증의 아형과 관계없이 상피세포에서는 매우 낮았다(Fig. 5). C형의 상피세포에서도 낮아 홍선상피증의 등급과 MIB-1 양성률과는 관계가 없었다. p53은 1예의 C형, 13예의 B3형 중 6예(46%), 2예의 B2/B3 결합형 중 1예(50%), 2예의 B2형 중 1예(50%)에서 상피세포에서 양성(>10%)을 보여 모두 9예의 상피세포에서 양성으로 발현되었다(Fig. 6). 그 외의 형의 상피세포에서는 p53이 음성이었다. 림프구에서는 어느 형에서도 p53 단백질이 발현되지 않았다. A형과 AB형을 제외한 B형 이상에서만 보았을 때, p53의 상피세포 발현을 보인 9예 중 6예에서 주변 조직으로의 침습을 보인 반면, 상기 B1-B3, C형 중 p53이 음성이었던 19예 중 주변 조직으로 침습을 보였던 예는 3예로서 p53의 상피세포에서의 발현이 높을수록 홍선상피증의 등급과 임상적 침습이 많았다($p < 0.005$) (Table 5).

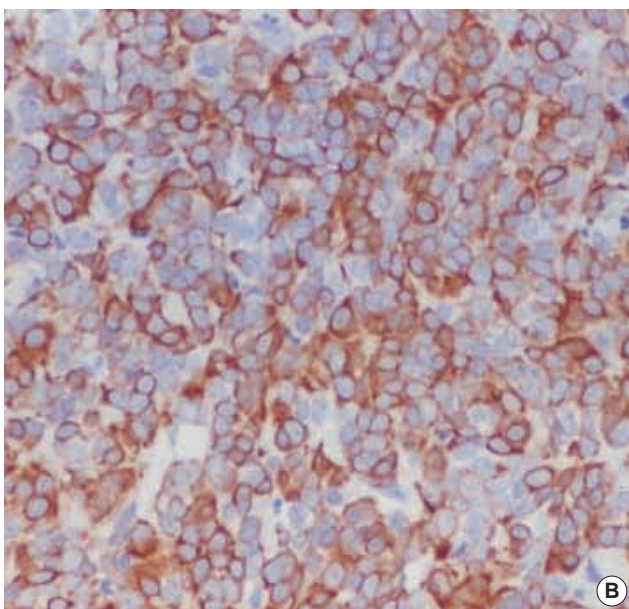
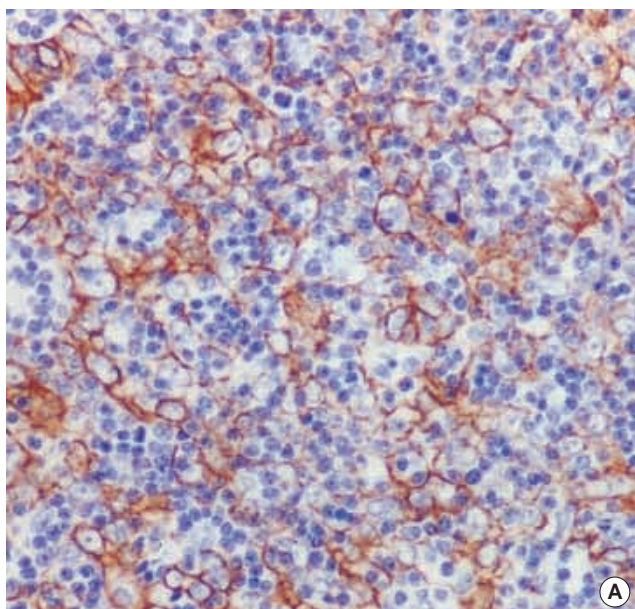


Fig. 4. Pancytokeratin immustaining shows a reticular pattern in type B2 (A) and a plump cytoplasmic pattern in type B3 (B).

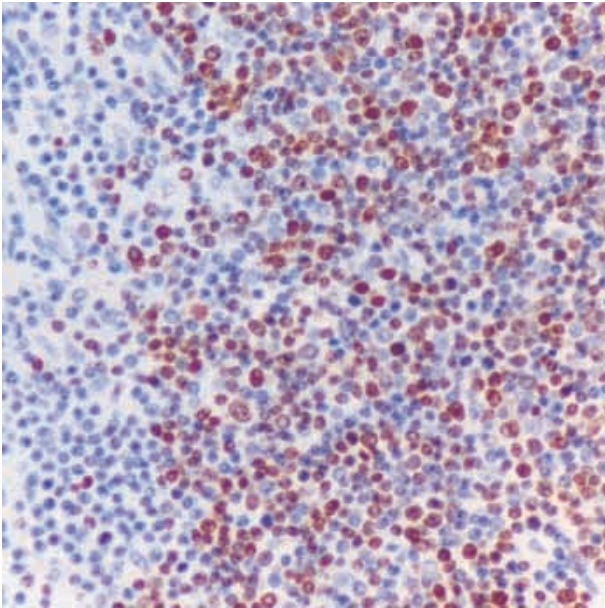


Fig. 5. MIB1 (Ki67) immunoreactivity in cortical derived lymphocytes is shown.

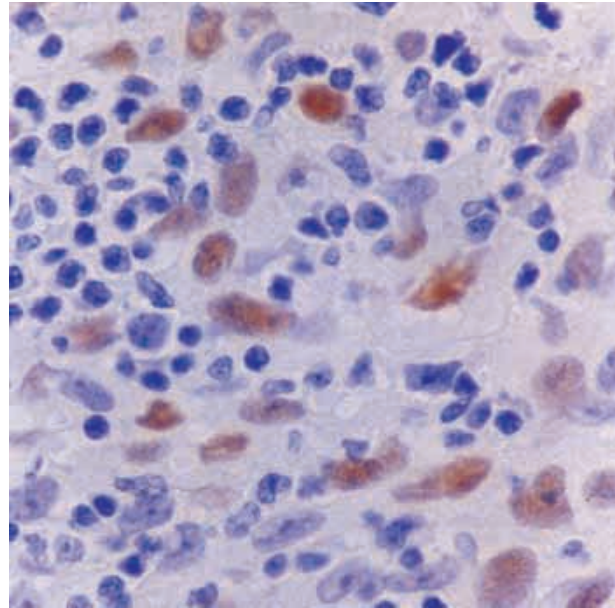


Fig. 6. p53 immunostaining is high in epithelial cells of the type B3.

Table 5. The relationship of p53 expression and invasiveness of thymic epithelial tumors ($p < 0.005$)

Invasion	p53		total
	positive	negative	
present	6	3	9
absent	3	16	19
total	9	19	28

고 찰

흉선상피종의 분류중 과거 가장 많이 알려진 것은 1987년 Lewis¹ 등에 의한 분류로, 림프구가 종양의 2/3 이상, 1/3-2/3, 1/3 이하에 따라 각각 림프구형, 혼합림프구-상피형 및 상피형으로 나누고, 상피세포가 방추형을 보일 때 방추형으로 나누는 것이다. 그러나 이 분류는 흉선상피종은 이름 그대로 상피기원 종양이지 림프종이 아니므로, 상피형이라는 명칭이나 림프구형이라는 명칭 모두가 옳지 않은 명칭이라는 지적을 받고 있다. 그 다음으로 가장 많이 쓰여 왔던 흉선상피종의 분류법은 1986년 Muller-Hermelink¹⁰가 피질형, 수질형, 결합형으로 처음 나눈 분류를 1989년 Kirchner, Muller-Hermelink¹⁷가 피질우세형 (predominantly cortical, organoid)을 첨가하여 수정한 분류다. 이 M-H 분류는 1999년 WHO에 의해 새롭게 채택된 흉선상피종 분류법의 직접적인 근간이 되었다.⁶⁻⁹

새로운 WHO 분류는 그 아형을 알파벳으로 A, AB, B1-B3, C형으로 나누고 있다. A형과 AB형은 양성 종양으로, A형은 수질형이며, AB형은 수질형과 피질형의 결합형이다. B형은 흉

선의 형태학적 특징(organotypic)을 보이는 악성 흉선상피종이다. 이를 다시 B1은 피질우세형, B2는 피질형, B3는 분화가 좋은 흉선상피암종의 세 아형으로 나누었다. B3형은 과거 분화가 좋은 흉선암종(well differentiated thymic carcinoma), 상피형 흉선종, 비정형 흉선종(atypical thymoma), 또는 편평상피양 흉선종 등으로 다양하게 불리던 흉선상피종이다. C형은 흉선의 형태학적 특징을 보이지 않는(nonorganotypic) 악성 상피종으로, 흉선 이외의 기관에서 보이는 상피암종과 조직학적으로 감별하기 어렵다. 따라서 흉선상피종의 WHO 분류는 겉으로 보기에는 M-H 분류를 알파벳화한 것에 불과한 것으로 보이지만, 사실은 M-H 분류를 그 조직학적 등급에 따라 순서를 바꾸고 여러 다른 이름으로 불리거나, 긴 제목으로 불리던 것을 단순화하여 알파벳 제목 하에 통합시킨 것이다. 각각의 A, B, C형에 따른 형태학적, 면역학적 특성은 최근 잇달아 나온 몇 개의 논문에 잘 언급되어 있다.⁶⁻⁹

WHO 분류의 병리학적 중요점을 간단히 언급하면 A형은 수질형 또는 방추세포형으로 상피세포가 대부분을 차지하며 꽃 모양, 소용돌이 양상, 유두 또는 선구조를 나타내기도 한다. 이 형에서 보이는 림프구는 대부분 분화가 좋은 T 림프구로서 CD1a와 CD99에 양성인 미성숙 T 림프구는 거의 없다는 특징을 가지고 있다. AB형은 A형 부위와 B형 부위라고 할 수 있는 부위가 섞인 종양으로 이 때 두 부위는 불분명하게 섞여 있거나 혹은 분명히 나뉘어져 있을 수 있다. A형 부위가 매우 적게 포함될 수도 있으므로, B형이 대부분이라고 해도 분명한 A형 부위가 있을 때는 그 양과 상관없이 AB형으로 진단해야 한다. Hassall's corpuscle은 A형의 경우 잘 나타나며, AB형의 경우

는 거의 보이지 않는다.

B1형은 피질우세형, organoid type, 혹은 대부분이 림프구인형을 말하며, 정상 흉선과 조직학적으로 매우 유사하다. 수질로의 분화를 보이는 부분이 등글며 염색상이 밝게 나타난다. Hassall's corpuscles은 보통 뚜렷하다. B1형의 증양 상피세포는 비정형을 띠지 않는다는 것이 중요한 점이다. 이때 정상 흉선과 감별할 점은 1) B1의 경우 정상 흉선 조직에 비해 피질이 과다하며, 2) 수질 부위가 갑자기 아무 곳에서도 나타나 소엽간 격막에 붙어 있거나, 또는 섬유성 피막과 직접 연결되어 있기도 하다는 점이다.

B2형은 피질형으로 림프구 우세형이며 수질로의 분화가 극히 미약하거나 없다. 이 B2형의 진단에 있어 몇 가지 주의할 점이 있다. 첫째, Hassall's corpuscles이 수질 부위에서 보인다고 해서 모두 B1형으로 분류하면 안 된다는 것과 둘째, B2형의 상피세포는 분명한 비정형을 보인다는 것, 셋째, 침윤한 림프구의 대부분이 미성숙 T 림프구라는 점이다. 따라서 B2형에서 관찰되는 림프구는 Ki67 (MIB-1) 표지자수가 80% 이상으로 높고 CD1a와 CD99에 양성이다. Muller-Hermelink 등⁹은 B2형은 피질과 같은 부위가 월등히 많은 점이 B1과의 감별점이라고 강조하고 있다.

B3형과 C형은 모두 상피세포 우세형이다. 이 두 형의 감별점은 크게 3가지이다. 첫째, 상피세포의 형태가 B3형의 경우, 그 크기가 흉선에서 볼 수 있는 정도로만 다양하며, 핵소체는 있거나 없을 수 있는 상피세포인 반면, C형의 경우 보다 심한 비정형을 보인다는 점이다. 둘째, 앞에서도 언급한 바와 같이 B3형은 흉선 본래의 형태학적 특징을 유지하고 있으나, C형은 이를 잃고 있다는 점이다. 셋째, B3형은 항시 CD99에 양성인 미성숙 T 림프구를 동반하고 있으나, C형에서는 미성숙 림프구가 거의 없고 오히려 성숙한 다양한 림프구(성숙 T 또는 B)와 형질세포를 동반하고 있다는 점이다. 이때 B 림프구는 림프 여포를 형성하기도 한다.

새로운 WHO 분류에서 또 한 가지 특기할 점은 결합형을 인정한 점이고 B1, B2, B3의 상호 간에, 그리고 A 혹은 AB와 B형 간에 결합형이 존재할 수 있다는 것을 명시한 점이다.^{6,8,9} 가장 흔한 결합형은 B2와 B3, B1과 B2 순이며, 드물게 B1, B2, B3 세 아형의 혼합도 존재하며, 아주 드물게 A와 AB, B와 C형 간의 혼합도 존재한다. 그러나 한쪽에 A형이나 AB형이 있으면서 한쪽에 B형이 있는 결합형은 모두 AB형에 속한다.

본 연구에서는 42예의 흉선상피종에서 다양한 항체에 대한 면역 염색을 시행하여 흥미로운 결과를 얻을 수 있었다.

첫째, 13예의 B3형 중 1예(7.7%)에서만 CD5가 상피세포의 막에서 발현되었으며, 그 외 C형을 포함한 나머지 흉선상피종의 상피에서는 음성이었다. 또한 정상 흉선 조직에서는 CD5가 수질 기원의 림프구에서 강하게 발현되는 반면 피질 림프구에서는 음성이어서 분화된 T 림프구에서 발현됨을 알 수 있었다. CD5의 흉선상피종에서의 발현율을 분석한 Tateyama 등¹⁵의 결과

에 의하면 흉선암종(C형)의 경우 7예 중 7예 모두에서, 비정형 흉선암종의 경우(B3형) 4예 중 2예(50%)에서 상피세포의 막에서 CD5가 양성으로 발현되었고, 비정형흉선암종 이외의 흉선종에서는 음성이어서 CD5가 흉선종의 분류 및 감별 진단에 도움이 된다고 언급하고 있다. 그러나 우리 연구의 결과를 볼 때, 더 많은 증례를 대상으로 재검색이 필요하리라 사료된다.

둘째, MIB-1 (Ki67) 양성률은 피질 림프구에서는 거의 100%로 매우 높았으나 흉선상피종의 아형과 관계없이 상피세포에서는 낮았으며(1.8-2.3%), C형의 상피세포에서도 낮았고, 수질형에서는 거의 양성 반응이 없었다. 따라서 수질형을 제외하고, 흉선상피종의 등급과 MIB-1 양성률과는 관계가 없었다. 흉선상피종에서 Ki67 발현에 대한 그간의 연구를 참고하면, Ki67 발현율은 증양의 병기, M-H 분류, 생존 기간과 관련이 높았다는 보고¹⁸가 있는 반면, B3형과 A형 간에는 Ki67 발현율에 유의한 차이가 있었으나 그 외의 유형 서로 간이나 병기들 간에 유의한 차이를 발견하지 못하였다는 보고도 있다.¹⁹ 본 연구의 결과는 양 등¹⁹의 결과와 일치하는 것이었다.

셋째, p53은 본 연구에서 13예의 B3형 중 6예(46%), 4예의 combined B1/B2, B2/B3형 중 2예에서 상피세포에서 양성(>10%)을 보였고, 그 외의 아형에서는 상피세포에서 음성이어서 조직학적 등급이 높을수록 p53의 발현율이 유의하게 높았다($p < 0.05$). 림프구에서는 어느 아형에서도 p53 단백질이 발현되지 않았다. p53의 상피세포에서의 발현을 보인 9예 중 6예에서 주변 조직으로의 침습을 보인 반면, 상기 B1-3, C형 중 p53이 음성이었던 19예 중 주변 조직으로 침습을 보였던 예는 3예로서 p53의 상피세포에서의 발현이 높을수록 임상적 침습이 높았다($p < 0.01$). Chen 등²⁰은 42예의 흉선상피종에서 면역조직화학검사로 p53 발현 양상을 분석하여 p53과 본 증양의 조직학적 아형이나 임상적 예후와는 상관 관계가 없다고 보고하여 본 연구 결과와 달랐다.

넷째, CKs (pan-, LMW-, HMW-CK)은 정상 및 흉선상피종의 모든 흉선상피(4예 제외)에서 발현되었으며, 그 염색 양상은 매우 특이하였다. A형, AB, B1과 일부 B2에서는 그물 모양으로 상피세포에서 발현되어 상피세포의 세포질이 매우 얇고 긴 것을 반영하였으며, B2, B3, C에서는 각 상피세포에서 넓적하게 양성을 나타내어 통통한 상피세포의 모습을 반영하였다. 예외인 4예의 경우(2예의 AB형, 1예의 B1/B2형, 1예의 B2형) LMW CK이 음성이었다. 본 연구와는 다르게 여러 종류의 CKs를 흉선상피종에서 연구한 결과에 따르면 흉선상피가 매우 다양한 분자 무게의 CK을 발현함을 알 수 있으나, 그 결과가 하도 다양하여서 진단에 큰 도움은 되지 못하는 것 같다.²¹

다섯째, EMA는 수질 분화를 보이는 방추형 상피와 Hassall's corpuscle에서 세포막을 따라 양성을 보였고 그 외의 흉선상피에서는 음성이었다. Vimentin은 모든 림프구와 수질 분화를 보이는 방추형 상피, 그리고 간질세포에서 양성을 나타내었는데 이는 특별한 소견은 아니었다.

여섯째, CD99는 주로 피질 기원의 림프구에서 강양성을 보였고 CD3와 CD5는 수질 기원의 림프구에서 강양성을 보여, CD99는 미성숙 T 림프구에서, CD3와 CD5는 성숙 T 림프구에서 발견되어 이 세 가지 항체는 흉선상피종을 분류하는데 보조적으로 유용하였다. 즉 고등급인 B3형에서는 침윤된 대부분의 림프구가 CD99와 Ki67을 강하게 발현하는 미분화된 림프구였다. CD79a는 림프여포가 나타났던 예의 림프여포세포 외의 모든 림프구에서 음성을 보여 흉선상피종을 이루고 있는 림프구는 모두 T 세포임을 알 수 있었다.

가장 널리 이용되고 있는 흉선상피종의 병기는 Masaoka 등²²⁻²⁴에 의한 것으로 임상적 및 조직병리학적 침범의 정도를 모두 중요 척도로 삼고 있다. 본 연구의 증례들의 경우 I병기가 69.0% (29예), II병기가 14.3% (6예), III병기가 4.8% (2예), IV병기가 11.9% (5예)였고, 조직학적 등급이 높을수록 병기가 높은 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었다. 흉선상피종의 치료에 있어서 가장 중요한 것은 첫 번째 수술 시 완전 절제를 하여야 한다는 것이다. 수술적 절제 후 남은 종양에 대해서는 조직학적 등급에 관계없이 방사선 치료가 권장되고 있다.²⁵ Sassa 등²⁶의 보고에 의하면 주변 조직으로의 침윤이 있는 경우와 없는 경우의 5년 생존율은 각각 67%와 100%로 크게 달랐다. 또한 그들의 보고에 의하면 중증근무력증이 동반된 경우가 동반되지 않은 경우에 비하여 더 좋은 예후를 보였다($p < 0.05$). 그러나 우리 증례들의 경우 추적 관찰이 제대로 되지 않아 정확한 예후를 판별하기 어려웠다.

참고문헌

- Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987; 60: 2727-43.
- Kornstein MJ. Controversies regarding the pathology of thymomas. *Pathol Ann* 1992; 27: 1-15.
- Zettl A, Strobel P, Wagner K, et al. Recurrent genetic aberrations in thymoma and thymic carcinoma. *Am J Pathol* 2000; 157: 257-66.
- Gschwendtner A, Fend F, Hoffmann Y, Krugmann J, Klingler PJ, Mairinger T. DNA-ploidy analysis correlates with the histogenetic classification of thymic epithelial tumours. *J Pathol* 1999; 189: 576-80.
- Yoneda S, Kawahara K, Okabayashi K, et al. Evaluation of the malignant grade of thymic epithelial tumors according to the epithelial subclassification. *Surg Today* 2000; 30: 43-8.
- Muller-Hermelink HK, Marx A. Thymoma. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 426-33.
- Muller-Hermelink HK, Marx A. Pathological aspects of malignant and benign thymic disorders. *Ann Med* 1999; 31 Suppl 2: 5-14.
- Muller-Hermelink HK, Marx A. Towards a histogenetic classification of thymic epithelial tumours? *Histopathology* 2000; 36: 466-9.
- Marx A, Muller-Hermelink HK. From basic immunobiology to the upcoming WHO-classification of tumors of the thymus. The second conference on biological and clinical aspects of thymic epithelial tumors and related recent developments. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 515-33.
- Muller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G. Pathology of thymic epithelial tumors. *Curr Top Pathol* 1986; 75: 207-68.
- Rosai J, Levine GD. Tumors of the thymus. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology 1976; 34-98.
- Suster S, Moran CA. Thymoma, atypical thymoma, and thymic carcinoma. A novel conceptual approach to the classification of thymic epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 826-33.
- Suster S, Moran CA. Primary thymic epithelial neoplasms: spectrum of differentiation and histological features. *Semin Diagn Pathol* 1999; 16: 2-17.
- Suster S, Moran CA. Primary thymic epithelial neoplasms: current concepts and controversies. *Anat Pathol* 1997; 2: 1-19.
- Tateyama H, Eimoto T, Tada T, Hattori H, Murase T, Takino H. Immunoreactivity of a new CD5 antibody with normal epithelium and malignant tumors including thymic carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 235-40.
- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-92.
- Kirchner T, Schalke B, Marx A, Muller-Hermelink HK. Evaluation of prognostic features in thymic epithelial tumors. *Thymus* 1989; 14: 195-203.
- Pan CC, Ho DM, Chen WY, Huang CW, Chiang H. Ki67 labelling index correlates with stage and histology but not significantly with prognosis in thymoma. *Histopathology* 1998; 33: 453-8.
- Yang WI, Efird JT, Quintanilla-Martinez L, Choi N, Harris NL. Cell kinetic study of thymic epithelial tumors using PCNA (PC10) and Ki-67 (MIB-1) antibodies. *Hum Pathol* 1996; 27: 70-6.
- Chen FF, Yan JJ, Jin YT, Su JJ. Detection of bcl-2 and p53 in thymoma: expression of bcl-2 as a reliable marker of tumor aggressiveness. *Hum Pathol* 1996; 27: 1089-92.
- Kuo Tt. Cytokeratin profiles of the thymus and thymomas: histogenetic correlations and proposal for a histological classification of thymomas. *Histopathology* 2000; 6: 3-14.
- Quintanilla-Martinez L, Wilkins EW, Ferry JA, Harris NL. Thymoma-morphologic subclassification correlates with invasiveness and immunohistologic features: a study of 122 cases. *Hum Pathol* 1993; 24: 958-69.
- Shimosato Y, Mukai K. Tumors of the mediastinum. In: Rosai J, Sobin LH, eds. Atlas of tumor pathology. 3rd ed. Washington,

- D.C.: Armed Forces Institute of Pathology 1997: 93-115.
24. Lardinois D, Rechsteiner R, Lang RH, *et al.* Prognostic relevance of Masaoka and Muller-Hermelink classification in patients with thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1550-5.
25. Graeber GM, Tamim W. Current status of the diagnosis and treatment of thymoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12: 268-77.
26. Sassa K, Mizushima Y, Kusajima Y, Sugiyama S, Noto H, Kobayashi M. Clinical study on thymoma: assessment of prognostic factors. *Anticancer Res* 1996; 16: 3895-900.