

악성 흑색종의 치료결과 분석

Analysis of Treatment Results of Malignant Melanoma

신덕섭 • 김의식

영남대학교 의과대학 정형외과학교실

목적: 악성 흑색종의 치료 결과를 분석하고 예후 인자에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 1996년 1월부터 2005년 12월까지 악성 흑색종으로 진단 받고 외과적 절제술 시행 후 추시가 가능하였던 31예를 대상으로 하였다. 평균 추시 기간은 46.5개월이었고 평균 연령은 56.9세였다. 나이, 성별, 발생 부위, 종양의 두께, 림프절 전이유무, 면역화학 요법의 시행 유무에 따른 5년 생존율을 비교하였다.

결과: 전체 환자의 5년 생존율은 80.6%였고 발병 연령이 65세 미만인 경우 5년 생존율은 89.7%였고 65세 이상에서는 66.7%였다. 남자의 5년 생존율은 75%였으며 여자는 90.9%였다. 발생 부위에 따라 상지에 발생한 경우 66.7%, 하지에 발생한 경우 89.5%, 기타 부위에 발생한 경우 66.7%의 5년 생존율을 보였다. Clark level IV 이상에서는 62.5%의 5년 생존율을 보였고 III 이하에서는 100%였다. 림프절 전이가 있었던 경우 5년 생존율은 53.8%였고, 없었던 경우는 100%였다.

결론: 악성 흑색종 치료에 있어 조기 발견 및 광범위 절제술이 가장 효과적인 치료 방법으로 생각되며, 예후 인자에 있어서 나이, Clark level, 림프절 전이가 통계적 유의성이 있는 것으로 나타났다.

색인단어: 악성 흑색종, 치료 결과, 생존율, 예후 인자

서 론

악성 흑색종은 현재 빠르게 증가하고 있는 추세이며 모든 피부암으로 인한 사망의 65%를 차지할 정도로 악성도가 높은 종양 중의 하나로 알려져 있다.¹⁾ 특히 전이를 빨리 하는 특징이 있어 조기 발견이 생존에 있어 가장 중요하다고 할 수 있다.^{1,2)} 악성 흑색종의 발생 기전은 확실치 않으나 유전적 요인과 환경적 요인으로 대별할 수 있다. 원인 및 위험 인자로는 인종적인 차이가 있는데 백인이 유색인종 보다 발병율이 높으며, 자외선 노출에 의한 광 과민성, 악성 흑색종의 가족력, 멜라닌 세포성 모반, 비정형 색소 모반 등이 알려져 있으며 20-50%의 흑색종은 기존의 색소모반에서 발생한다.²⁾ 또한 태양열에 의한 화상이나 간헐적인 태양광 노출이 발병 위험도를 높일 수 있다.³⁾ 악성 흑색종의 치료는 수술적 광범위 절제술을 원칙으로 하며 그 외 화학, 면역 요법, 방사선 치료, vaccine 치료 등의 여러 가지 보존적 요법들이 있다.¹⁾ 이에 저자들은 악성 흑색종으로 치료하였던 31예를 대상으로 치료 결과를 평

가하고 치료 결과에 영향을 미치는 예후 인자들을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1996년 1월부터 2005년 1월까지 본원에서 악성 흑색종으로 진단 받고 외과적 절제술을 포함한 치료를 받고 추시가 가능하였던 31예를 대상으로 하였다. 평균 연령은 56.9세였으며, 성비는 남자가 20명 여자가 11명이었다. 초기 진단 시 림프절 전이가 13예에서 있었다. 이환 부위는 하지가 19예, 상지 6예, 기타 부위가 6예였고 평균 추시 기간은 46.5개월 이었다(Table 1). Clark⁴⁾ 분류상 level I이 3예, level II이 8예, level III이 4예, level IV이 10예, level V이 6예였다. TNM staging⁵⁾ 상 stage I이 2예, stage II가 15예, stage III가 7예,

Table 1. Patients' Data

Mean age	56.9
Sex (M:F)	20/11
LN meta.	13:+/18:-
Site	LE (19), UE (6), Others (6)
Mean F/U (mo.)	46.5

LE, lower extremity; UE, upper extremity; F/U, follow up.

접수일 2011년 3월 21일 심사수정일 2011년 5월 12일 게재확정일 2011년 5월 30일
교신저자 신덕섭
대구시 남구 대명동, 영남대학교병원 정형외과
TEL 053-620-3646, FAX 053-620-4020
E-mail shinds@med.yu.ac.kr

대한골관절종양학회지 : 제17권 제1호 2011 Copyrights © 2011 by The Korean Bone and Joint Tumor Society

"This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited."

Table 2. Clark Level, TNM Stage

	Clark's level			TNM stage	
Level I	Epidermis (in situ)	3	Stage I	Lesions 1 mm or less in thickness	2
Level II	Papillary dermis	8	Stage II	Lesions more than 1 mm	15
Level III	Papillary-reticular dermis	4	Stage III	Regional LN (+)	7
Level IV	Reticular dermis	10	Stage IV	Distant metastasis	7
Level V	Subcutaneous fat	6			
Total		31			31

stage VI가 7예 었다(Table 2). 종양의 두께는 Clark's level을 이용하여 판단하였고, MRI와 PET/CT를 시행하여 림프절 전이 여부를 조사하였고, 림프절 전이가 의심되거나 TNM stage II 이상에서는 주위 림프절을 함께 제거하였다. 광범위 절제 시 절제연에 대해서는 Breslow⁶⁾의 종양 두께에 따라 in situ인 경우 0.5 cm, 1 mm 미만에서는 1 cm, 1-4 mm는 2 cm, 4 mm 이상인 경우에는 3 cm의 절제 연으로 광범위 절제를 하였고, 절제 깊이는 적어도 피하조직을 포함하여 근막까지 도달하도록 하였다. 외과적 절제술은 광범위 절제술을 원칙으로 하였으나, 안면부와 같이 광범위 절제가 불가능한 경우도 있었다. 절제술 후 연부조직 재건은 피부이식 11예

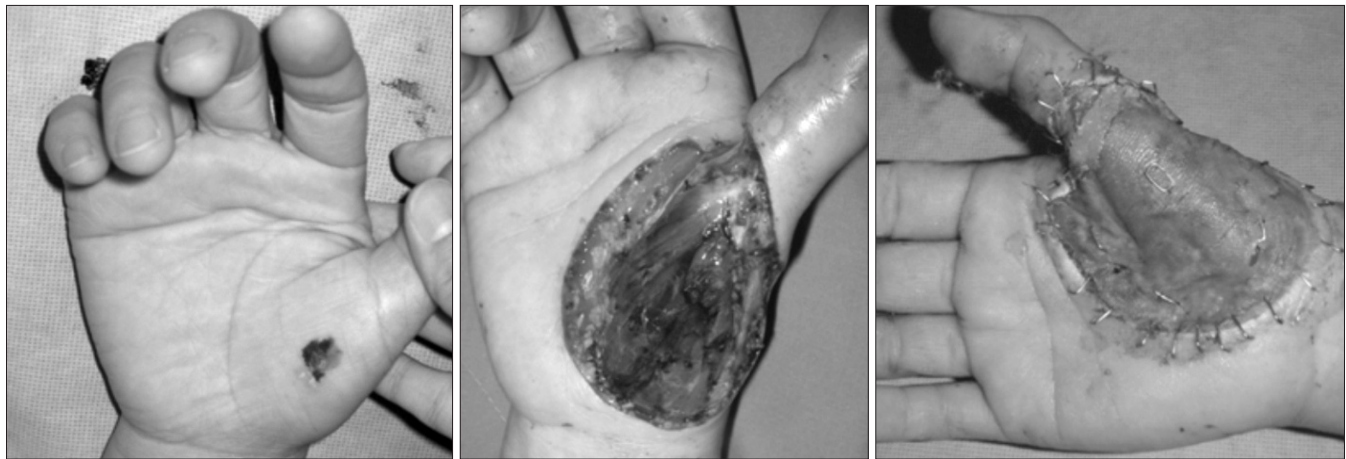


Figure 1. 48 year-old women patient with malignant melanoma on right hand. Wide excision and split skin graft is done over the hand.



Figure 2. 67 year-old man patient with malignant melanoma on left heel. Wide excision and anterolateral thigh free flap is done over the heel.

(Fig. 1) 피판술 10예(Fig. 2)에서 시행하였으며, 절단술은 5예(Fig. 3)에서 시행하였고 이들 중 4예에서는 피부이식과 피판술을 동시에 시행하였다. 보존적 치료는 대부분 인터페론 알파를 이용한 면역요법을 17예에서 시행하였으며 다발성 원위부 전이가 있었던 환자 중 2예에서 화학요법을 시행하였다. 연구 방법으로는 나이, 성별, 발생부위, 종양의 두께(Clark's level), 주위 림프절 전이 여부, TNM stage, 면역화학 요법의 시행 유무에 따른 생존율을 비교하였고, 전이 및 국소재발 유무를 조사하였다. 통계학적 방법으로는 SPSS (Ver. 17.0) 통계 프로그램을 이용한 Kaplan-Meier의 방법을 사용하여 5년 생존율을 분석하였고 각 생존 곡선간의 통계적 유의검증은 log-rank method를 사용하여 $p < 0.05$ 인 경우 유의한 결과로 판단하였다.

결 과

본 연구 대상 전체의 5년 생존율은 80.6%였다. 발병 연령에 따른

생존율은 발병 연령이 65세 미만인 19예의 5년 생존율은 89.5%였고, 65세 이상인 12예에서는 66.7%였고 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.033$)(Fig. 4). 65세 이상인 경우에 국소 재발은 없었으며 전이는 6예에서 전이가 발생하였다. 65세 미만인 경우에 국소 재발은 3예에서 있었으며 7예에서 전이가 발생하였다. 남, 여 성에 따른 생존율은 남자 20예의 5년 생존율은 75%였고, 여자 11예에서는 90.9%로 여자에서 5년 생존율이 조금 더 높았으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.191$). 남자에서의 원격 전이는 3예, 재발은 2예였고, 여자에서는 원격전이는 1예, 재발은 2예였다. 원발 병소의 위치에 따른 5년 생존율은 상지, 하지, 기타부위 3개의 group으로 나누어 평가하였으며, 상지에 발생한 6예에서 66.7%, 하지에 발생한 19예에서 89.5%, 기타 부위 6예에서 66.7%로 하지에서 발생한 경우 생존율이 높았으나 통계적 유의성은 없었다($p=0.336$). 상지에 발생한 경우 6예 중 1예에서 하지에 발생한 경우 20예 중 3예에서 원격전이가 있었고 그 외 기타 부위에서는 원격전이는 없었다. 종양의 두께에 따른 생존율은 조직학적 검사에서 Clark's level



Figure 3. 50 year-old man patient with malignant melanoma on right 2nd finger. Finger amputation is done.

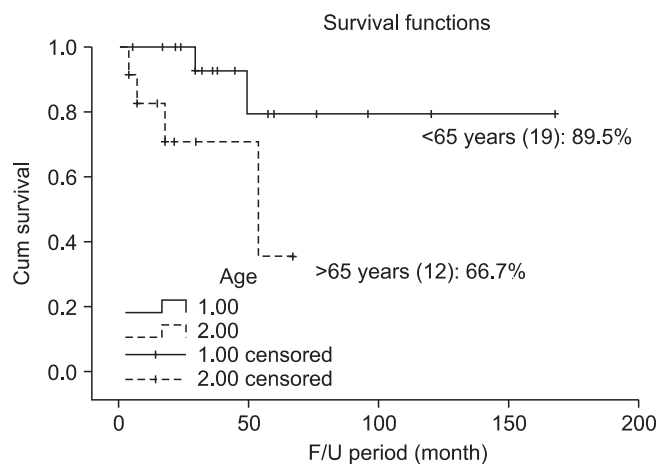


Figure 4. Overall cumulative survival curves according to age.

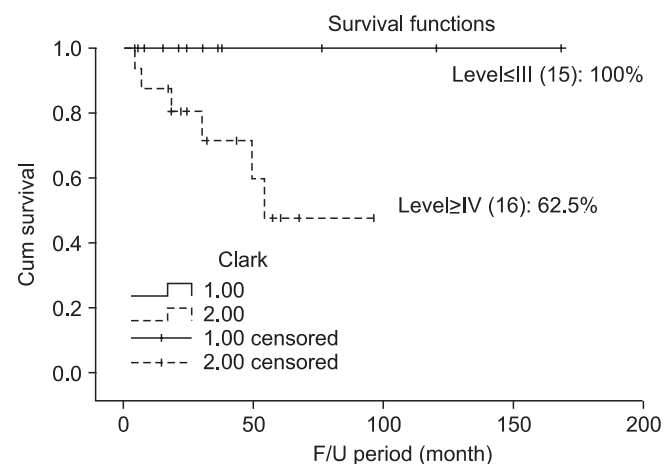


Figure 5. Overall cumulative survival curves according to Clark's level.

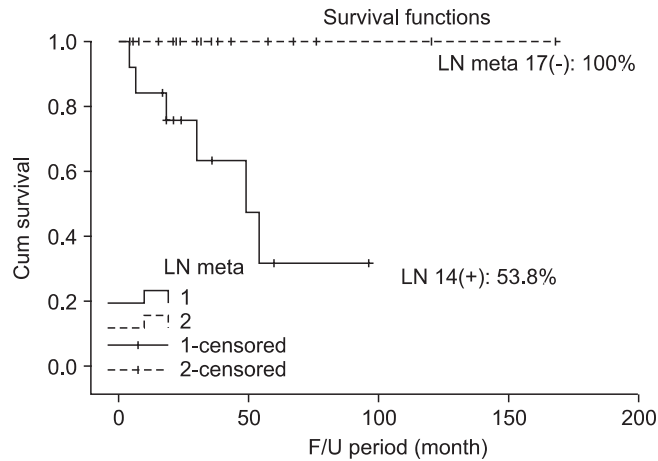


Figure 6. Overall cumulative survival curves according to lymph node metastasis.

을 사용하여 종양의 두께를 평가하였고, Clark level IV 이상에서는 62.5%의 5년 생존율을 보였고 Clark level III 이하에서는 100%로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.032$)(Fig. 5). 원격전이는 Clark level IV에서 1예가 있었으며 Clark level V에서 3예가 있었으며 국소 재발은 Clark level II에서 1예 Clark level V에서 2예가 있었다. 주위 림프절 전이 여부에 따른 생존율은 주위 림프절로의 전이가 있었던 13예의 5년 생존율은 53.8%였으며, 림프절 전이가 없었던 17예에서는 5년 생존율이 100%로 유의한 차이를 보였다($p=0.003$)(Fig. 6). 각각의 병기에 따른 5년 생존율은 stage I (2예)이 100%, stage II (15예)가 100%로 차이가 없었으며, Stage III (7예)가 71.4%, Stage IV (7예)가 42.9%로 병기에 따른 생존율의 유의한 차이가 있었다($p=0.021$)(Fig. 7). 면역화학 요법 시행 유무에 따른 생존율은 면역화학 요법을 시행한 19예의 5년 생존율은 73.7%였고, 면역 화학요법을 시행하지 않은 12예의 5년 생존율은 91.7%로 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.321$).

고 찰

피부암은 현재 빠르게 증가하고 있는 추세이며 그 중 악성 흑색종의 빈도가 가장 빠르게 증가하고 있다. 악성 흑색종의 경우 다른 피부암과 비교해서 비교적 젊은 연령에서 발병하는 경향이 있으며, 체내 어디에서나 발생이 가능하지만 대부분 피부에서 발생하며, 특히 하지에서 많이 발생한다.^{1,7)} 유색 인종보다 백인에서 발생률이 높으며, 여자보다 남자에서 호발하는 경향이 있고, 호발 연령은 40~70세(평균 57세)이며, 전구 병변이 있는 경우가 많다.¹⁾ 알려진 악성 흑색종의 위험 인자로는 광 과민성, 인종, 연령, 자외선 노출, 외상, 멜라닌 세포성 모반, 비정형 색소 모반, 유전 인자(CDKN2A, p14ARF, p35 등) 등이 있다.⁸⁾ 피부암의 전구 병변으로는 화상 흉터, 색소피부건조증을 들 수 있다. 광선 치료도 위험 요소에 속한다. 피부에 발생하는 악성 흑색종은 가려움증이

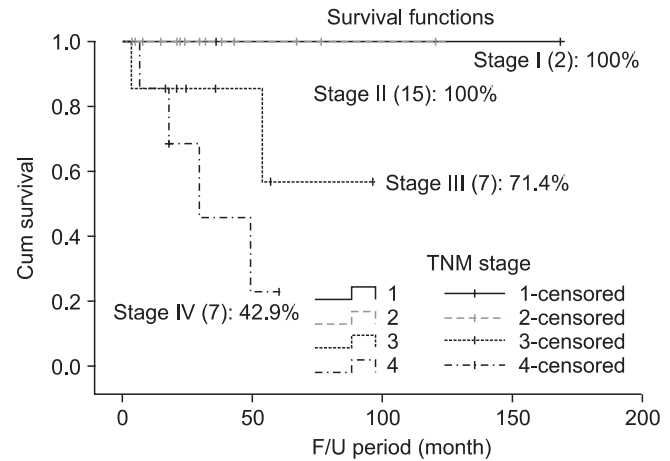


Figure 7. Overall cumulative survival curves according to TNM stage.

나 통증 같은 자각 증상이 없으며 평범한 검은 반점이나 결절로 보이므로 조기 진단이 어려운 경우가 많다. 그리고 검은 점이 새로 생긴다든지 이미 있던 색소 모반의 모양, 크기, 색조가 변하거나 가렵거나 따가움 또는 통증이 생기거나 출혈, 궤양, 딱지 형성 같은 표면상태의 변화를 보이거나 혹은 위성 병변이 나타나면 일단 악성화를 의심해야 한다.³⁾ 악성 흑색종은 모양, 발생양상, 분포 등의 특성에 따라 크게 4개의 임상조직학적 아형으로 악성 흑점(Lentigo Maligna), 표재 확장성 악성 흑색종(Superficial Spreading Melanoma), 결절성 악성 흑색종(Nodular Malignant Melanoma), 선단 흑자양 흑색종(Acral Lentiginous Melanoma)으로 구분된다.⁹⁾ 악성 흑색종의 조기 진단에 있어서 가장 중요한 것은 관련 위험인자와 머리 끝에서 발끝까지 피부 병변의 상태를 신중하게 관찰하는 것이 가장 중요하다. 일단 악성이 의심되는 병변의 경우 크기로 보아 단순한 외과적 절제술이 가능하면 생검을 시행하는 것이 필수적이며, 생검 결과가 흑색종인 경우 즉시 본격적인 수술을 시행해야 하고, 단순 절제술이 가능하지 않은 병변에서도 적절한 절개나 편지 생검을 시행하지만 생검 자체로는 예후에 더 나쁜 영향은 없는 것으로 보고되고 있다. 치료는 종양의 광범위 절제를 원칙으로 하며, 악성 흑색종의 광범위 절제시 절제연에 대해서는 여러 저자들에 있어서 아직까지 명확히 정립된 바는 없고 논란의 여지가 많다. Rhee 등¹⁰⁾은 종양의 두께에 따라 1-3 cm의 변연으로 절제하는 것이 적당하다고 하였으며, Nahabedian¹¹⁾은 melanoma in situ에서는 5 mm, 1 mm 미만은 1 cm, 1-2 mm는 1-2 cm, 2-4 mm는 2 cm의 절제연을 추천하였다. 저자들은 종양 두께(Clark level)에 따라 1 mm 미만에서는 1 cm, 1-4 mm는 2 cm, 4 mm 이상인 경우에는 3 cm의 이상의 절제연으로 절제하는 것을 원칙으로 하였고 절제 깊이는 적어도 피하조직을 포함하여 근막까지는 도달하도록 하였다. 초기 흑색종의 병기 설정 및 국소림프절로의 전이 여부를 정확히 하기 위해 소속 림프절 생검(sentinel lymph node biopsy)이 개발되었다. 수술시야 하에서 림프관 영상술과 색소 주

입을 이용하는 방법으로 동위원소인 ^{99}Tc 콜로이드를 종양주위 피부에 주입하면 림프관을 따라 국소림프절로 흘러 들어가서 그곳의 대식세포에 탐식되어 모이게 되면 감마카운터에 의해 위치를 알 수 있게 된다. 동시에 청색소(blue dye)를 주입하면 수술시야에서 림프관과 림프절을 육안으로 용이하게 추적하여 mapping 할 수 있으므로 색소가 침착된 림프절만 절제하여 병리학적으로 종양세포의 전이 여부를 용이하게 관찰할 수 있게 된다.³⁾ 알려진 악성 흑색종의 예후인자로는 영향을 미치는 인자로는 해부학적으로 종양이 두피, 수부 그리고 족부에 존재할 때 예후가 나쁘고 노인과 남자에서도 예후가 나쁘다고 알려져 있다.⁸⁾ 본 연구에서는 5년 생존율을 기준으로 예후를 파악하였으며, 연령을 65세를 기준으로 구분하여 조사하였다. 65세 이상 65세 미만 두 그룹간의 생존율은 89.5%와 66.7%로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 그렇지만, 연령 증가에 따른 자연사율과 종양 이 외의 사망원인 등을 완전히 고려하지 못하였기 때문에 한계점이 있다고 생각된다. 원발 부위에 따른 생존율은 하지에서 발생한 경우 89.5%의 5년 생존율을 보였고 다른 부위(상지, 기타)에 발생한 경우 66.7%의 5년 생존율을 보여 하지에 발생한 경우가 다소 양호하게 나타났으나, 부위에 따른 생존율의 차이에는 통계적 유의성은 보이지 않았다. 악성 흑색종에서 종양의 깊이가 가장 중요한 예후 인자로 알려져 있으며, Clark¹⁰⁾은 악성 흑색종의 조직 침범 정도를 (1) 표피(in situ), (2) 유두 진피, (3) 표재 혈관층, (4)망상 진피, (5) 피하 지방층의 5개의 수준(level)으로 분류하여 예후 판정에 이용하였다. 최근에는 침범 정도를 표피 과립층 또는 궤양 저변부터 mm 단위로 측정하는 Breslow⁶⁾의 분류법이 보편화되었고 특히 국소 림프절에 전이가 없는 stage I의 흑색종에서는 예후 판정에 적용하고 있으며, 또한 표피의 과립상 세포로부터 종양세포가 침범한 가장 깊은 곳까지의 두께가 0.76 mm 이하인 경우에는 대부분 전이를 하지 않는다고 하였다. Clark의 분류를 이용한 본 연구에서도 level III 이하인 경우(15예)에는 100%의 5년 생존율을 보였으며, level IV 이상인 경우(16예) 62.5%로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 주위 림프절 전이가 있었던 경우(14예)가 53.8%, 없었던 경우(17예)가 100%로 생존율에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 각각의 병기에 따른 5년 생존율은 stage I (2예)이 100%, stage II (15예)가 100%로 차이가 없었으며, Stage III (7예)가 71.4%, Stage IV (7예)가 42.9%로 병기에 따른 생존율의 유의한 차이가 있었다. Balch⁵⁾등은 30,450의 악성 흑색종 환자 중 17,600의 생존자를 대상으로 병기에 따른 생존율을 보고 하였다. 본 논문에서는 다른 연구들과 비교해서 병기에 따른 생존율이 다소 높게 나왔다. 이는 환자들의 연령 구성이나 적극적인 수술적 절제술의 시행 및 적극적인 면역화학요법의 사용 등이 그 이유로 생각된다. 면역화학요법은 현미경적 전이나 남아있는 종양의 재발을 막는데 효과가 있는 것으로 알려져 있으며,⁷⁾ 본 연구에서는 대부분 인터페론 알파를 이용한 면역요법을 17예에서 시행하였으며, 다발성 원격전이가 있었던 2예에

서는 화학요법을 시행하였다. 면역화학 요법을 시행한 그룹(19예)에서는 73.7%, 시행하지 않은 그룹(12예)에서는 91.7%의 5년 생존율을 보였으며 통계적 유의성은 없었다. 면역화학요법의 시행한 환자들과 시행하지 않은 환자들에 있어서 진단 당시 병기가 다르기 때문에, 면역화학 요법 시행 유무에 의한 생존율을 비교하기에는 무리가 있었고 그 효과에 대해서는 연구가 좀 더 필요할 것으로 생각되며 본 연구에서는 환자군의 숫자가 작고 평균 추시 기간이 짧아 악성 흑색종의 예후인자에 대해서 종합적으로 판단하기에는 한계가 있었다.

결론

본 연구에서 영향을 미치는 인자로 나이, 종양의 두께(Clark's level), TNM stage, LN 전이가 의미 있는 예후 인자로 나타났으며 다른 여러 연구들과는 다르게 성별이나 발생 부위는 예후에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 악성 흑색종은 진단 시에 림프절이 침범된 상태로 진단 되는 경우가 많고 전이가 있는 경우 전이를 빨리 하는 특성이 있다. 따라서 악성 흑색종 치료에 있어 조기 발견 및 광범위 절제술이 가장 효과적인 치료방법으로 생각된다.

참고문헌

1. Rigel DS, Carucci JA. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA Cancer J Clin.* 2000;50:215-36.
2. Park JH, Lee HS, Ham DH, Kim JR. An analysis of the prognostic factors of malignant melanoma. *J Korean Bone & Joint Tumor Soc.* 2009;15:122-9.
3. Cummins DL, Cummins JM, Pantle H, Silverman MA, Leonard AL, Chanmugam A. Cutaneous malignant melanoma. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:500-7.
4. Clark WH. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. *Adv Biol Skin.* 1976;8:621-47.
5. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:3635-48.
6. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970;172:902-8.
7. Verma S, McCready D, Bak K, Charette M, Iscoe N. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer.* 2006;106:1431-42.

8. Sekulic A, Haluska P, Miller AJ, et al. Malignant melanoma in the 21st century: the emerging molecular landscape. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:825-46.
9. Su WP. Malignant melanoma: basic approach to clinicopathologic correlation. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:267-72.
10. Rhee SK, Kang YK, Park WJ, Chung YG, Lee HJ. Malignant melanoma. *J Korean Bone & Joint Tumor Soc.* 2001;7:12-9.
11. Nahabedian MY. Malignant melanoma. *Clin Plast Surg.* 2005;32:249-59.

Analysis of Treatment Results of Malignant Melanoma

Duk Seop Shin, M.D., and Ui Sik Kim, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: This study was designed to evaluate the treatment results of malignant melanoma and to analyze the factors influencing prognosis.

Materials and Methods: Thirty one cases of malignant melanoma were included in this study. They were treated in our hospital surgically, medically and immunologically from January 1996 to December 2005, and were followed more than 5 years. We compared 5 year survival rate (5YSR) according to the age, gender, anatomical site, depth of tumor, TNM stage, involvement of lymph node and immuno-chemotherapy.

Results: Overall 5YSR was 80.6%. 5YSR of the age group below 65 years was 89.7% and 66.7% for the age group over 65 ($p=0.033$). 5YSR for men was 75% and 90.9% for women. 5YSR according to the site of occurrence showed 66.7% in upper extremities, 89.5% in lower extremities, and 66.7% in other site. 5YSR was 100% for the Clark level below III and 62.5% for the level above IV ($p=0.032$). 5YSR was 53.8% for lymph node metastasis group and 100% for non-lymph node metastasis group ($p=0.021$).

Conclusion: We concluded that early diagnosis and wide excision was the most important in treatment of malignant melanoma. The prognostic factors of malignant melanoma were age, depth of tumor (Clark's stage) and metastasis of lymph node.

Key words: malignant melanoma, treatment results, survival rate, prognostic factor

Received March 21, 2011 **Revised** May 12, 2011 **Accepted** May 30, 2011

Correspondence to: Duk Seop Shin, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Yeungnam University Hospital, Daemyung-dong, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea

TEL: +82-53-620-3646 **FAX:** +82-53-620-4020 **E-mail:** shinds@med.yu.ac.kr