

편평 상피 암의 치료에서 수술의 역할

원자력병원 정형외과, 피부과*, 마취과**

전대근 · 이종석 · 김석준 · 이수용 · 임경진* · 박현수 · 김창원**

Role of Surgery in Squamous Cell Carcinoma

Dae-Geun Jeon, Jong-Seok Lee, Sugjun Kim, Soo-Yong Lee,
Gyung-Jin Lim*, Hyun-Soo Park and Chang-Won Kim**

Department of Orthopedic Surgery, Dermatology and Anesthesiology**
Korea Cancer Hospital, Seoul, Korea*

- Abstract -

Squamous cell carcinoma is a neglected disease entity in orthopedic oncology. The purpose of this study was to analyze overall survival and the role of surgery on survival and to evaluate the significance of possible prognostic factors. From Oct, 1986 to Aug, 1996, 57 patients were enlisted and 42 patients were eligible. Inclusion criteria included more than one year follow-up and no distant metastasis at the first visit. Staging and survival followed AJC classification²¹⁾ and Kaplan-Meier plot. Stage II included 17 cases and stage III, 25 cases. Thirty-eight patients underwent operations, chemotherapy, and/or radiotherapy, and the remaining four had operations only. The chemotherapeutic regimen was adriamycin-cisplatin.

The average follow-up period was 45 months. The ten-year actuarial survival rate of whole patients was 65.4%. Location of primary lesion, stage, pathologic grading, and intensity of chemotherapy in the same stage showed a significant difference in survival. Nine out of 42 patients had local recurrence. Seven patients had inadequate wide margins and two had intralesional margins. Average period of recurrence from operation was 13(4-35)months.

The operation itself had no impact on survival but a surgical margin of no less than 3cm from the lesion was important for local control. Pathological grade and staging were significant variables for long term survival. Acral lesion had a significantly higher chance of regional and distant metastasis but actual survival showed no difference. In stage II, aggressive chemotherapy could delay or reduce the chance of regional or distant metastasis.

Key Words : Squamous cell carcinoma, Surgery, Survival rate

※통신저자 : 이수용
서울특별시 노원구 공릉동 215-4
원자력병원 정형외과

서 론

편평 상피 암은 진피(epithelial keratinocyte)에서 발생하는 악성 종양으로 피부질환으로 인식되나 수술요법은 정형외과에서 주로 하게 된다. 1775년 Percivall Pott가 굴뚝 청소부들의 고환에서 그을음으로 인한 악성종양을 발견하였고, 1828년 Marjolin이 처음 수상후 반흔에서 생긴 암을 보고하였다. 1990년 한해 미국에서 새로 보고된 편평 상피암의 예가 10만에서 15만을 넘고 10만명당 38.8명이 이환되는 등, 북미에서는 피부암중 기저 세포암 다음으로 빈도가 높다^{2,3)}. 그러나 자외선 조사가 주원인인 서구와 달리 우리나라를 비롯한 중국, 일본, 북인도에서는 반흔, 만성 궤양, 농양루 등의 편평 상피암 고위험인자를 동반하는 경우가 많다.

본 연구의 목적은 편평 상피암 환자의 전반적 생존율을 분석하고, 예후인자에 따른 생존율을 비교하며, 각 경우에 대한 수술의 의미를 찾는 것이다.

연구 대상 및 방법

1986년 10월부터 1996년 8월까지 원자력 병원 정형외과에서 치료한 환자 57명 중 일년이상 추시가능하고, 초진시 원격전이가 없으며, 수술받은 환자 42명을 대상으로 하였다. 평균 연령은 52.2세(25-74세)였고, 남자가 35명 여자가 7명이었다. 원발병소는 하퇴부 12례, 족부 11례, 대퇴부 6례, 수부 5례, 슬와부 3례, 전완부 3례, 서혜부 2례였다. 초진시 국소 임파절에 파급된 예가 15례였다. 병기는 AJC 분류방법²⁰⁾을 따랐으며 병기결정을 위해 국소 및 인접 임파절에 초음파 검사를 시행하였으며 원격전이 유무를 알기위해 흉부 전산화 단층촬영과 골스캔도 시행하였다. 항암 화학요법은 원발병소가 작거나 환자가 65세이상인 경우를 제외하고는 시행하는 것을 원칙으로 하였다. 사용된 화학요법제는 adriamycin(50mg/m²)과 cisplatin(75mg/m²)을 술전 2주기와 및 술 후 4주기를 기본으로 하였다.

원발병소가 작고(<2cm) 국소임파절 전이가 없는 경우는 화학요법을 시행하지 않았으나 작더라도 임파절 전이가 있을 때는 술후에 화학요법을 하였고 종괴를 형성한 경우는 종양의 반응도를 보기위해 술

전 화학요법을 하였다.

수술시 병소의 변연부에서 최소 2cm이상의 절제연을 확보하는 것을 원칙으로 하였으며 사지보존술이나 절단술의 선택은 신경 및 혈관의 침범여부가 일차적인 판단 기준이었으나 사지의 말단부에서 병소가 광범위하여 절제 후 재건술이 어려울 경우에는 신경이나 혈관의 침범이 없는 경우에도 절단술을 시행하였다.

방사선치료는 절제연이 불충분하였던 경우나 국소 임파절 전이 제거술 후에 재발을 막기위해 시행하였다.

생존률은 Kaplan-Meier법으로 계산하였고, 군간의 생존율 비교는 log-rank test를 이용하였다. 생존율에 영향을 미칠 수 있는 예후인자로 병기, 원발병소의 위치, 병인, 원발병소의 크기, 조직학적 등급 및 수술 방법 6가지를 분석하였다.

발병 원인으로 화상이 20례, 원인불명이 18례, 골수염이 3례, 기타가 1례였다. 문진상 발병하기까지 걸린 기간은 42명중 40명이 확인 가능하였으며 평균 9.5년(1-65)이었다.

조직학적 등급에 따른 분류는 well differentiated 형이 27례, moderately differentiated 형이 14례, poorly differentiated 형이 1례였다.

AJC의 기준에 의한 분류²¹⁾는 Stage II가 17례, Stage III가 25례였다. 원발병소의 크기가 2cm이하인 T2가 11례, 2-5cm인 T3가 12례, 5cm이상인 T4가 19례였다.

치료 방법은 수술만 한 경우가 4례, 수술과 항암 화학요법을 병행한 것이 29례, 수술과 항암화학요법 및 방사선요법을 다한 것이 9례였다. 수술방법은 사지 구제술이 22례, 절단술이 20례였다. 수술 절제연은 광범위 절제연이 30례, 부적절한 광범위 절제연이 9례, 병소내 절제연이 3례였다. 방사선 조사는 평균 59Gy를 시행하였다.

결 과

1) 생존율

평균 추시기간은 45개월(10-128개월)이었으며 최종 추시상 지속적 무병생존이 17례(41%), 무병상태 생존이 14례(33%), 질병으로 인한 사망이 11례(26%)이었다. 42례 전체의 10년 실질 생존률은 65.4%, 지속적 무병생존률은 45.8%이었다(Fig. 1).

Table 1. Survival significance of analyzed factor

Prognostic factor	P-value
Acral(distal to wrist & ankle) vs Proximal	0.01(CDF*) 0.26(actual)
stage II vs III	0.03(actual)
T2,3 vs T4	0.08(actual)
Burn vs Idiopathic	0.06(actual)
Pathologic grade	0.07(CDF*) 0.03(actual)
Type of operation	0.88(CDF*)
Intensity of chemotherapy on stage II	0.04(CDF*) 0.18(actual)
Intensity of chemotherapy on stage III	0.09(actual)

CDF*: continuous disease free survival

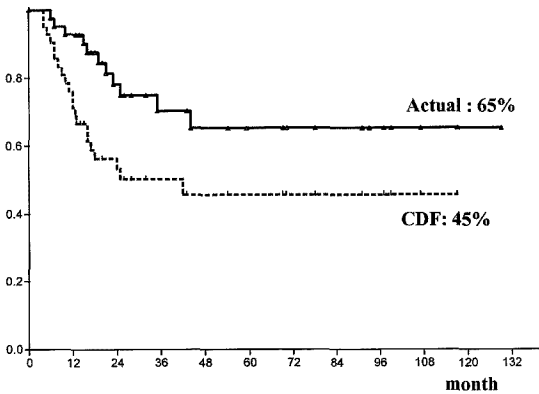


Fig. 1. Actual and continuous disease free 10 year survival of whole 42 patients.

13례(30%)에서 전이가 발생하였으며 임파선 전이가 7례, 폐전이가 6례였고, 평균 전이기간은 16개월이었고 전이후 사망이 6례(46%)였다. 치료는 임파선 전이는 전이병소 절제술 및 방사선치료를 시행하였고 폐전이는 치료하지 않았다.

2) 예후인자에 따른 생존율

가능한 예후인자중 원발병소의 위치, 병기, 병리학적 등급, 그리고 Stage II에서 화학요법의 강도가 의미있는 인자였다(Table 1).

발병원인을 화상과 원인불명 두 군으로 나누어 분석하였으며 6년 실질생존율은 화상으로 인한 경우가 80%, 원인미상이 49%로 화상인 경우 예후가 좋은 것으로 보이나, 통계적으로 의미가 없었다.

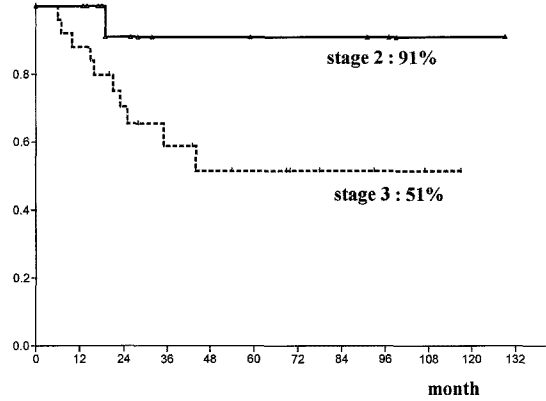


Fig. 2. Initial staging showed significant difference on survival($p=0.03$).

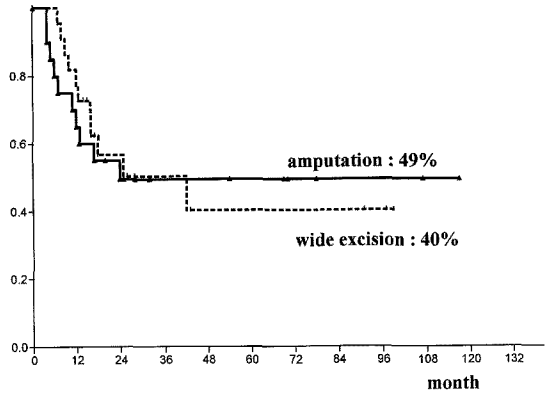


Fig. 3. Type of operation had no role on survivorship ($p=0.88$)

내원시 병기에 따른 생존율은 10년 실질생존율이 stage II가 91%, III가 51%로 유의한 차이를 ($p=0.03$) 보였으며(Fig. 2) 국소임파절 전이의 유무가 중요한 것으로 나타났다.

수술방법으로 절단술을 시행한 군과 사지보존술 군사이에 생존율의 차이는 없었다(Fig. 3).

병리학적 등급에 따른 실질 생존율은 well differentiated 형이 74%, moderate와 poor 형이 45%로 통계적으로 유의한 차이가 있었으나 지속적 무병생존율은 차이가 없었다(Fig. 4).

원발 병소의 위치에 따른 지속적 무병생존율은 완관절과 족관절이하 말단부가 31% 근위부가 55%로 통계적으로 유의하였으나 실질생존율은 차이가 없었다(Fig. 5).

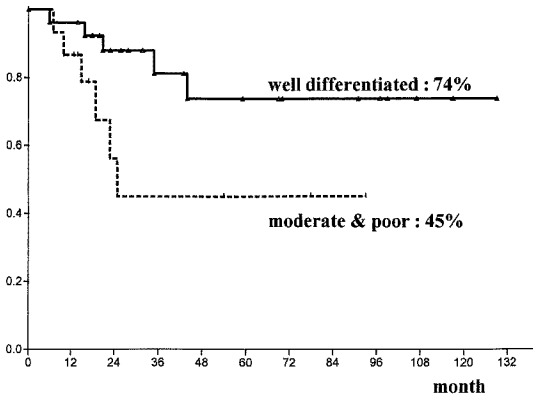


Fig. 4. Pathological grade had significance on actual survival(p=0.03).

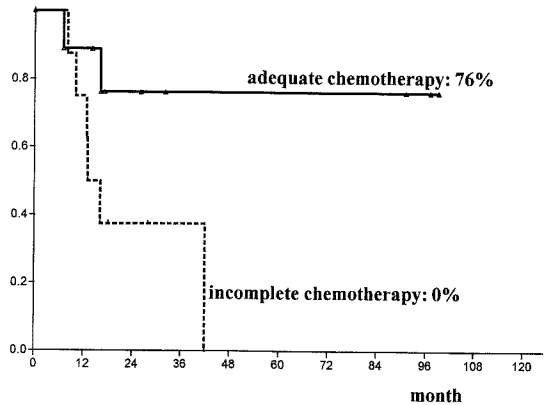


Fig. 6. Intensive chemotherapy on stage II patients showed significant gain in survival(p=0.04)

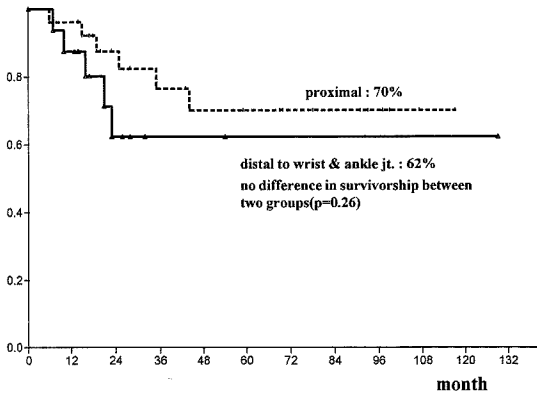


Fig. 5. Proximal lesion showed significantly higher continuous disease free survival.

Table 2. Variables that may place the cutaneous SCC in a high-risk group

-
- Recurrence
 - Depth of invasion(to or below the reticular dermis)
 - Size(>2cm diameter)
 - Histolgy(poor differentiated)
 - Etiology(scar, chronic ulcer, sinus tract, radiation dermatitis)
 - Immunosuppression
 - Anatomic site(ear)
 - Perineural invasion(neurotropism)
 - Rapid growth
-

원발병소의 크기에 따라 T2, 3과 T4를 비교하였으며 T2, 3의 10년 실질생존율은 81%, T4는 49%로 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

동일군 내에서 화학요법이 생존율에 미치는 영향

을 분석하였으며 stage II에서 계획대로 화학요법을 마친 군의 지속적 무병생존율이 76%, 그렇지 않은 군이 0%로 유의한 차이가 있었으나 실질생존율을 분석하면 100%와 75%로 두 군 사이에 차이가 없었다(Fig. 6). Stage III에서는 화학요법의 강도에 따라 통계적으로 의미는 없었으나 어느정도 생존율의 차이는 있었다.

3) 합병증

국소재발이 9례(21%)였고 부적절한 광범위 절제 연에서 7례, 병소내 절제연에서 2례가 발생하였다. 재발된 시간은 평균 13개월(4-35)이었고 재발 후 원격 전이가 4례, 사망이 5례있었다. 그외의 합병증으로는 감염이 2례, 수술부위 회복지연이 1례, 내고정물의 파괴가 1례, 탈장이 1례였다.

고 찰

본 정형외과에서 치료한 편평 상피 암은 화상이나 종물등 수상후 반흔에서 기원한 경우가 대부분으로 얼굴, 목, 손 등의 노출부위에 자외선 조사가 주원인인 것으로 알려진 서구인들의 그것과는 성격을 달리 한다. 미국의 경우 Chuang등의 보고에 따르면 1976년에서 1984년사이에 10만명당 38.8명이 발병했으며 그 중 전이가 3.6%, 재발이 3.6%에 지나지 않았으나³ 본 연구에서는 전이가 30%, 재발이 21%로 매우 높은 것으로 분석하였다. Johnson등은 고 위험군으로 1) 재발, 2) 침범 범위(진피 또는 그 이

하), 3) 크기(직경 2cm 이상), 4) 조직학적 등급 (poorly differentiated), 5) 전구 병소(반흔, 만성 궤양, 농양 루, 방사선 피부염), 6) 면역 결핍, 7) 해부학적 위치(귀), 8) 신경주위의 침범, 9) 빠른 성장을 제시하면서 반흔 암(Scar carcinoma)에서는 전이율이 25%에서 37.9%라고 보고 하였다(Table 2)²⁾. 본 논문에서는 고위험군 요소중에서 병기, 발생 부위, 조직학적 등급, 원발병소의 크기, 전구병소와 수술방법 및 화학요법에 따른 생존율을 분석하였다.

병기에 따른 10년 실질 생존율은 통계적으로 의미가 있었으며 국소임파절의 전이를 의미하는 stage III는 원격전이와는 의미가 다르나 이미 질병이 전신적인 양상을 띠기 시작하는 것으로 보아야 하며 초기 진단시 국소 임파절에 대한 초음파 검사로 국소 전이 여부를 판단해야한다. 특히 서해부 임파절 전이가 확인되고 전이병소의 크기가 5cm에 근접할 경우는 대퇴 정맥의 침범 및 골반강내 전이도 배제할 수 없으므로 광범위한 검사가 필요하다.

그러나 국소 임파절 전이 후에는 전이 병소를 수술로 제거하고 화학요법 및 방사선 치료를 하여도 생존율 자체를 높일 수 없는 것으로 생각되며 특히 방사선 요법을 무분별하게 남용할 경우에는 심각한 피부손상 및 하지부종으로 환자의 고통만 증가시킬 수 있으므로 신중한 판단이 요구된다.

피부의 편평 상피암의 원인은 다양한 것으로 생각된다. 내적으로는 나이, 피부 색소침착, 면역 상태, 유전적 요소(xeroderma pigmentosum)와 외적으로는 태양광선(자외선, PUVA) 조사, 전구암 병소(화상, 만성 궤양, 만성 골수염에 의한 반흔)등이다. 반흔에 의한 편평 상피암의 경우 미국 통계로는 약 2%에 지나지 않으나¹⁾ 우리나라를 비롯한 아시아권에서 사지의 피부에 생긴 편평 상피암중 대부분을 차지하며 전이율도 18-31%에 달하는 악성도가 높은 종양이다¹⁵⁻¹⁸⁾. 수상후 7년에서 60년까지 평균 8년의 긴잠복기를 가진다고 알려져 있으며¹⁹⁾ 본 연구에서는 약 21년의 잠복기가 있었다. 반흔에 의한 편평 상피암의 예후가 나쁜 이유는 긴잠복기로 늦게 진단되므로 초진시 종양의 크기가 크고 국소임파절 전이가 동반되는 경우가 많은 것으로 생각된다.

원발병소의 위치상 상대적으로 쉽게 발견되고 병소의 크기도 적을 것으로 생각되는 말단부가 근위부에 비해 지속적 무병생존률이 낮은 것은 말단부가

해부학적 특성상 수술시 절제연을 충분히 확보하기 어려워 국소재발 가능성이 높고 상대적으로 긴 임상 증상을 가지면서 근위부 임파절로 전이 가능성이 높은 것으로 생각된다. 그러나 실질 생존률은 차이가 없는 것으로 분석되었다. 증례가 많아지면 다른 결과가 나올 수도 있으나 현재로는 국소재발과 전이를 막기 위해 말단부의 경우 절단술등의 적극적인 치료 방법이 필요할 것으로 생각된다.

Rowe 등¹¹⁾에 따르면 poorly differentiated 형은 편평 상피암중 19.6% 정도이나 전체 전이병소의 51.0%를 차지하고 있으며 well differentiated 형의 전이율 6.0%에 비해 3배에 가까운 16.4%의 전이율을 보이고 있다. Lifeso 등⁴⁾이 반흔조직에서 발생한 편평 상피암을 분석한 결과는 well differentiated 형의 전이율이 10%, moderately differentiated 형이 59%, poorly differentiated 형이 86%이었고 전체평균 전이율은 48%였다. 본 연구에서는(well/moderate) differentiated 형의 재발률은(15/29%), 전이율은(33/36%), 사망률은(19/36%), 10년 실질 생존률은(74/45%)였다. Poorly differentiated 형은 1명에 불과하여 분석이 불가능하였으나 국소재발 및 전이로 결국 사망하였다. 병리학적 등급에 따른 실질생존율은 통계적으로 유의한 차이를 보였으며 예후판정에 중요한 예후인자였다.

Rowe 등²⁾은 국소재발 후 25%에서 원격전이가 발생하므로 국소재발이 예후에 중요한 인자로 보고하였다. 국소재발의 75%는 2년내에 생기며 5년내에 95%가 발생한다¹¹⁾. 본 연구에서는 9명(21%)이 재발했으며 모두 재수술하였으나 4명이 원격전이되고 3명이 사망하였다. 9명중 병소내 절제는 2명이었다. 국소재발을 줄이기 위해서는 초기치료시 최소한 광범위 이상의 절제연을 얻는 것이 무엇보다 중요하다. Brodland등⁶⁾은 절제연이 최소한 4mm는 되어야하며 고위험군은 6mm 이상이 필요하다 하였으나 저자들의 경험으로는 3cm 이상의 절제연을 얻어야 국소재발을 최소화 할 수 있을 것으로 생각하며 이것이 불가능할 경우 절단술도 적극적으로 고려해야 할 것이다.

절단술은 신경 및 혈관을 침범하였거나 재건술이 어려운 경우와 국소재발한 예에서 시행되었다. 절단술/사지구제술을 시행한 20/22례중 재발이 3/6명, 전이가 9/6명, 사망이 8/3명으로 수술방법에 따라 유의한 차이가 없었으므로 절제연만 확보되면 사지

보존술을 시행하는 것이 환자의 삶의 질을 높이는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

편평상피암에서 화학요법의 의의는 논란이 있는 실정이며 Wheeler 등²⁰⁾이 화학요법을 병용했을 때 전이된 병소의 50%레에서 크기의 감소를 보고하였으나 생존율 자체를 높일 수 있는 지는 확실치 않다. 저자들의 경우 종양이 큰 종괴를 형성하였거나 신경 및 혈관을 침범한 경우에 술전 화학요법으로 몇 레에서 종괴의 감소를 경험하였으며 이런 경우 치료전에 계획하였던 절단술 대신에 사지구조술이 가능하였다.

그러나 국소 임파절 전이가 없는 경우(stage II) 화학요법을 시행한 군에서 실질생존율은 차이가 없었으나 국소 및 원격전이의 발생율이 유의하게 감소하는 것으로 보아 화학요법은 의미있는 치료방법 중의 하나로 생각된다.

Stage III에서도 적극적 화학요법으로 원격전이가 발생하는 기간을 연장시키는 효과는 있는 것으로 보이며 앞으로 증례를 늘리고 화학요법의 강도를 높여 생존율 증가시킬 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

편평상피암에서 수술자체는 생존율에 영향을 주지 못하는 것으로 생각되나 부적절한 절제연에 따른 국소재발은 의미있는 인자이므로 최소한 3cm이상의 절제연을 확보하여야 하며 이것이 어려울 경우 절단술도 고려하여야 한다. 재발은 치료율에 큰 영향을 미치기 때문에 첫 수술시 절제연 범위에 세심한 주의를 요한다. 병리학적 등급과 병기는 생존율에 유의한 예후인자였으며 사지말단부에 생긴 경우 실질생존율은 차이가 없으나 국소 및 원격전이하는 경향이 높았다.

REFERENCE

- 1) Kwa RE, Campana K, Moy RL : Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 26:1-26, 1992.
- 2) Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA : Squamous cell carcinoma of the skin(excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol*, 26:467-84,

- 1992.
- 3) Chuang TY, Popescu NA, Su W.-PD, Chute CG : Squamous cell carcinoma: A population-based incidence study in Rochester, Minn. *Arch Dermatol*, 126:185-188, 1990.
- 4) Lifesto RM, F.R.C.S.(C.), Rooney RJ, El-shaker M : Post-traumatic squamous-cell carcinoma. *J Bone Joint Surg*, 72-A:12-18, 1990.
- 5) Gallagher RP, Ma B, McLean DI, Yang CP, Ho V, Carruthers JA, Warshawski LM : Trends in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma of the skin from 1973 through 1987. *J Am Acad Dermatol*, 23:413-21, 1990.
- 6) Kuflik EG, Gage AA : The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol*, 24:1002-4, 1991.
- 7) Schreiber MM, Moon TE, Fox SH, Davidson J : The risk of developing subsequent nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*, 23:1114-8, 1990.
- 8) Brodland DG, Zitelli JA : Surgical margins for excision fo primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 27:241-8, 1992.
- 9) Baldursson B, Sigurgeirsson B, Lindelof B : Venous leg ulcers and squamous cell carcinoma : a large-scale epidemiological study. *Br J Dermatol*, 133:571-574, 1995.
- 10) Geohas J, Roholt NS, Robinson JK : Adjuvant radiotherapy after excision of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 30:633-6, 1994.
- 11) Rowe DE, Carroll RJ, Day, Jr CL : Prognostic factor for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol*, 26:976-90, 1992.
- 12) Dinehart SM, Pollack SV : Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. *J Am Acad Dermatol*, 21:241-8, 1989.
- 13) Weinstock MA, Bogaars HA, Ashley M, Litle V, Bilodeau E, Kimmel S : Nonmelanoma skin cancer mortality. *Arch Dermatol*, 127:1194-7, 1991.
- 14) Mohs F, Larson P, Iriondo M : Micrographic surgery for the microscopically controlled excision of carcinoma of the external ear. *J Am Acad Dermatol*, 19:729-37, 1988.
- 15) Sedlin ED, Fleming JL : Epidermoid carcinoma arising in chronic osteomyelitic foci. *J Bone Joint Surg [Am]*, 45:827-38, 1963.
- 16) Arons MS, Lynch JB, Lewis SR, et al : Scar tissue carcinoma. I. A clinical study with special reference

- to burn scar carcinoma. *Ann surg*, 161:170-88, 1965.
- 17) Cruickshank AH, McConnell EM, Miller DG : Malignancy in scars, chronic ulcers, and sinuses. *J Clin Pathol*, 16:573-80, 1963.
- 18) Hejna WF : Squamous cell carcinoma developing in the chronic draining sinuses of osteomyelitis. *Cancer*, 18:128-32, 1965.
- 19) Edwards MJ, Hirsch RM, Broadwater JR : Squamous cell carcinoma arising in previously burned or irradiated skin. *Arch Surg*, 124:115-7, 1989.
- 20) Wheeler RH, Baker SR : Head and neck cancer. In: Lokich JJ. *Cancer chemotherapy by infusion*. Chicago: *Percept Press*, 399-414, 1987.
- 21) DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA : *Cancer*. 3rd ed. Philadelphia, *JB Lippincott Co* :1475, 1989.