

악성 흑색종의 예후 인자에 대한 분석

전북대학교 의학전문대학원 정형외과학교실, 남원의료원 정형외과*

이형석* · 박종혁 · 함동훈 · 김정렬

목적: 최근 발생빈도가 증가하고 있는 악성 흑색종의 치료 결과를 분석하여 장기 예후에 영향을 미치는 인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 1997년 3월부터 2004년 3월까지 악성 흑색종으로 진단 받았고 5년 이상 추시가 가능하였던 51예를 대상으로 후향성 연구를 하였으며, 평균연령은 49.4세였다. 연구 방법으로는 나이, 성별, 발생 부위, 종양의 두께, 주위 림프절 전이여부, 면역화학 요법의 시행 유무에 따른 5년 생존율을 비교하였고, 전이 및 국소재발 유무를 조사하였다.

결과: 발병 연령이 65세 미만인 경우 5년 생존율은 88.5%였고, 65세 이상에서는 88.0%였다. 남자의 5년 생존율은 62.5%였으며, 여자는 100%였다. 발생 부위에 따른 5년 생존율은 상지가 100%, 하지가 80.0%, 기타 부위가 100%였다. Clark stage III이하에서는 100% 5년 생존율을 보였고, IV이상에서는 79.3%였다. 주위 림프절로의 전이가 있었던 경우 5년 생존율은 66.7%였고, 림프절 전이가 없었던 경우는 94.9%였다.

결론: 악성 흑색종의 예후에 영향을 미치는 인자로 성별(남자), 발생 부위(하지), 종양의 두께(Clark's stage IV이상), 주위 림프절 전이가 있는 경우에 나쁜 예후를 보였으나, 다른 연구와는 다르게 발병 연령은 예후에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 조사되었다.

색인 단어: 악성 흑색종, 치료 결과, 생존율

서 론

악성 흑색종은 백인에게 호발하고 유색인종에서는 드문 종양이지만, 최근 다른 어떤 종양보다 빠르게 발생빈도가 증가하고 있으며⁴⁾, 약 20%에서 림프절이 침범된 상태로 진단되어 5년 이내에 사망하고⁷⁾, 모든 피부암 사망률의 80%를 차지하는 악성도가 높은 종양이다⁵⁾.

악성 흑색종의 원인은 정확하게 알려져 있지 않지만 자외선 노출, 이형성 모반 증후군(dysplastic nevus syndrome), 유전적 요인, 외상 등이 알려져 있으며, 발생 기전은 멜라닌 색소를 만들어내는 피부세포인 멜라닌세포(melanocyte)나 모반세포가 돌연변이에 의해 악성화하여 발생한다고 하였다¹¹⁾.

악성 흑색종의 치료는 광범위 절제, 화학 및 면역 요법, 방사선 치료 등 여러 가지 방법이 보고되고 있

*통신저자: 박 종 혁

전라북도 전주시 덕진구 금암동 634-18

전북대학교 의과대학 정형외과학교실

Tel: (063) 250-1396, Fax: (063) 271-6538, E-mail: nuga4u@chonbuk.ac.kr

지만, 가장 효과적인 치료는 조기 진단과 함께 광범위 절제이다. 저자들은 1997년 이후로 본원에서 치료하였고 추시가 가능하였던 51예를 대상으로 치료 결과를 분석하여 장기 예후에 영향을 미치는 인자를 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1997년 3월부터 2004년 3월까지 본원에서 악성 흑색종으로 진단 받고 정형외과, 성형외과, 피부과에서 외과적 절제술을 시행한 후 추시가 가능하였던 51예를 대상으로 하였다(Table 1). 성비는 남자가 23예, 여자가 28예였으며, 연령분포는 19세에서 89세였으며, 평균 연령은 49.4세였다.

발생 부위는 하지에서 30예, 상지에서 10예, 배부 5예, 안면 및 두경부 6예에서 발생하였다. Clark 분류 상 level I이 5예, level II가 9예, level III가 8예, level IV가 18예, level V가 11예였으며, TNM stage상 I기가 17예, II기가 16예, III기가 8예, IV기가 10예였다.

종양의 두께는 Clark's stage를 이용하여 판단하였고³⁾, MRI나 초음파, PET/CT를 시행하여 주위 림프절 전이 여부를 조사하였고, 림프절 전이가 의심되거나 TNM stage III기 이상에서는 주위 림프절을 함께 제거하였다. 광범위 절제시 절제연에 대해서는 Breslow²⁾의 종양 두께에 따라 1 mm 미만에서는 1 cm, 1~4 mm는 2 cm, 4 mm 이상인 경우에는 3 cm의 절제연으로 광범위 절제를 하였다⁹⁾. 외과적 절제술은 광범위 절제술을 원칙으로 하였으나, 안면부와 같이 광범위 절제가 불가능한 경우도 있었으며, 결손부위에 대해 6예에서 원위 기저 포재성 비복동맥 피판 이식술을 시행하였고(Fig. 1), 1예에서 과상부 국소피판 이식술을 시행하였다. 하지에서 발생한 30예 중 2예에서 절단술을 시행하였다. TNM stage III기 이상인 18예 중 13예에서 dacarbazine (DTIC)과 인터페론- α 로 면역화학요법을 시행하였고 5예는 환자나 보호자의 거부, 전신 상태 악화 등의 이유로 면역화학요법을 시행하지 못하였다.

연구 방법으로는 나이, 성별, 발생 부위, 종양의 두께(Clark's stage), 주위 림프절 전이여부, TNM stage, 면역화학 요법의 시행 유무에 따른 5

년 생존율을 비교하였고, 전이 및 국소재발 유무를 조사하였다.

통계학적 방법으로는 SPSS(Ver 15.0) 통계 프로그램을 이용한 Kaplan-Meier의 방법을 사용하여 5년 생존율에 대해 분석하였으며, 각 생존 곡선간의 통계적 유의검증은 log-rank method를 사용하여 $P < 0.05$ 인 경우를 유의한 결과로 판단하였다.

결 과

1. 연령 및 성별

발병 연령이 65세 미만인 26예의 5년 생존율은 88.5%였고, 65세 이상인 25예에서는 88.0%였다($P=0.121$)(Fig. 2). 65세 미만인 경우 1예(3.8%)에서 재발하였고, 전이는 없었으며, 65세 이상인 경우 4예(16.0%)에서 국소 재발하였고, 2예(8.0%)에서 전이가 발생하였다.

남자 23예의 5년 생존율은 62.5%였고, 여자 28예에서는 100%으로 여자에서 5년 생존율이 유의하게 높았다($p=0.01$)(Fig. 3). 남자에서의 원격 전이는 1예(4.3%), 재발은 4예(17.4%)였고, 여자에서는 원격 전이는 2예(7.1%), 재발은 1예(3.6%)였다.

2. 발생 부위

발생 부위에 따른 5년 생존율은 상지가 100%, 하지가 80.0%, 기타 부위가 100%였다($P=0.041$)(Fig. 4). 상지에서 발생한 경우 1예(10.0%)에서 원격 전이가 있었고, 하지에서 발생한 경우 2예(6.7%)에서 원격전이가 5예(16.7%)에서 재발하였다.

3. 종양의 두께 (Clark's stage)

조직학적 검사에서 Clark's stage를 이용하여 종양의 두께를 평가하였고, level III이하인 22예에서는 100% 5년 생존율을 보였으며, level IV이상에서는 79.3%의 5년 생존율을 보였다($P=0.001$)(Fig. 5). 원격 전이는 level II에서 2예, level IV에서 1예가 있었으며, 재발은 level IV에서 4예, level V에서 1예가 있었다.

Table 1. Patients' demography

	Age	Sex	F/U (months)	Site	Clark's stage	LN meta	CTx	TNM stage
1	41	F	136	LE	4		O	II
2	66	F	137	UE	2	O		IV
3	67	M	89	LE	4	O		III
4	56	M	27	LE	5	O	O	IV
5	49	F	108	UE	3		O	I
6	47	M	33	UE	4			II
7	63	F	75	LE	2	O	O	IV
8	75	M	83	UE	4			IV
9	70	M	97	LE	4	O		II
10	69	M	99	LE	4			II
11	63	F	77	UE	4			II
12	79	M	83	UE	3			I
13	73	M	62	LE	5			III
14	65	M	9	LE	5	O		IV
15	72	M	83	LE	5	O	O	IV
16	45	M	81	LE	1		O	I
17	46	F	77	LE	2		O	I
18	67	M	7	LE	5	O	O	IV
19	63	F	70	LE	2			I
20	66	M	67	UE	4			III
21	56	F	62	LE	1			I
22	55	M	65	UE	4			II
23	71	F	63	LE	4		O	II
24	58	F	62	LE	1			I
25	57	F	60	LE	5			III
26	67	M	77	LE	4		O	II
27	81	F	72	UE	4			II
28	59	M	71	LE	1		O	I
29	55	M	33	LE	4	O	O	II
30	76	M	60	LE	4			II
31	61	M	63	Face	3			II
32	89	F	69	Face	4	O		IV
33	72	F	113	LE	2			I
34	72	F	111	Trunk	3			I
35	83	F	105	LE	5	O		IV
36	57	F	93	UE	5			III
37	86	F	91	LE	4			II
38	53	F	88	Trunk	2			I
39	46	F	81	UE	4			II
40	43	F	71	Trunk	3			I
41	76	F	66	LE	5			III
42	62	M	62	Neck	2	O	O	IV
43	48	F	122	Neck	5			III
44	19	F	110	Trunk	2			I
45	24	F	108	Trunk	2			I
46	59	F	108	Neck	3			I
47	56	M	103	LE	3			I
48	70	M	98	LE	4			II
49	71	F	92	Face	1			I
50	77	F	79	LE	5			III
51	67	M	67	LE	3			II

* LE: lower extremity, UE: upper extremity

4. 주위 림프절 전이 여부

(P=0.001)(Fig. 6).

주위 림프절로의 전이가 있었던 12예의 5년 생존율은 66.7%였으며, 림프절 전이가 없었던 39예에서는 5년 생존율이 94.9%로 유의한 차이를 보였다

5. TNM stage

각각의 병기에 따른 5년 생존율은 stage I이

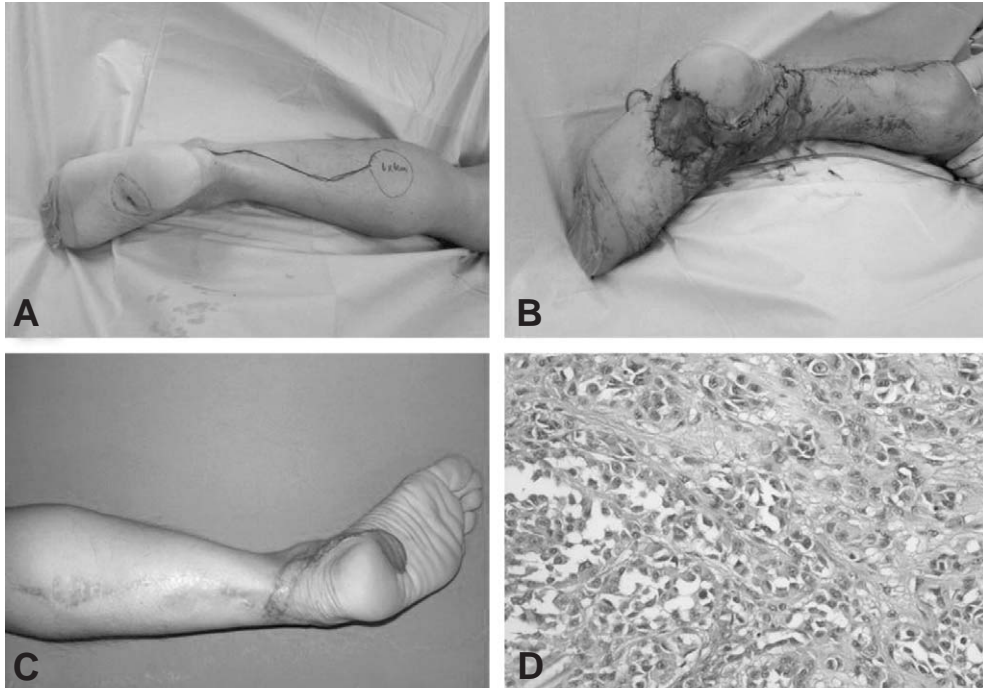


Fig. 1. (A) 45-year-old man patient with malignant melanoma on the left heel. (B) Wide resection and Sural artery flap is done over the heel. (C) Appearance 2 years after surgery. (D) The tumor cells reveal large, pleomorphic, vesicular nuclei, prominent nucleoli, and melanin pigment in the cytoplasm (H & E, $\times 400$).

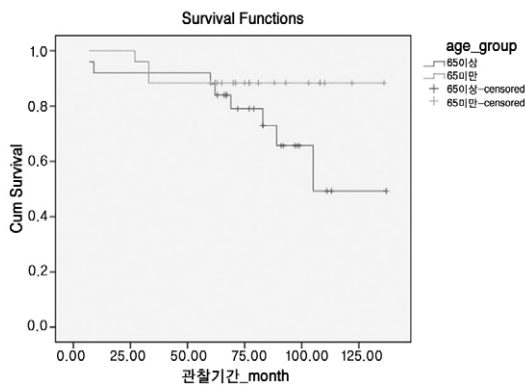


Fig. 2. Overall cumulative survival curves according to age.

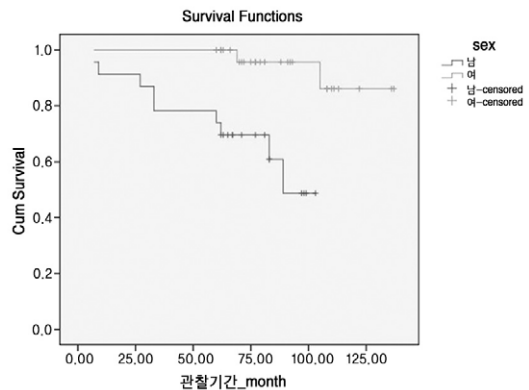


Fig. 3. Overall cumulative survival curves according to gender.

100%, stage II가 81.3%, stage III가 75%, stage IV가 40%로 병기가 높을수록 5년 생존율이 감소하였다 (P=0.037)(Fig. 7).

6. 면역화학 요법 시행 유무

면역화학 요법을 시행한 13예의 5년 생존율은 76.9%였고, 면역화학 요법을 시행하지 않은 38예의 5년 생존율은 78.9%였다(P=0.616)(Fig. 8).

고 찰

악성 흑색종은 백인에게 호발하고 유색인종에서는 발생빈도가 낮지만 여성의 폐암을 제외하고는 발생

빈도가 가장 빠르게 증가하는 종양으로 체내 어디에서나 발생이 가능하지만 대부분 피부에 발생하며, 특히 하지에서 잘 발생한다⁶⁾. 호발 연령은 40~70세이며, 전구병변이 있는 경우가 많으며, 악성 흑색종의 위험 인자로 모반, 연령, 유전인자(p53), 장기간의 자외선 노출, 외상 등이 거론되고 있다^{6,10,12)}. 피부암의 첫번째 징후는 일반적으로 모반의 존재나 새로운 모반의 생성, 특정 피부의 변화 등이고, 색, 크기, 모양의 변화 등을 포함한 모반 또는 피부 병변의 변화, 동통, 미란 또는 가려움증이 동반되는 경우에는 피부암의 가능성을 의심해야 한다. 그러나 악성 피부암에 대한 일반 의학적 상식 부족으로 조기 진단이 불가능한 경우가 많다.

악성 흑색종은 병리학적으로 크게 악성 흑점

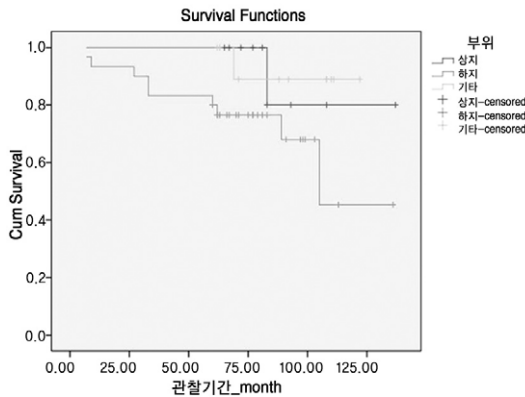


Fig. 4. Overall cumulative survival curves according to tumor occurrence site.

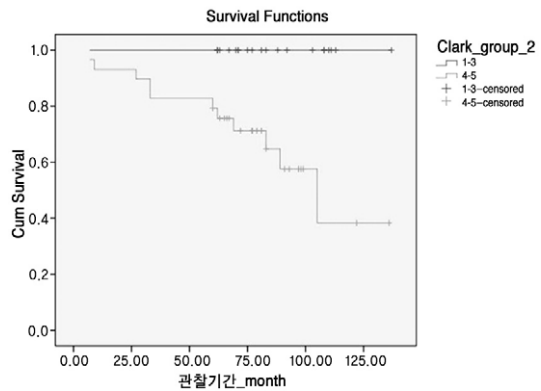


Fig. 5. Overall cumulative survival curves according to Clark stage.

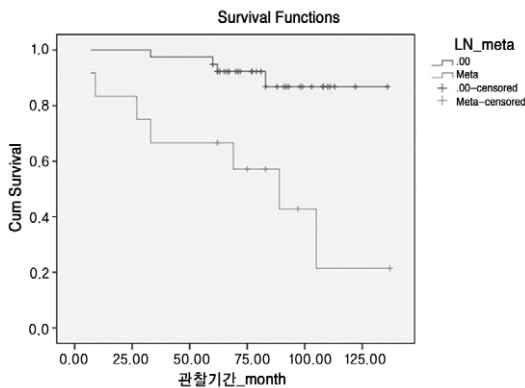


Fig. 6. Overall cumulative survival curves according to lymph node metastasis.

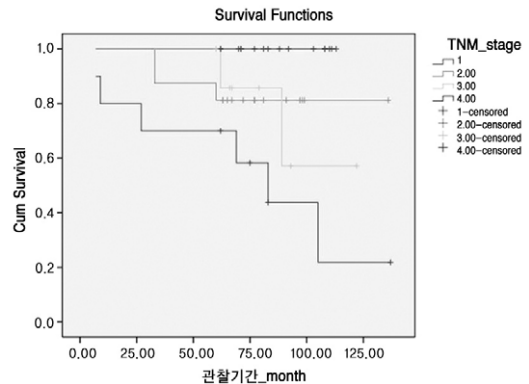


Fig. 7. Overall cumulative survival curves according to TNM stage.

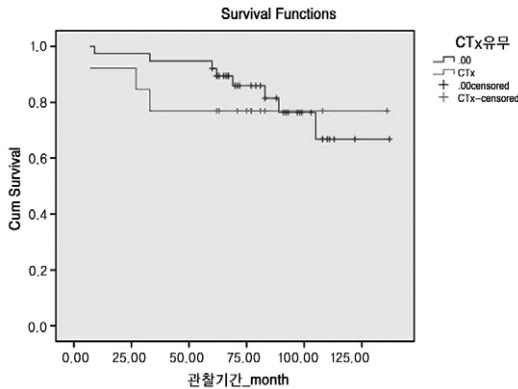


Fig. 8. Overall cumulative survival curves according to immuno-chemo therapy.

(Lentigo Maligna), 표재 확장성 악성 흑색종 (Superficial Spreading Melanoma), 결절성 악성 흑색종(Nodular Malignant Melanoma), 선단 흑자양 흑색종(Acral Lentiginous Melanoma)로 구분 된다¹⁰⁾.

진단은 병변의 크기로 보아 단순한 외과적 절제술이 가능하면 생검을 시행하는 것이 필수적이며, 생검 결과가 흑색종인 경우 즉시 본격적인 수술을 시행해야 하고, 단순 절제술이 여의치 않은 병변에서도 적절한 절개나 펀치 생검을 시행하지만 생검 자체로는 예후에 더 나쁜 영향은 없다.

치료는 수술적 절제가 주 치료 방법이며, 악성 흑색종의 광범위 절제시 절제연에 대해서는 논란이 많다. Rhee 등⁹⁾은 종양의 두께에 따라 1~3 cm의 변연으로 절제하는 것이 적당하다고 하였으며, Nahabedian는 melanoma in situ에서는 5 mm, 1 mm 미만은 1 cm, 1~2 mm는 1~2 cm, 2~4 mm는 2 cm의 절제연을 추천하였다⁸⁾. 저자들은 종양 두께에 따라 1 mm 미만에서는 1 cm, 1~4 mm는 2 cm, 4 mm 이상인 경우에는 3 cm의 절제연으로 광범위 절제를 하였다.

초기 흑색종의 병기를 정확히 하기 위해 소속 림프절 생검(sentinel lymph node biopsy)이 추천되고 있는데, 소속 림프절은 종양으로부터 림프관을 통해 처음으로 도달하는 림프절을 말하며, 방사선 동위원소 Technetium 99 또는 methylene blue를 흑색종 주변에 주사하여 1주일 후에 조직 검사하여 국소 전이 여부를 판단하고, 소속 림프절 생검은

종양의 두께가 4 mm 이내일 때 시행한다⁷⁾.

예후에 영향을 미치는 인자로는 해부학적으로 종양이 두피, 수부 그리고 족부에 존재할 때 예후가 나쁘고 노인과 남자에서도 예후가 나쁘다고 알려져 있다. 본 연구에서는 5년 생존율을 기준으로 예후를 파악하였으며, 연령을 65세를 기준으로 구분하여 조사하였는데 5년 생존율에서 차이를 보이지 않았다. 하지만, 추시한 환자들 중 사망의 원인을 악성 흑색종에 의한 단독 영향이라고 정확히 파악하기는 어렵기 때문에, 결과에서 제시한 5년 이상 경과 관찰시 65세 이상에서 생존율이 감소되는 것에 대해서는, 연령 증가에 따른 자연사율의 영향을 완전히 배제하지는 못한다고 생각된다. 남자의 5년 생존율은 62.5%로 여자의 5년 생존율(100%)에 비해 큰 차이를 보였다. 이 결과 또한 나이에 따른 생존율에서처럼 자료 분석에서의 오차가 발생하지 않았다고 보기는 어렵다. 발생 부위에 따른 생존율은 하지에서 발생한 경우 80%의 5년 생존율을 보였고 다른 부위(상지, 기타)에 발생한 경우 100%의 5년 생존율을 보여 분명한 차이를 나타냈다. 악성 흑색종에서 종양의 깊이가 가장 중요한 예후 인자로 알려져 있으며, Clark³⁾은 악성 흑색종의 침습 깊이에 따라 다섯 단계로 구분하였고, Breslow²⁾는 표피의 과립상 세포부터 종양세포가 침범함 가장 깊은 곳까지의 두께가 0.76 mm 이하인 경우에는 대부분 전이를 하지 않는다고 하였다. Clark의 분류를 이용한 본 연구에서도 level III 이하인 경우(22예)에는 100%의 5년 생존율을 보였으며, level IV이상인 경우(29예) 79.3%로 생존율의 감소를 보였다. 수술적 절제 후 5년 생존율은 약 80%로 보고되고 있으며, 미세 전이가 있는 경우에는 40~50% 정도로 보고되고 있다¹⁾. 저자들은 수술적 절제시에 종양의 두께에 따라 수술적 절제연을 다르게 시행하였고, 주위 림프절 제거술을 동시에 시행하였으며, TNM stage III 이상에서 면역화학요법을 병행한 것이 다른 연구에 비해 5년 생존율이 높게 나온 이유로 생각된다. 주위 림프절 전이가 있었던 12예의 5년 생존율은 66.7%로 주위 림프절 전이가 없었던 39예의 5년 생존율(94.9%)에 비해 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 면역화학요법은 현미경적 전이나 남아있는 종양의 재발을 막는데 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 저자들은 TNM stage III기 이상인 18예 중 13

예에서 dacarbazine (DTIC)과 인터페론- α 로 면역 화학요법을 시행하였고 5예는 환자나 보호자의 거부, 전신 상태 악화 등의 이유로 면역화학요법을 시행하지 못하였다. 면역화학 요법을 시행한 13예의 5년 생존율은 76.9%였고, 면역화학요법을 시행하지 않은 38예의 5년 생존율은 78.9%로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 면역화학요법의 시행한 환자들의 진단 당시 병기가 높았으며, 이로 인한 생존율에 대한 영향도 무시할 수는 없기 때문에 그 효과에 대해서는 연구가 좀 더 필요할 것으로 생각된다.

결 론

악성 흑색종의 예후에 영향을 미치는 인자로 성별(남자), 발생 부위(하지), 종양의 두께(Clark's stage IV이상), 주위 림프절 전이가 있는 경우에 좋지 않은 예후를 보였으나, 다른 연구와는 다르게 발병 연령은 예후에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 조사되었다. 악성 흑색종은 초기 림프절 이환이 많아 조기 진단이 필요하고, 예후에 영향을 미치는 인자 및 정확한 병기의 확인과 적절한 절제연의 선택, 면역 화학요법 등의 적극적인 치료가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) **Bostic PJ, Morton DL, Turner RR, Huynh KT, Wang HJ:** Prognostic significance of occult metastases detected by sentinel lymphadenectomy and reverse transcriptase-polymerase chain reaction in

- early-stage melanoma patients. *J Clin Oncol*, 17: 3238-3244, 1999.
- 2) **Breslow A:** Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*, 172(5): 902-908, 1970.
- 3) **Clark WH:** A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. *Adv Biol Skin*, 8: 621-647, 1967.
- 4) **Eggermont AM:** European approach to the treatment of malignant melanoma, *Curr Opin Oncol*, 14(2): 205-211, 2002.
- 5) **Elwood JM:** Melanoma and sun exposure. *Semin Oncol*, 23(6): 650-666, 1996.
- 6) **Kim DS, Kim BJ:** Malignant melanoma: 2 case report. *J of Korean Orthop Assoc*, 11: 397-402, 1976.
- 7) **Lang PG Jr:** Malignant melanoma. *Med Clin North Am*, 82(6): 1325-1358, 1998.
- 8) **Nahabedian MY:** Melanoma, *Clin Plast Surg*, 32(2):249-259, 2005.
- 9) **Rhee SK, Kang YK, Park WJ, Chung YG, Lee HJ:** Malignant melanoma. *J Korean Bone & Joint Tumor Soc*, 7: 13-19, 2001.
- 10) **Su WP:** Malignant melanoma: basic approach to clinicopathologic correlation. *Mayo Clin Proc*. 72(3): 267-272, 1997.
- 11) **Thompson JF, Scolyer RA, Kefford FR:** Cutaneous melanoma. *Lancet*, 365(9460):687-701, 2005.
- 12) **Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, Remington L, Jacks T, Brash DE:** Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*, 22-29372(6508):773-776, 1994.

Abstract

An Analysis of the Prognostic Factors of Malignant Melanoma

**Hyung Seok Lee, M.D.*, Jong Hyuk Park, M.D. Ph.D.,
Dong Hun Ham, M.D., Jung Ryul Kim, M.D. Ph.D.**

*Departments of Orthopaedic Surgery, Medical school,
Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University, Jeonju, Korea.
Namwon Medical Center*, Namwon, Korea,*

Purpose: To evaluate treatment outcomes of malignant melanoma and to analyze the factors that contributes to outcomes.

Materials and Methods: We reviewed the 51 cases of malignant melanoma from March, 1997 to March, 2004 and were followed up more than 5 years. Average age was 49.4. We compared 5-year survival rate for each age, gender, site of occurrence, depth of tumor, metastasis of regional lymph node and immuno-chemo therapy.

Results: 5-year survival rate was 88.5% for the age group below 65, 88.0% for the age group 65 and above, 62.5% for male and 100% for female. 5-year survival rate for the site of occurrence showed 100% in upper extremities, and 80.0% in lower extremities and 100% in other sites. 5-year survival rate was 100% for the stage below Clark stage III and 79.3% for the stage above IV. In surgical resection, 5-year survival rate was 66.7% for lymph node metastasis group and 94.9% for non-lymph node metastasis group.

Conclusion: The prognostic factors of malignant melanoma were gender, tumor site, depth of tumor (Clark's stage) and metastasis of regional lymph node. But, there was no relation between the age and the survival rate in our study.

Key Words: Malignant melanoma, Treatment outcomes, Survival rate

Address reprint requests to

Jong Hyuk Park, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Chonbuk University Hospital
634-18, Keum Am-dong, Dukjin-gu, Jeonju, Chonbuk, 561-712, Korea

TEL: 82-63-250-1396, FAX: 82-82-63-271-6538, E-mail: nuga4u@chonbuk.ac.kr