

Marjolin 궤양으로 발생한 편평 상피암의 치료결과

Outcomes of Treatment for Squamous Cell Carcinoma Originating as a Marjolin's Ulcer

김종길 · 유창은* · 김정렬

전북대학교 의학전문대학원 정형외과학교실, *전주예수병원 정형외과

목적: Marjolin 궤양으로 발생한 편평 상피암의 치료결과에 대해 원발성 편평 상피암과 비교 분석하고자 한다.

대상 및 방법: Marjolin 궤양에 의한 편평 상피암으로 치료받았던 14예를 대상으로 하였으며, 같은 기간 치료받았던 원발성 편평 상피암 20예를 대조군으로 하였다. 평균 연령은 61.2세였으며, 남자 24예였고, 여자가 10예였다. 두 군간의 발생 부위, 조직학적 분류, 병기, 치료 방법, 전이, 재발, 생존율에 대해 비교 분석하였다.

결과: 평균 추시 기간은 54.8개월(12-168개월)이었다. 국소 재발은 6예에서 발생하였고, 5예는 Marjolin 궤양 군에서, 나머지 1예는 원발성 편평 상피암 군에서 발생하였다. 최초 진단 후 국소 재발까지의 평균 기간은 9개월(2-20개월)이었다. 전이는 총 6예에서 발생하였는데 이들 중 2예(14.3%)는 Marjolin 궤양 군에서, 나머지 4예(20.0%)는 원발성 편평 상피암 군에서 발생하였다. 전이 또는 국소 재발은 총 10예에서 발생하였는데 이들 중 6예는 Marjolin 궤양 군에서, 나머지 4예는 원발성 편평 상피암 군에서 발생하였다. 5년 무병 생존율은 Marjolin 궤양 군에서는 64.3%였고, 원발성 군에서는 95%였다.

결론: Marjolin 궤양에 동반된 편평 상피암은 적극적인 치료에도 불구하고 높은 재발율 및 사망률을 보이므로, 치료 결과를 향상시키는 새로운 치료법에 대한 연구가 요구된다.

색인단어: Marjolin 궤양, 편평 상피암, 치료, 예후

서 론

편평 상피암은 진피에서 발생하는 악성 종양 중 기저 세포암 다음으로 가장 흔한 피부 악성 종양이다. 서구 백인에게는 일반적으로 얼굴, 목, 손 등의 노출부위에 자외선 조사가 주원인인 것으로 알려져 있다.¹⁾ 하지만 서구와는 달리 우리나라를 비롯한 중국, 일본, 북인도 등에서는 화상 후 화상성 반흔, 만성 골수염에 동반된 농양류, 만성궤양 후 발생하는 이차성 편평세포 상피암이 많이 보고되고 있다.^{1,2)} Marjolin이 1828년에 처음으로 수상 후 반흔에서 생긴 편평 상피암을 보고하였던 바 이들 이차성 편평 상피암은 Marjolin's ulcer라고 지칭되고 있다. 미국 등 서구에서는 단순 편평 세포 상피암의 전이율은 3.6%로 알려져 있으나, Marjolin's ulcer의 경우엔 21-30% 정도로 높은 것으로 보고되고 있으며, 생존율 또

한 Marjolin's ulcer에서 낮은 것으로 알려져 있다.²⁻⁶⁾ 그렇지만 아직까지 국내에서는 원발성 편평 세포 상피암과 Marjolin's ulcer에 대한 비교 연구가 없으므로, 본 연구에서는 사지에 발생한 원발성 편평 세포 상피암과 Marjolin's ulcer의 치료 결과 및 예후에 대하여 알아보려 한다.

대상 및 방법

1999년 1월부터 2010년 1월 사이에 본원에서 사지에 발생한 편평 상피암에 대하여 수술적 치료를 시행 받고 수술 후 12개월 이상 추적 관찰이 가능하였던 34명의 환자를 대상으로 하였다. 사지의 원발 병소에 대한 조직 검사상 편평 세포 상피암으로 조직학적인 진단을 받은 모든 환자를 대상으로 하였으며, 초진시 인접 림프절 전이가 발견된 경우에도 원발 병소와 같이 수술적 치료를 시행한 경우 연구 대상으로 하였다. 하지만 12개월 이상 추시가 불가능했던 경우에는 대상에서 제외하였다.

편평 상피암의 원인으로 화상, 만성 골수염, 외상성 반흔 등 Marjolin 궤양을 가진 환자가 14예, 뚜렷한 발생 원인이 없는 원발성 편평 상피암이 20예였으며 두 군의 임상양상 및 치료결과에 대

접수일 2012년 3월 12일 심사수정일 2012년 5월 28일

게재확정일 2012년 5월 30일

교신저자 유창은

전북 전주시 완산구 서원로 365, 전주예수병원 정형외과

TEL 063-250-1767, FAX 063-271-6538

E-mail jrkeem@jbnu.ac.kr

대한골관절종양학회지 : 제18권 제1호 2012 Copyrights © 2012 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 1. General Characterization & Pathologic State

		Majolin ulcer (n=14)	Primary SCC (n=20)	p-value (<0.05)
Age		61.1±11.4	61.4±20.9	0.484
Sex	Male	9 (64.3%)	15 (75.5%)	0.500
	Female	5 (35.7%)	5 (25.5%)	
Location	Proximal area	10 (71.4%)	7 (35.0%)	0.037
	Distal area	4 (28.6%)	13 (65.0%)	
Predisposed factor	Burn scar	7		
	Chronic OM	4		
	Trauma scar	3		
Histological grade	Well differentiated	12 (85.7%)	13 (65.0%)	
	Moderately differentiated	0 (0.0%)	6 (30.0%)	
	Poorly differentiated	2 (14.3%)	1 (5.0%)	
Stage	I	0 (0.0%)	1 (5.0%)	
	II	4 (28.6%)	14 (70.0%)	
	III	9 (64.3%)	4 (20.0%)	
	IV	1 (7.1%)	1 (5.0%)	
Metastasis	No	12 (85.7%)	16 (80.0%)	0.667
	Yes	2 (14.3%)	4 (20.0%)	
Local recurrence	No	9 (64.3%)	19 (95.0%)	0.021
	Yes	5 (35.7%)	1 (5.0%)	
Event-free survival	No	8 (57.1%)	16 (80.0%)	0.150
	Yes	6 (42.9%)	4 (20.0%)	

하여 비교 연구를 시행하였다.

전체 평균 연령은 61.2세(33-92세)였고, 남자와 여자는 각각 24명(70.6%), 10명(29.4%)이었다. Marjolin 궤양 군에서 평균 연령은 61.1세(43-82세)였고, 남자와 여자는 각각 9명, 5명이었다. 원발성 편평 상피암 군에서 평균 연령은 61.4세(32-92세)였고, 남자 15명과 여자 5명이었다($p=0.484$, $p=0.500$).

발생 부위는 수근관절과 족관절의 원위부를 말단부, 나머지 사지 부위는 근위부로 구분하였으며, Marjolin 궤양 군에서는 근위부 11예, 말단부 3예였고, 일차성 군에서는 근위부 13예, 말단부 7예였다($p=0.037$). Marjolin 궤양 군에서는 발병 원인으로 화상 후 반흔 7예, 만성 골수염 4예, 외상성 반흔 3예이었다.

병기는 TNM 분류 방법을 따랐으며, 림프절 이환 유무 및 원격전이 유무를 알고자 초음파 검사, 단순 흉부 사진, 복부 전산화 단층 촬영 또는 양성자 방출 촬영 등을 실시하였다.

두 군간의 나이, 성별, 발생 위치, 조직학적 등급, TNM 분류에 따른 병기, 치료, 국소재발, 전이 및 생존율을 비교 분석하였다 (Table 1). 통계적 분석으로 나이와 성별은 T-test를, 나머지 항목에 대해서는 Chi-square test를 시행하여 두 군간의 결과를 비교하였으며, Kaplan-Meier법을 이용하여 생존율을 산출하였다. 통계학적인 검증은 SPSS ver. 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용

하였으며 유의 수준은 $p<0.05$ 로 하였다.

결 과

조직학적 등급에 따른 분류는 Marjolin 궤양 군에서는 well differentiated형 12예(85.7%), moderately differentiated 형은 없었으며, poorly differentiated 형 2예(14.3%)였고, 원발성 군에서는 well differentiated형 13예(65.0%), moderately differentiated 형은 6예(30%)와 poorly differentiated형 1예(5%)로 두 군간의 통계학적 차이는 없었다($p=0.178$).

병기에 따른 분류는 Marjolin 궤양 군에서는 I, II기는 4예(28.6%), III, IV기는 10예(71.4%)였고, 원발성 군에서는 I, II기는 15예(75.0%), III, IV기는 10예(25.0%)로 두 군간의 의미있는 차이가 있었다($p=0.007$).

치료 방법은 수술만 시행한 경우가 Marjolin 궤양 군 중에서 10예, 원발성 군 중에서 20예였다. 수술과 방사선 요법을 시행한 경우는 Marjolin 궤양 군에서 1예, 수술과 항암화학요법 및 방사선 요법을 시행한 경우는 Marjolin 궤양 군에서 3예였다. 수술 방법은 사지 구제술이 Marjolin 궤양 군 중에서 10예, 원발성 군 중에서 15예에서 시행되었으며, 절단술은 Marjolin 궤양 군 중에서 4예, 원

발성 군 중에서 5예에서 시행되었다.

평균 54.8개월(12-168개월) 간의 추시 결과 총 6예(17.6%)에서 전이가 발견되었으며, Marjolin 궤양 군에서는 2예(14.3%), 원발성 군에서는 4예(20.0%)에서 전이가 있었다($p=0.667$). 그 중 인접 림프절로의 전이는 3예에서 있었고, Marjolin 궤양 군 1예, 원발성 군 2예에서 발생하였다. 원격전이는 3예에서 발생하였는데, Marjolin 궤양 군 중 1예, 원발성 군 중 2예에서 발생하였다. 원발성 군에서 림프절로 전이된 1예에 대해서 수술적 절제술을 시행하였고, Marjolin 궤양 군에서 근접 림프절로의 전이가 된 1예에서 수술적 치료와 방사선요법을 시행하였다. 원발성 편평세포 상피암군에서 원격 전이는 두경부 전이와 폐전이가 각각 1예씩 있었으며, 전이병변에 대하여 모두 절제술 시행하였다. Marjolin 궤양 군에서 수부로 원격 전이가 1예 있었으며, 전이 병변에 대해 광범위 절제술 및 피판 이식술을 시행하였다.

조직학적 등급에 따른 전이는, Marjolin 궤양 군에서 well differentiated 형 12예 중 1예(8.3%), poorly differentiated 형 2예 중 1예(50%)에서 전이가 발생하였다. 원발성 군에서는 well differentiated 형 13예 중 2예(15%), moderately differentiated 형 또는 poorly differentiated 형 7예 중 2예(28.6%)에서 전이가 발생하였다.

국소 재발은 총 6예에서 발생하였으며 Marjolin 궤양 군 중 5예(35.7%), 원발성 군 중 1예(5.0%)에서 발생하였다($p=0.021$). 원발성 군 중에서 광범위 절제술 후 재발한 1예에서는 절단술을 시행하였다. Marjolin 궤양 군에서는 절단술 후 1예, 광범위 절제술 시행 후 4예에서 국소 재발이 있었으며, 이 중 3예에서는 광범위 절제술을 다시 시행하였고, 2예에서는 절단술을 시행하였다. 수술 후 재발하기까지의 기간은 평균 9개월(2-20개월)이었다. 국소재발이 없는 5년 생존율은 Marjolin 궤양 군에서 64.3%, 원발성 군에서 95.0%으로 통계학적으로 의미있게 원발성에서 더 높은 결과를 보였다($p=0.021$) (Fig. 1).

최종 추시 상 유병 상태는 무병 생존이 Marjolin 궤양 군 중에서

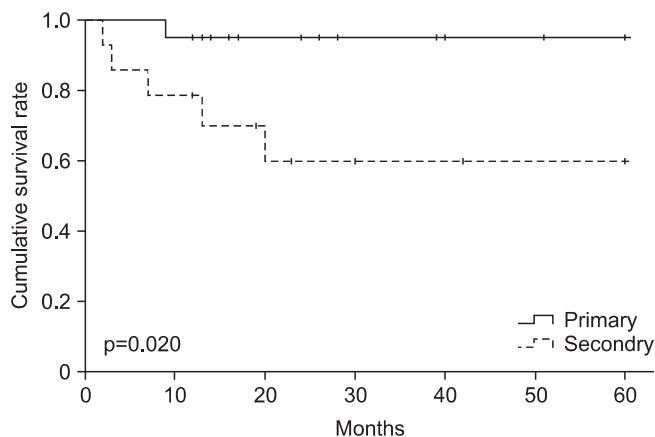


Figure 1. Marjolin ulcer showed significantly lower continuous disease free survival ($p<0.05$).

8예였고, 원발성 군 중에서는 14예였다. 유병 생존은 Marjolin 궤양 군 중에서 1예였고, 원발성 군 중에서도 1예였다.

고찰

Marjolin 궤양은 만성 골수염에서 발생한 경우 평균 잠복기간이 30.5년, 화상 등의 반흔이 평균 8년이라는 외국 보고가 있으며,⁷⁻⁹⁾ 국내 보고에서는 Jeon 등¹⁰⁾은 21년 정도의 긴 잠복기를 가지고 악성화가 발생한다고 보고되었다. 발생 부위는 하지에서 52%, 상지에서는 26%로 하지에서 흔히 발생한다고 보고되었으며,¹¹⁾ 그 중에서도 경골에 호발(50%)한다고 보고되었다.¹²⁾ 본 연구에서는 Marjolin 궤양 발생까지 평균 29.3년의 잠복기를 보였고, 일차성 편평 상피암은 말단부에서 호발하였으나, Marjolin 궤양의 경우, 근위부에서 주로 발생하였고 상지보다 하지에서 호발하였다. 이는 화상이나 외상 등 전구암 병소가 상지보다 하지에 호발하기 때문으로 생각된다.

Jeon 등¹⁰⁾은 병기에 따른 10년 실질 생존율이 통계적으로 의미가 있었다고 보고하였다. 본 연구에서는 Marjolin 궤양 군에서 원발성보다 높은 병기를 보였으며, 국소 재발과도 의미있는 관련성을 보였다($p=0.007$). 이는 Marjolin 궤양이 긴 잠복 기간과 변화가 뚜렷하지 않은 임상 증상을 가지므로 인접 림프절로 전이 가능성이 높고, 원발성 편평 세포암의 병변보다 외상과 화상 등 전구 병소의 크기가 크고, 만성 골수염과 같이 침범 깊이가 더 깊기 때문이라 사료된다. 그러므로 진단 시 초음파나 자기 공명 영상 등으로 전이 여부와 함께 병변의 침범 범위를 정확히 파악해야 한다.

Marjolin 궤양 군에서 조직학적 분화도와 전이율 및 생존율과의 관계는 well differentiated 형의 전이율이 10%, moderately differentiated 형이 59%, poorly differentiated 형의 전이율이 86%로 보고되었다.^{5,13)} 본 연구에서는 well differentiated 형이 두 군에서 모두 많은 비율을 차지하였고, Marjolin 궤양 군에서 well differentiated 형의 전이율은 8.3%로 기존 연구와 비슷한 결과를 보였다.

치료방법으로는 절단술이 고전적으로 받아들여졌으나, 최근에는 광범위 절제술과 함께 방사선 치료도 추천되고 있다. McGrory 등¹⁴⁾은 절단술을 시행한 총 41명의 환자 중 6예에서 재발되었고 보고하면서 전산화 단층 촬영이나 자기공명 영상을 통하여 적절한 절제연을 확보하는 것이 중요하다고 하였다. 또한, Eroglu와 Camlibel은¹⁵⁾ 편평세포 상피암으로 치료 받은 91명에 대하여 보고 하면서 광범위 절제술과 절단술간에 통계적으로 차이가 없다고 보고하였다. 화학 요법의 경우 Wheeler와 Baker¹⁶⁾가 병소의 크기 감소가 있다고 보고하였으나 생존율 자체를 높일 수 있는지는 확실하지 않다. 저자들의 경우, 전이가 없는 일차성 편평 세포 상피암에 대해서는 수술적 치료만 시행하였으나, Marjolin 궤양 군에서 국소 재발과 인접 림프절 전이가 보인 1예에 대하여 방사선 치료를, 다른 부위 전이 소견이 보인 1예에 대하여 화학 요법까지 병

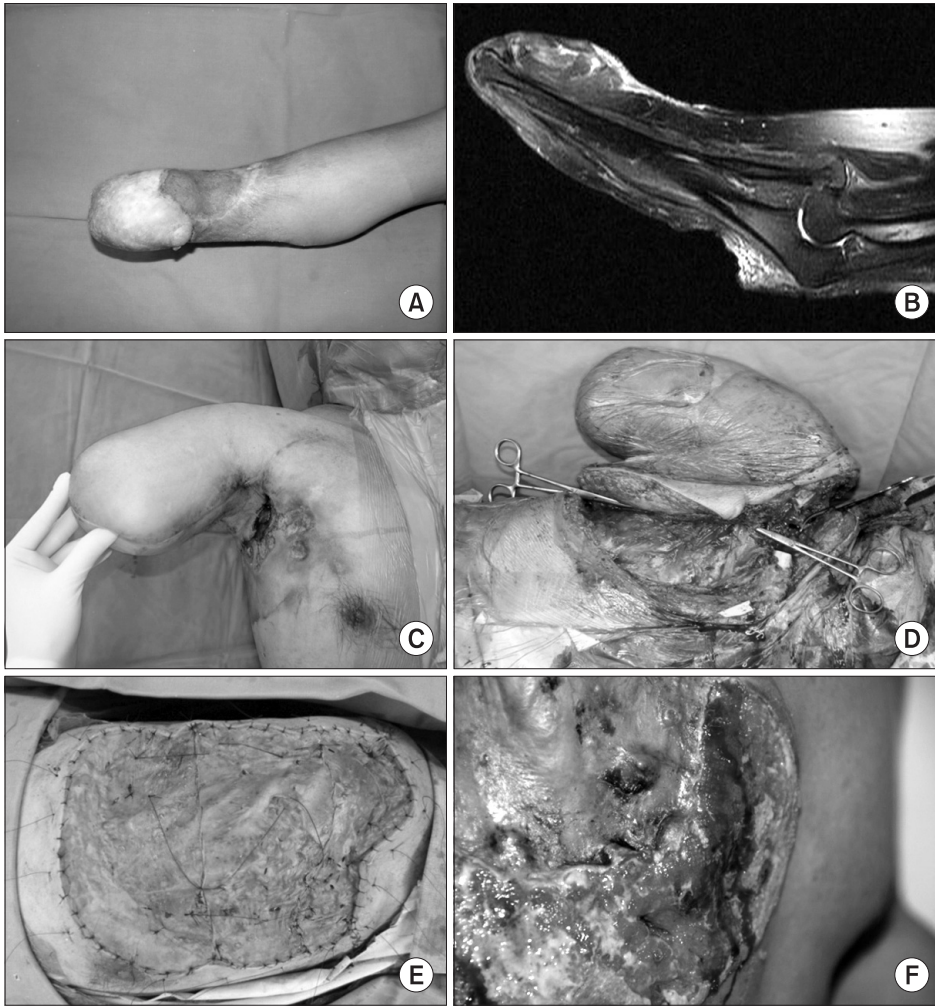


Figure 2. (A) 44 years-old male showed squamous cell carcinoma with Majolin ulcer on forearm with 40 year latent period after burn injury. (B) Sagittal T2 weighted MRI showed diffuse infiltration of the subcutaneous layer. (C) 6 months later after A/E amputation and axillary LN dissection, squamous cell carcinoma recurred on axillary area. Wide marginal resection and chemotherapy was done. (D) Forequarter amputation was done. (E) Skin graft from both thigh and chemotherapy was done. (F) 2 months after forequarter amputation, squamous cell carcinoma was recurred on previous skin graft. 2 month after lung metastasis was occurred and patient expired.

용하였으나 모두 사망하여 좋지 않은 예후를 보여 줬다.

Rowe 등¹³⁾은 국소 재발 후 25%에서 원격전이가 발생하므로 국소 재발이 예후에 중요한 인자로 보고하였고 국소 재발은 5년 내에 95%가 발생한다고 하였다. 저자들의 경우에는 Marjolin 궤양 군에서 5예(35.6%)에서 발병하였으며, 모든 증례에서 재수술을 하였으며, 그 중 사지 구제술은 3예에서, 사지 절단술은 2예에서 시행하였다. 특히 사지 구제술을 시행했을 경우, 반복적인 국소 재발로 인하여 수차례 수술적 치료 및 항암, 방사선 치료를 시행한 경우도 있었다. 40년 전 우측 전완부에 화상으로 인한 반흔으로 치료 중 2년 전부터 반복적 괴사가 발생하여 내원한 증례로, 조직 검사 상 편평세포 상피암 진단되어 우측 상완부 절단술과 우측 액와부 림프절 제거술 시행받았으나 6개월 후 우측 액와부에 종괴와 함께 괴사가 발생하였다. 광범위 절제술 다시 시행하고 항암 치료와 방사선 치료하였으나, 흉벽까지 다시 괴사소견 보였다. 결국, 전사반부 절단술 시행하고 항암 치료와 방사선 치료 유지하였으나 폐 전이되면서 사망하였다(Fig. 2).

본 연구의 일차성과 이차성 편평 세포 상피암에 대하여 직접 비교를 했다는 장점이 있으나 전체 증례의 수가 부족하여 적절

한 통계적 비교가 어려웠으며, 추시 기간도 비교적 짧다는 제한점이 있다.

결론

Majolin 궤양에 동반된 편평 상피암은 적극적인 치료에도 불구하고 높은 재발율 및 사망률을 보이므로, 치료 결과를 향상시키는 새로운 치료법에 대한 연구가 요구된다.

참고문헌

1. Hejna WF. Squamous-cell carcinoma developing in the chronic draining sinuses of osteomyelitis. *Cancer*. 1965;18:128-32.
2. Kaplan RP. Cancer complicating chronic ulcerative and scarring mucocutaneous disorders. *Adv Dermatol*. 1987;2:19-46.
3. Chuang TY, Popescu NA, Su WP, Chute CG. Squamous cell carcinoma. A population-based incidence study in Rochester, Minn. *Arch Dermatol*. 1990;126:185-8.

4. Edwards EK Jr, Edwards EK Sr. Superficial x-ray treatment of squamous cell carcinoma of the lower extremity. *Cutis*. 1991;48:240.
5. Lifeso RM, Rooney RJ, el-Shaker M. Post-traumatic squamous-cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;72:12-8.
6. Kwa RE, Campana K, Moy RL. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:1-26.
7. Crawley WA, Dellon AL, Ryan JJ. Does host response determine the prognosis in scar carcinoma? *Plast Reconstr Surg*. 1978;62:407-14.
8. Patel NM, Weiner SD, Senior M. Squamous cell carcinoma arising from chronic osteomyelitis of the patella. *Orthopedics*. 2002;25:334-6.
9. Edwards MJ, Hirsch RM, Broadwater JR, Netscher DT, Ames FC. Squamous cell carcinoma arising in previously burned or irradiated skin. *Arch Surg*. 1989;124:115-7.
10. Jeon DG, Lee JS, Kim SJ, et al. Role of surgery in squamous cell carcinoma. *J Korean Bone Joint Tumor Soc*. 1998;4:30-6.
11. Sirsat MV, Shrikhande SS. Histochemical studies on squamous cell carcinoma of the skin arising in burn scars with special reference to histogenesis. *Indian J Cancer*. 1966;3:157-69.
12. Sedlin ED, Fleming JL. Epidermoid carcinoma arising in chronic osteomyelitis foci. *J Bone Joint Surg Am*. 1963;45:827-38.
13. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:976-90.
14. McGrory JE, Pritchard DJ, Unni KK, Ilstrup D, Rowland CM. Malignant lesions arising in chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;(362):181-9.
15. Eroğlu A, Camlibel S. Risk factors for locoregional recurrence of scar carcinoma. *Br J Surg*. 1997;84:1744-6.
16. Wheeler RH, Baker SR. Head and neck cancer. In: Lokich JJ, ed. *Cancer chemotherapy by infusion*. Chicago: Percept Press; 1987;110.

Outcomes of Treatment for Squamous Cell Carcinoma Originating as a Marjolin's Ulcer

Jong Kil Kim, M.D., Chang Eun Yu, M.D.*, and Jung Ryul Kim, M.D., Ph.D.
Department of Orthopaedic Surgery, Medical School, Chonbuk National University,
**Department of Orthopaedic Surgery, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea*

Purpose: The purpose of this study was to analyze the results of treatment and prognosis of Marjolin's ulcer compared with primary squamous cell carcinoma.

Materials and Methods: Fourteen patients treated for Marjolin's ulcer were analyzed. Twenty patients with primary squamous cell carcinoma treated during the same time period was the control group. Mean age was 61.2 years. There were 24 males and 10 females. The locations, TNM stages, histological grades, recurrence, metastasis, and survival rate were analyzed and compared between two groups.

Results: The mean follow-up period was 54.8 months (range, 12-168 months). Local recurrences were found in 6 cases, 5 ones in Marjolin's ulcer patients, and one case in primary squamous cell carcinoma patients. The mean time interval between the initial presentation and occurrence of local recurrences was 9 months (range, 2-20 months). There were 6 metastases. 2 (14.3%) metastases were found in Marjolin's ulcer patients, and 4 (20.0%) metastases in primary squamous cell carcinoma patients. Total events (metastasis or local recurrence) were found in 10 patients, 6 of them in Marjolin's ulcer group, and the remaining four in primary group. 5-year disease-free survival rate was 64.3% in Marjolin's ulcer group and 95.0% in primary squamous cell carcinoma group.

Conclusion: Squamous cell carcinomas originating as Marjolin's ulcers revealed higher recurrence rate and lower survival rate despite of aggressive treatment. Therefore, new treatment modalities should be developed for improving outcomes.

Key words: Marjolin's ulcer, squamous cell carcinoma, treatment, prognosis

Received March 12, 2012 **Revised** May 28, 2012 **Accepted** May 30, 2012

Correspondence to: Chang Eun Yu, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Presbyterian Medical Center, 365, Seowon-ro, Wansan-gu, Jeonju 560-750, Korea

TEL: +82-63-250-1767 **FAX:** +82-63-271-6538 **E-mail:** jrkeem@jbnu.ac.kr