

비인강 점막성 악성흑색종 2예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 이비인후과학교실,* 치료방사선과학교실**

한지연·김민식*·장홍석**·김훈교·홍영선·이경식
김동집·박영학*·조승호*·서병도*·윤세철**

= Abstract =

Two Cases of Nasopharyngeal Mucosal Malignant Melanoma

Ji-Youn Han, M.D., Min Sik Kim, M.D.,* Hong Seok Jang, M.D.,**
Hoon-Kyo Kim, M.D., Young Seon Hong, M.D., Kyung Shik Lee, M.D.,
Dong Jip Kim, M.D., Young Hak Park, M.D.,* Seung Ho Cho, M.D.,*
Byung Do Seo, M.D.,* Sei Chul Yoon, M.D.**

Department of Internal Medicine, ENT-Head and Neck Surgery, & Therapeutic Radiology**
Catholic University Medical College, Seoul, Korea*

Melanoma of the mucous membrane is a rare condition and has the worse prognosis than that of any other sites. It is usually asymptomatic in early stage and difficult to find out the primary lesion by visual examination, and these facts lead to delay in diagnosis and reduce the curability. The major factor of failure in treatment of melanoma is local recurrence rather than regional spread. Because the radical procedure is difficult in head and neck lesion due to anatomical limitation, radiation therapy and chemotherapy can be used in the treatment of local recurrence.

We experienced two cases of nasopharyngeal melanoma in advanced stage and treated them with radiation therapy and/or chemotherapy. And both patients showed relatively favorable response to these palliative treatments.

KEY WORDS : Melanoma · Nasopharynx.

서 론

두경부 악성흑색종은 전체의 20% 정도이고, 두경부 점막에 발생하는 악성흑색종은 전체의 2% 정도이며, 두경부 악성흑색종중 4~8%를 차지하는 비교적 드문 질환이다¹⁾²⁾. 주로 노인연령 그리고 성별로는 남자에서 발생빈도가 높다³⁻⁸⁾. 두경부 점막에 발생하는 악성흑색종은 다른 부위에 발생하는 경우보다 비

교적 예후가 불량한데 그 이유는 해부학적 위치상 구강이나 비강내 색소침착병변은 인지하기 어렵고, 자각증상이 드물어 대개의 경우 상당히 병기가 진행된 후 발견되기 때문이다³⁾⁴⁾⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾. 또한 원발병소의 광범위 절제술이 가장 선택적 치료인데 반해 주변 장기와 밀접하게 붙어있어 근치적 광범위 절제가 어려운것도 이 질환의 예후를 더욱 불량하게하는 요인이 된다³⁾. 그러나 최근 20여년간에 걸쳐 악성흑색종에

대한 이해의 발달과 관심으로 인하여 예후가 개선되었으며 이는 특히 점막성 악성흑색종에서 두드러지고 있다⁴⁾. 저자들은 두경부 점막성 악성흑색종 2예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

증례 1:

환자: 정○○, 70세, 남자.

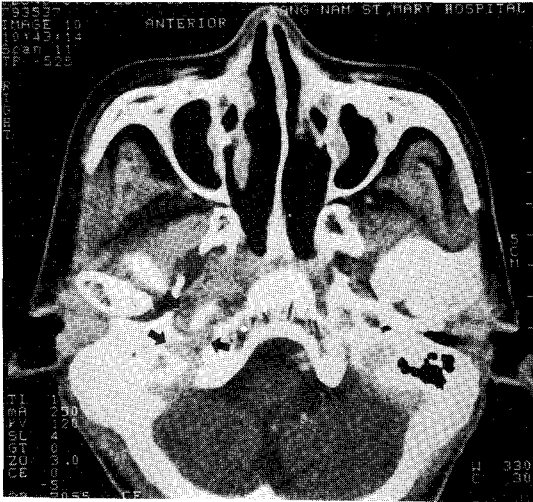


Fig. 1. A. The CT scan of head and neck at the initial diagnosis shows a well enhancing soft tissue mass located in the right parapharyngeal area with destruction of adjacent skull base.

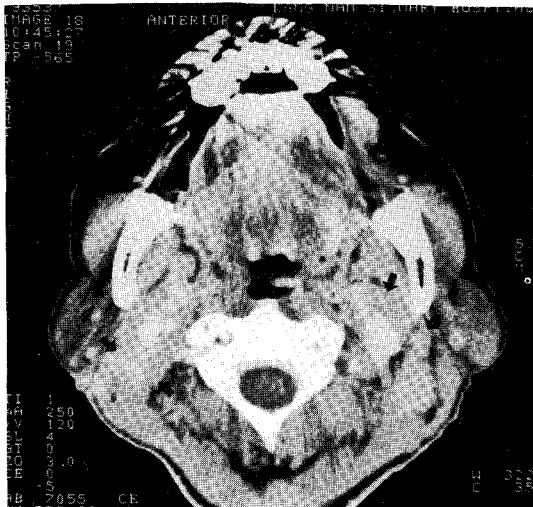


Fig. 1. B. The contrast enhanced axial CT scan shows multiple enlarged lymph nodes at the both lateral cervical chains.

초진일: 1993년 1월 21일.

주소: 양측 경부의 단단한 종괴.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없음.

현병력: 환자는 3개월전부터 시작된 양측 경부의 단단한 종괴를 주소로 내원하여 경부 종괴 생검 조직검사상 악성흑색종으로 진단되었고, 당시 비인강 악성종양에 준하는 AJCC 병기는 4기(T4N2M0)였다.

이학적 소견: 전신상태는 ECOG지표 3으로 불량하였고, 양측 경부에 다발성의 단단한 종괴의 소견을 보였으며 이비인후과적 검사상 육안적으로는 비인강의 종괴는 관찰되지 않았다.

방사선 소견: 두경부 전산화 단층 촬영상 우측 인두주위 부분에 3.5cm×2.1cm 크기의 비교적 조영이 잘되는 종괴가 주변의 두개골 저부를 침범하고, 양측경부의 광범위한 임파선 비대를 보였다(Fig. 1.A, B).

병리조직 소견: Hematoxylin-Eosin염색상 악성흑색종 세포들은 여러개가 모여 세포소(cell nest)나 세포군집(cell cluster)를 형성하였는데, 그들중 다수가 세포질안에 갈색의 굵은 멜라닌색소들을 형성하고 있었다. 악성흑색종 세포들은 수포성 핵이 크면서 심한 다형성(pleomorphism)을 보였고, 핵에 따라서 뚜렷한 핵소체를 보였다. 비교적 흔히 세포분열도 관찰되었다(Fig. 2).

경과: 환자는 경부 종괴로 인한 심한 통증을 호소하였고, 전신상태 불량하여 보조적 방사선치료를 실시하였다. 비인강과 전체 경부 임파절을 포함하는 범위의 총용량 5,000cGy의 방사선치료를 실시하여 환자는 양측 경부 종괴의 소실과 더불어 상당한 증상적 호전양상을 보였고, 경과 관찰중 1994년 11월 폐렴으로 인한 급성호흡부전증으로 사망하였다. 총 생존기간은 22개월이었다.

증례 2:

환자: 성○○, 55세, 여자.

초진일: 1994년 8월 17일.

과거력: 3년전 우측 결막성 악성흑색종 진단받고 본원 안과에서 근치적 절제술 시행함.

가족력: 특이소견 없음.

현병력: 환자는 코막힘을 주소로 이비인후과에 내원하여 비인강 검사상 종괴소견을 보였고, 비인강 점막 조직검사상 악성흑색종으로 진단되었으며, 당시 비인강 악성종양에 준하는 AJCC병기는 4기(T4N0M

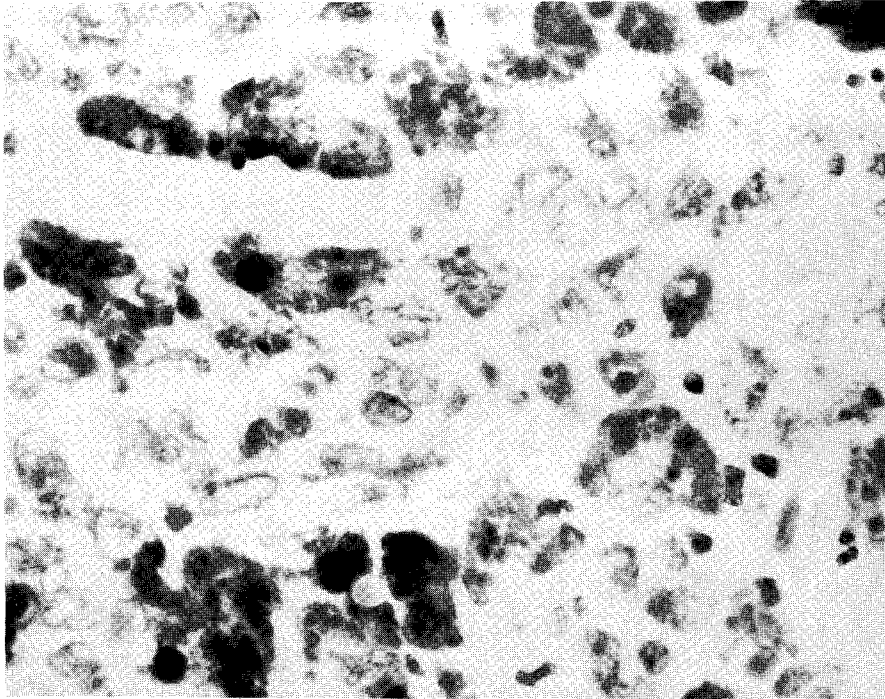


Fig. 2. There are many clusters of malignant melanoma cells, and they are composed of many clusters of pleomorphic polygonal cells, some of which show clumpings of brownish melanin pigments in the cytoplasm(HE stain, $\times 400$).

0)였다.

이학적 소견 : 전신상태는 ECOG지표 1로 비교적 양호하였고, 이비인후과적 검사상 비인강내에 검은 색의 종괴가 비강내로 돌출하는 모습을 보였고, 경부 임파절 비대소견은 관찰되지 않았다.

방사선 소견 : 두경부 전산화 단층 촬영상 우측 비인강의 3.9cm \times 2.2cm 크기의 종괴가 주변의 두개골 저부를 침범하였고, 주변의 임파선 비대는 관찰할 수 없었다(Fig. 3).

병리 조직 소견 : 악성세포들은 밀집하여 증식하면서 고형성 종양을 형성하였고, 개개의 악성흑색종 세포들은 수포성이면서 다형성 핵을 가지고 있었으며, 핵소체도 뚜렷한 편이었다. 종양내에는 소수의 만성 염증세포들이 침윤하였다.

Hematoxylin-Eosin염색상 뚜렷한 멜라닌 색소가 관찰되지 않았지만, 면역조직화학검사상 S-100 단백질에 강양성을 보여 병리학적으로 무색소성(amelanotic) 악성흑색종으로 진단되었다(Fig. 4. A, B).

경 과 : 환자는 cisplatin 40mg/m²을 21일 주기로 1일씩 정맥주사하면서 tamoxifen 40mg을 매일 경구

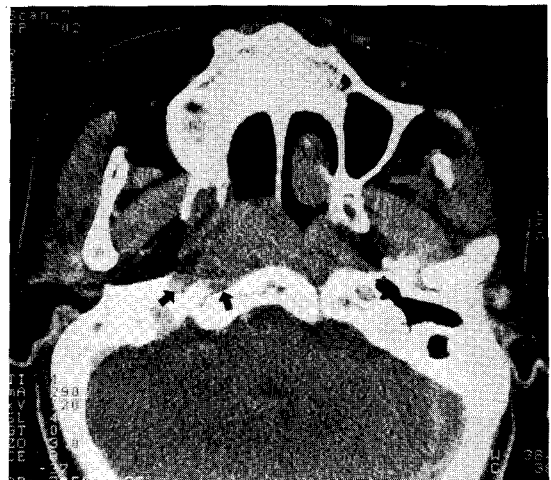


Fig. 3. The CT scan of head and neck at the initial diagnosis shows a soft tissue mass in the right nasopharyngeal area with bony destruction of the skull base.

복용하고 interferon-alpha를 300MIU씩 일주일에 3번 피하주사 하였다. 2회의 치료후 이비인후과적 반응 평가는 안정상태를 보였다. 그 후 환자는 cisplatin에

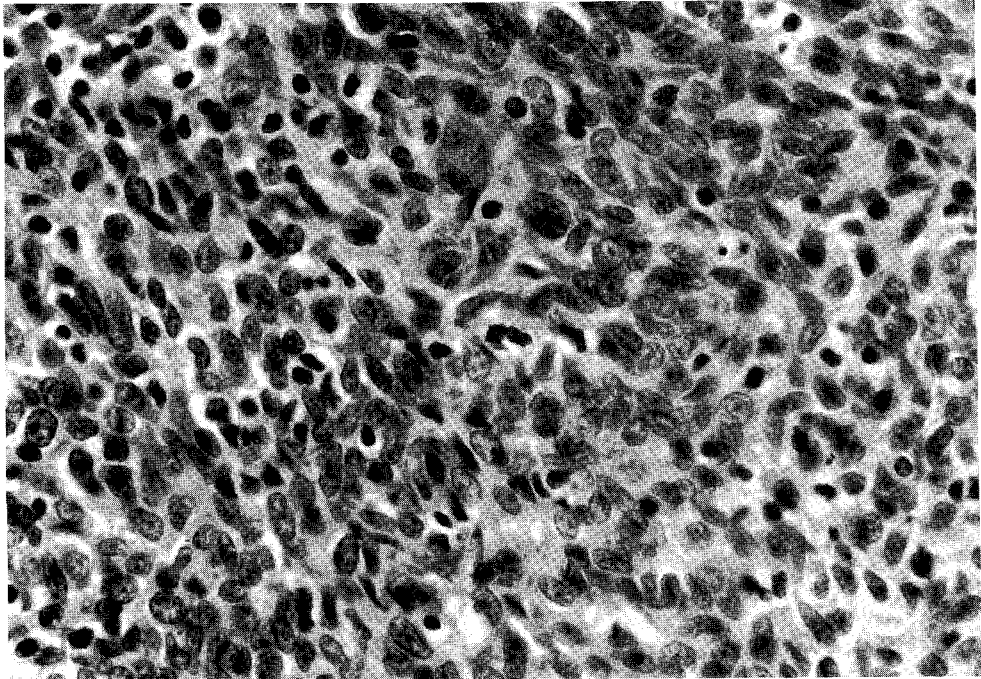


Fig. 4. A. The solid mass of carcinoma is composed of pleomorphic polygonal cells, which have vesicular nuclei and prominent nucleolie(HE stain, $\times 400$).

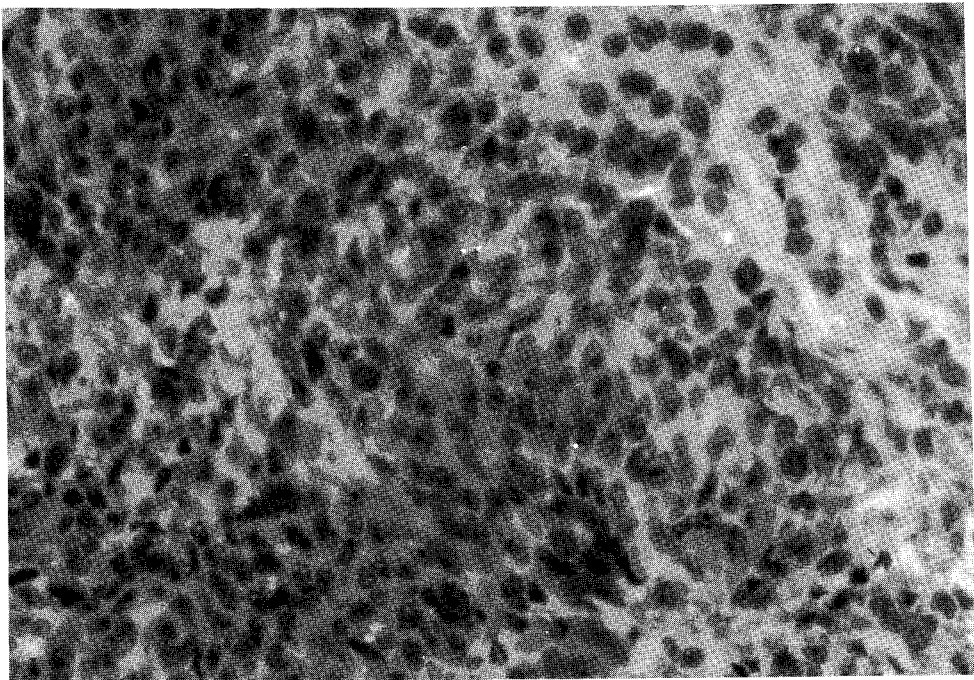


Fig. 4. B. Many of malignant melanoma cells show strong positive reaction for S-100 protein in the cytoplasm (PAP stain, $\times 400$).

의한 심한 합병증 즉, 구역, 구토로 인한 전신활력상태의 저하와 신독성, 경한 골수 억제 부작용으로 더 이상 cisplatin을 투여하지 못하고 보조적 치료하던중 전신 상태 회복되어 방사선 치료를 받고 있다.

고 찰

악성흑색종은 최근들어 발생빈도가 증가하여 현재 미국에서 전체 종양의 3%를 차지하고 있다¹¹⁾. 악성흑색종은 멜라닌세포로부터 발생하는데 성인의 경우 대부분의 멜라닌세포는 피부에 존재하고 눈의 맥락막과 그외에 드물지만 뇌막, 소화기점막, 호흡기점막, 구강 및 비강의 점막 그리고 입파절낭에도 존재한다³⁾ 11)12). 원발장기별 발생빈도는 멜라닌세포 분포에 따라 피부가 90% 이상으로 가장 높고, 그 다음이 안구이며, 드물지만 뇌막, 호흡기관등에 발생하고, 원발병소 미상인 경우도 약 4%에 달한다¹¹⁻¹³⁾. 점막성 악성흑색종은 주로 구강, 안구, 생식기의 점막에 발생하며 전체의 9%를 차지한다⁴⁾¹³⁾.

두경부의 악성흑색종은 전체의 약 20% 정도이고¹⁴⁾ 부위별로 안면피부, 경부, 두피, 귀, 그리고 두경부 점막순이다¹⁾. 두경부 점막성 악성흑색종은 전체의 2%이고, 두경부 악성흑색종의 4~8%이며²⁾, 빈도별로는 구강점막이 가장 높고, 그 다음이 인두이다³⁾⁵⁾.

두경부 점막성 악성흑색종은 피부성 악성흑색종과 다르게 남자에 더 많고, 주로 노인에서 호발한다³⁾. 위치적으로도 원발병소를 쉽게 발견하기가 어렵고, 초기에는 자각적 증상이 드물어 대부분이 병기가 상당히 진행된후에 증상이 나타나기 때문에 근치적 치료가 어려워 예후가 불량하다³⁾⁴⁾⁶⁾¹⁰⁾. 또한 주변 기관과 밀접하게 위치하여 광범위 근치적 절제가 어렵고, 점막하 입파선을 통한 종양의 전이가 광범위하여 수술하더라도 국소재발이 흔하다³⁾. 예후인자면에서의 차이점은 점막은 피부와 같이 피부층을 구별할 수 있는 해부학적 특징이 없어서 Clark의 병변의 침습 정도에 따른 병기의 분류가 비현실적이기 때문에 이는 예후에 별 영향을 미치지 않고¹⁾⁵⁾, 환자 성별에 따른 예후의 차이도 관찰할 수 없다³⁾⁵⁾⁷⁾. 병변의 해부학적 위치에 따른 예후의 차이도 없으나 일부에서는 비강 점막의 악성흑색종이 구강점막의 악성흑색종에 비해서 증상의 발현이 많기 때문에 비교적 초기에 발견되어 예후가 좋다는 보고도 있다⁸⁾. 비강 점막 악성

흑색종의 주증상은 코피이며, 노인에서 코피를 주소로 내원하였을 때 비강의 폐쇄가 함께 관찰될 경우에는 반드시 악성흑색종을 의심하여야 하며, 이런 환자의 경우 진찰시 비강내시경을 이용하는 것이 바람직하겠³⁾⁴⁾⁶⁾.

악성흑색종의 조직학적 진단방법으로 면역조직화학검사가 많이 이용되고 있는데, S-100 단백질은 거의 항상 양성 반응을 보이고, 특히 멜라닌 색소가 거의 없는 종양에서 강한 양성반응을 보여 무색소성 악성흑색종의 진단에 큰 도움을 준다. 본 증례 2도 무색소성 악성흑색종으로 면역조직화학검사상 강양성의 S-100단백 반응을 보여 진단할 수 있었다. 그리고 악성흑색종에 대한 단클론 항체인 HMB-45도 악성흑색종에 있어서 100%의 특이성, 93%의 민감성을 보여 진단에 많은 도움을 주고 있다¹⁵⁾.

악성흑색종 환자는 또다른 원발성 악성흑색종이 발생할 위험성이 정상인구에 비해 900배 이상인 것으로 보고되고 있는데¹⁶⁾, 본 증례 2에서도 환자는 3년전 우측 안구 결막의 악성흑색종으로 진단받고 근치적 완전 절제술을 시행하였다. 그후 환자는 술후 보조요법 없이 지내오다가 3년만에 비인강의 악성흑색종이 발생한 경우로 악성흑색종 환자군의 상대적 위험성을 경험할 수 있었다.

점막성 악성흑색종의 경우도 치료는 원발병소의 광범위 절제술이 가장 선택적이고, 점막성의 경우 국소 입파절 전이가 드물기 때문에 국소 입파절 절제술의 역할은 미상이다⁶⁾¹⁰⁾. 수술후 보조요법은 면역치료나 방사선치료가 이용될 수 있으며, 완전 절제를 한 경우는 면역치료를, 불완전 절제인 경우는 방사선치료가 이용되고 있다³⁾. 방사선치료나 면역치료의 역할은 보조적이지만 수술후 보조요법으로 사용한 경우가 대조군에 비해 생존율이 증가되었다는 보고들이 있다³⁾. 일반적으로 악성흑색종은 방사선 저항성 종양으로 알려져 있으나, 점막성의 경우는 방사선에 비교적 예민하여 불완전 절제술이나, 수술 혹은 항암화학요법후 재발한 경우, 그리고 뇌전이시에는 효과적으로 이용될 수 있다⁶⁾¹⁷⁾. 본 증례 1에서도 전신상태가 불량하고 진단시 병기가 상당히 진행되어 수술이나 항암화학요법을 실시하지 못하고 보조적 방사선치료만을 시행하여 상당한 증상의 호전을 경험하였다. 악성흑색종에서의 항암화학요법의 역할은 불확실하며, 대개의 경우 진단 당시 광범위 질환이

거나, 원격전이시 사용한다³⁾¹²⁾. 단일 약제로는 dacarbazine이 가장 효과적으로 약 20%의 반응률을 보이고, cisplatin이나 carboplatin도 효과적인 것으로 알려져 있다¹²⁾. 호르몬제제인 tamoxifen은 단일 요법으로는 효과가 없지만 dacarbazine이나 cisplatin과 병합 사용시 상승효과가 있다고 보고되고, 아직까지 연구 규모는 작지만 IL-2나 interferon-alpha를 cisplatin이나 dacarbazine과 병합시 약 4% 정도의 반응이 보고되고 있다¹²⁾. 본 증례 2의 경우 진단 당시 병기가 상당히 진행되어 수술적 치료나 방사선치료가 불가능하여 cisplatin 60mg/m²을 21일 주기로 1일씩 정맥주사하면서 tamoxifen 40mg을 매일 경구복용하고 interferon-alpha를 300MIU씩 일주일에 3번 피하주사하는 복합요법을 사용하였다. 현재 환자는 2회의 cisplatin 정맥주사를 마쳤고, 이비인후과적 검사에 의한 치료에 대한 반응은 안정 상태이다.

두경부 점막성 악성흑색종의 평균 생존 기간은 1.8년 정도이고, 5년 생존율은 10~20% 정도로 보고되고 있다³⁾. 본 증례의 경우 증례 1은 22개월의 생존 기간을 보였고, 증례 2는 5개월째 비교적 안정 상태를 유지하고 있다. 재발은 약 80% 정도에서 발생하며, 대부분의 경우 수술후 10개월째 재발을 보인다. 재발부위가 국소혹은 부분적이거나 원격전이것은 생존률과 무관한 것으로 보고되고 있고, 대부분의 경우 전이시 치료는 보조적 방사선치료가 우선적으로 이용될 수 있다³⁾.

결 론

두경부의 점막성 악성흑색종은 비교적 상당히 진행된 후에 발견되기 때문에 광범위 근치적 절제가 어려워 예후가 불량하며, 수술을 하더라도 해부학적 위치 때문에 광범위 절제가 어려워 재발이 흔하다. 이와 같이 절제가 어려운 광범위 질환의 경우 보조적 방사선치료나 항암화학요법등이 이용될 수 있다. 또한 악성흑색종 환자는 정상 대조군에 비해서 악성흑색종이 새로히 발생할 위험성이 상당히 높다. 저자들은 2예의 광범위한 비인강 점막성 악성흑색종 2예를 경험하였는데, 한예는 방사선치료만으로 양호한 치료 결과를 경험할 수 있었고, 또 다른 한예는 안구 결막성 악성흑색종 수술후 3년만에 비인강 점막에 재발한

예로 악성흑색종환자에서의 상대적 위험성을 경험할 수 있었다.

References

- 1) Stal S, Loeb T, Spira M : *Melanoma of head and neck, update and perspective. Otolaryngol Clin N Am* 19 : 549-564, 1986
- 2) Conley J, Hamakes RC : *Melanoma of the head and neck. Laryngoscope* 109 : 803-808, 1983
- 3) Hoyt DJ, Jordan T, Fisher SR : *Mucosal melanoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115 : 1096-1099, 1989
- 4) Conley JJ : *Melanomas of the mucosal membrane of the head and neck. Laryngoscope* 99 : 1248-1254, 1989
- 5) Shah JP, Huvos AG, Strong EW : *Mucosal melanomas of the head and neck. Am J Surg* 134 : 531-535, 1977
- 6) Thompson AC, Morgan DA, Bradley PJ : *Malignant melanomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. Clin Otolaryngol* 18 : 34-36, 1993
- 7) Catlin D : *Mucosal melanomas of the head and neck. AJR* 99 : 809-816, 1967
- 8) Snow GB : *Mucosal melanomas of the head and neck. Head Neck Surg* 1 : 24-30, 1978
- 9) Woods JE : *Management of malignant melanoma of the head and neck. Mayo Clin Proc* 64 : 861-863, 1989
- 10) Thawley SE, Panje WR : *Malignant melanoma. Comprehensive management of Head and Neck Tumors* 2 : 1434-1443, 1987
- 11) Holland JF, Frei E, Bast RC, Kufe EW, et al : *Malignant melanoma. Cancer Medicine* 2 : 1793-1824, 1993
- 12) Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA : *Malignant melanoma. Cancer principles and practice of Oncology* 2 : 1612-1661, 1993
- 13) Haskell CM : *Malignant melanoma. Cancer Treatment* 501-512, 1990
- 14) Medina JE : *Malignant melanomas of the head and neck. Otolaryngol Clin N Am* 26 : 73-85, 1993
- 15) Lever WF, Schaumburg-Lever G : *Malignant melanoma. Histopathology of the skin* 785-796, 1990
- 16) Moseley HS, Giuliano AE, Storm FK : *Malignant primary melanoma. Cancer* 43 : 939, 1979
- 17) Rubin P : *Malignant melanoma. Clinical Oncology* 667-675, 1992