

고령에서 식도에 전이된 악성 흑색종 1예

충남대학교 의과대학 내과학교실

문 희 석

Esophageal Metastasis of Malignant Melanoma in a 66-year-old Female Patient

Hee Seok Moon, MD

Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea

Malignant melanoma is a malignant neoplasm originating from the melanocytes, which are cells derived from the neural crest. Gastrointestinal metastasis that spreads through lymphatic or hematogenous routes is an important prognostic factor; however, esophageal metastasis has rarely been reported. A number of immunohistochemical staining methods for the pathological confirmation of esophageal metastasis have been introduced recently. Metastatic malignant melanoma is treated with chemotherapy and immunotherapy, but the prognosis is very poor. We report the case of a 66-year-old female who presented with difficulty swallowing, epigastric discomfort, and multiple variable-sized esophageal nodules diagnosed as esophageal metastases from subcutaneous malignant melanoma.

Key Words: Melanoma, Esophageal metastasis, Immunohistochemical stain

서 론

악성 흑색종은 가장 흔히 위장관에 전이가 되는 악성 종물로 잘 알려져 있고, 사망한 환자를 부검한 경우 약 60%에서 이미 위장관에 전이가 되어 있다고 하나, 실제 임상에서 이를 확인하는 경우는 겨우 2%에 불과하다¹⁾. 또한 위장관 전이는 악성 흑색종의 중요한 예후 인자가 되며 한 대규모 연구에 의하면 환자의 약 80% 이상에서 위장관 전이가 확인된 후 1년 내에 사망하였다고 보고하고 있으며, 위장관에 전이된 경우의 임상 증상은 심와부 통증, 복부 불편감, 구역, 구토, 설사, 복통 및 체중 감소와 같은 모호

한 증상에서부터 병변의 위치와 크기에 따라 장 폐색, 장중첩증, 장 천공, 위장관 출혈 및 패색성 황달 등의 다양한 증상을 유발할 수 있다^{2,3)}. 악성 흑색종은 림프절과 혈행성에 의해서 타 장기로의 전이가 이루어지고, 가장 흔한 원격 전이부위는 피부와 피하조직(42-59%)이며, 그 외에서 폐(18-36%), 간(14-20%), 뇌(12~20%), 뼈(11-17%) 그리고 위장관(1-7%)이며, 위장관 중에서는 공장과 회장(26-58%), 대장(5-28%), 십이지장(12-19%), 식도(3-9%) 순으로 전이가 되는 것으로 보고되고 있다^{4,5)}. 이에 저자는 최근에 고령에서 식도 전이를 동반한 전신 악성 흑색종 1예를 경험하였기에 이를 관련 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

66세 여자환자가 약 8개월 전에 왼쪽 옆구리 부위에 2 cm 정도의 검붉은 색조의 융기성 병변이 있어 악성 흑색종으로 진단을 받고 광범위 절제술 및 Limberg 피관술을

▶Received: Jan. 11, 2009 ▶Accepted: Feb. 28, 2009

Address for correspondence: Hee Seok Moon, MD
Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine, 33 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea
Tel: +82-42-280-7143, Fax: +82-42-257-5753
E-mail: mhs1357@hanmail.net

시행 받았으며, 당시에 망상진피(reticular dermis)까지 침범되었고, Breslow 두께는 약 10 mm 정도였으며, 절제면에는 암세포가 없었다. 그 이후 점차 얼굴을 포함한 전신에 걸쳐 다양한 크기의 검붉은 색조를 띠면서 일부 자발 출혈을 보이는 병변들이 발생하기 시작하였고, 내원하기 1주 전부터는 경부 통증과 연하곤란증이 발생하여 내원하였다(Fig. 1). 상기 환자에게 특별한 가족력과 과거력은 없었으며, 내원 당시 의식 상태는 명료하였으나, 만성 병색을 띠었고 활력 증후는 혈압은 120/70 mmHg, 맥박수는 86회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.6°C였다. 결막은 창백하였고 경부에서



Fig. 1. Gross findings of the face and chest. Dark pinkish, easily bruised, variable-sized nodules seen on face and chest.

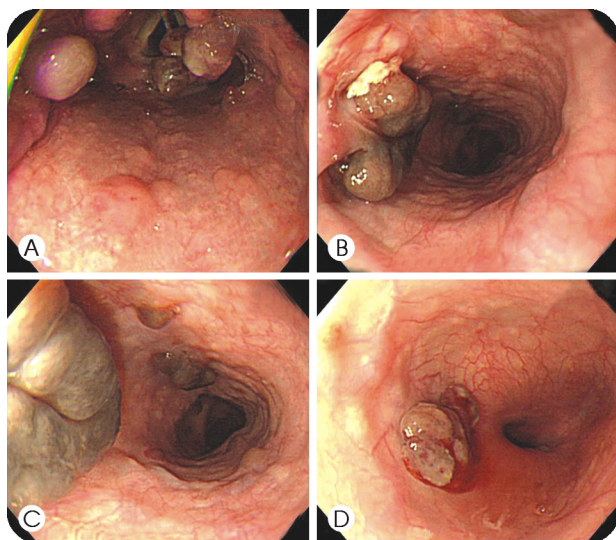


Fig. 2. Endoscopic findings. Dark brownish, variable-sized polypoid lesions observed on the epiglottis, vocal cords, and the entire esophagus.

딱딱하며, 고정된 양상의 림프절이 촉진되었으나, 흉부 청진은 정상이었다. 복부 검사에서는 장음은 정상이고, 심와부에 경미한 압통을 호소하였으나, 특별히 만저지는 종괴는 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구는 $9,600/\text{mm}^3$, 혈색소 9.0 g/dL, 혈소판 $156,000/\text{mm}^3$ 이었다. 혈청 생화학 검사에서는 AST 64 IU/L, ALT 13 IU/L, 총 빌리루빈 1.4 mg/dL, 혈당 총단백 6.0 g/dL, 알부민 3.4 g/dL, 혈액요소질소 9.0 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, Na 128 mEq/L, K 4.1 mEq/L, Cl 191 mEq/L였고, LDH와 ALP는 각각 2,389 IU/L와 166 IU/L였다. 상부 내시경 검사상 후두개와 성대 부근에 일부 자발 출혈은 보이는 짙은 갈색조의 용기성 병변이 다수 보였고, 전 식도에 걸쳐 다양한 크기의 역시 같은 양상을 띤 다수의 결절들이 관찰되어 그 중 한 병소에서 조직 검사를 시행하였으며, 위 및 십이지장에는 특별한 병소는 확인되지 않았다(Fig. 2). 이어서 시행한 두경부 전산화단층촬영에서 피부 및 피하조직 그리고 성대, 혀, 연구개, 인두부에 다양한 크기의 조영증강이 되는 결절들이 관찰 되었으며(Fig. 3), 양성자방출단층촬영(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)에서 전신에 걸친 전이 소견을 확인할 수 있었다. 상부 위장관 내시경에서 얻은 조직검사상 H&E 염색에서 크기, 모양 및 chromatin 염색상이 다양하면서 핵이 두드러지고 세포질이 호산성을 띤 비정상적인 암세포가 관찰이 되었고(Fig. 4), 이어서 시행한 면역화학염색에서 HMB-45 (human melanoma black), S-100 및 VEGF (vascular endothelial growth factor)에 각각 강 양성을 보여 악성 흑색종의 식도 전이로 확진할 수 있었다(Fig. 5). 이후 환자

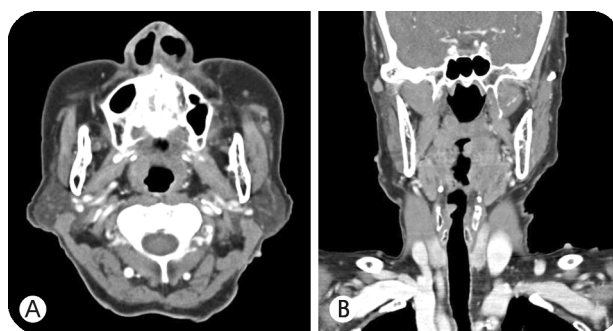


Fig. 3. Head and neck computed tomography findings. Multiple enhancing nodules observed on right side of posterior soft palate, left side of base of tongue, right side of vocal cords, and right side of posterior pharyngeal wall; moreover, multiple variable-sized scattered metastatic nodules were observed on skin and in subcutaneous fat.

는 전신 상태가 매우 쇠약하여 적극적인 치료를 보류하고 연고지 관계로 타 병원으로 전원하였다.

고 찰

악성 흑색종은 전체 피부암의 4%, 피부암으로 사망하는 환자의 약 80%를 차지하며, 타 장기로 특히 위장관으로 전이가 된 경우 극히 예후가 불량하며, 5년 생존율이 약 14% 정도에 불과한 것을 알려져 있다^{2,6)}. 또한 진단 당시에 이미 약 30-40%에서 혈행성 및 림프절을 통하여 전신으로 전이가 되어 있어 원발 부위를 광범위하게 절제하더라도 재발이 흔한 것으로 알려져 있다⁷⁾. 악성 흑색종은 신경능선(neural crest)에서 유래된 멜라닌 세포에서 기원하고, 신체 어느 부

위에서나 발생할 수 있는데, 특히 피부에서 가장 많이 발생하며, 그 외 포도막, 망막 및 뇌연수막과 같은 장기나 구강, 식도, 인두, 항문 및 결막과 같은 부위의 점막에서도 발생하는 것으로 알려져 있다³⁾. 보통 식도 점막에 멜라닌 세포가 존재하는 경우는 매우 낮아서 부검 예에서 전체 성인의 약 4%에서만 멜라닌 세포가 확인이 되며, 이에 따라 식도에서 발생하는 원발성 또는 전이성 식도 악성 흑색종의 빈도 또한 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 서양의 보고에 따르면 원발성 식도의 악성 흑색종은 전체 식도 악성 종양의 약 0.1-0.2%를 차지하며, 피부 악성 흑색종에서의 식도 전이 예는 더욱 낮아 Das Gupta 등에 의하면 전체 소화관으로 전이된 악성 흑색종 중에서 단지 4%에서만 식도로의 전이가 있었다고 하며 지금까지 총 4예만이 보고되고 있다^{8,9)}. 악성 흑색종이 위장관에 전이가 되는 경우 특징적인 내시경 소견은 크게 5가지 양상을 띠는데, 각각을 살펴보면 multiple small nodule, a bull's eye lesion, large extrinsic tumor mass, ulceration or a polypoid mass이며, 이 중 식도에 전이된 경우는 대부분 multiple small nodule 양상을 띠는 것으로 알려져 있고, 대체로 쉽게 부스러지면서 출혈이 되는 것으로 보고되고 있다¹⁰⁾. 최근에는 위장관에 발생하는 악성 흑색종의 진단에 있어 멜라닌 세포에 특이적으로 반응하는 여러 면역화학염색법이 도입되고 있으며, 예를 들어 vimentin, Melan A, HMB-45와 S-100에는 양성을 AEI/AE3, keratin, epithelial membrane antigen (EMA), CD17과 desmin에는 음성을 보여 조직 진단의 향상 및 타 악성 종양과의 감별에 큰 도움을 주고 있다^{8,11)}. 악성 흑색종은 암 억제

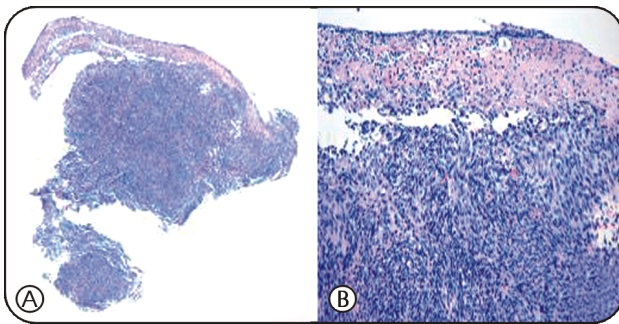


Fig. 4. Microscopic findings. (A) Low magnification image showing proliferation of oval-to-elongated melanocytes with markedly stained chromatin (H&E stain, ×40). (B) At higher magnification, it can be seen that the tumor cells vary in size, shape, and chromatin-staining pattern. The cells have prominent nuclei and eosinophilic cytoplasm (H&E stain, ×100).

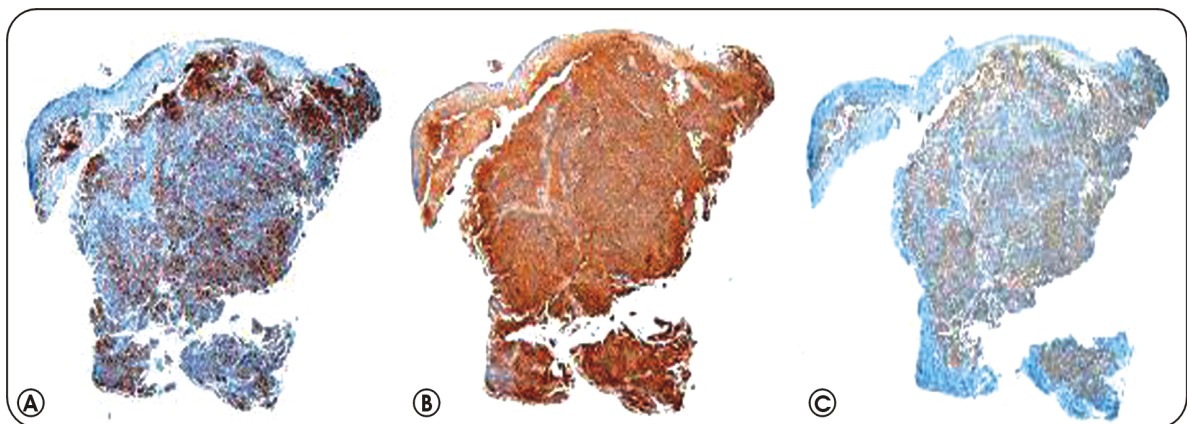


Fig. 5. Immunohistochemical stain findings. Shows nuclear S100 expression (A), positive results for cytoplasmic HMB-45 (B), and VEGF (C).

유전자로 알려져 있는 cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A)나 cyclin-dependent kinase 4 (CDK4)의 변이와 밀접히 연관이 있으며, 일부 가족력이 있는 경우 약 25-40%에서 상기 유전자의 변이가 관찰되는 것으로 보고되고 있다⁶⁾. 악성 흑색종이 위장관에 전이가 된 경우 평균 생존기간은 약 4개월로(1-21개월) 매우 불량하다. 치료로는 현재까지 dacarbazine, nimustine, cisplatin tamoxifen을 근간으로 한 전신 화학 및 호르몬 요법이나, Interferon alfa-2b 또는 interleukin-2 고농도 투여와 같은 면역 요법에 일부 방사선 치료가 병합되어 시행되고 있으며, 일부 환자에서 생존율의 향상을 보인다고 보고되고 있으나, 대체로 예후는 매우 불량하다. 또한 위장관 출혈과 장 폐쇄와 같은 국소 합병증이 발생한 경우에는 내시경적인 경화요법, 광응고 요법, 방사선 치료와 같은 고식적인 방법이 시도되고 있다^{7,12,13)}.

요 약

악성 흑색종은 신경능선에서 유래된 멜라닌 세포에서 기원한 악성 종양으로 위장관으로 전이가 흔하며, 중요한 예후 인자로 평가 받고 있지만 식도로의 전이는 확인된 예가 극히 드물다. 악성 흑색종은 혈행성 및 림프절을 통하여 위장관으로 전이되며, 최근에 다양한 면역화학염색을 통하여 다른 악성 종양과의 감별에 도움을 받고 있다. 대개 위장관으로 전이한 경우 치료로는 전신화학 요법 및 면역치료 요법이 시행되고 있으나, 그 예후는 여전히 매우 불량한 것으로 알려져 있다. 이에 저자는 약 8개월 전 왼쪽 옆구리에 국한된 악성 흑색종으로 광범위 절제술 및 Limberg 피판술을 시행 받았고 수술 절제면에 암세포가 없음을 확인하고 추적 관찰 중, 급속하게 전신 피부에 재발과 함께 식사 시 발생하는 연하장애로 상부위장관 내시경 검사를 시행하여 악성 흑색종의 식도 전이라는 매우 드문 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1. Liang KV, Sanderson SO, Nowakowski GS, Arora AS. Metastatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Myo Clin Proc* 2006;81:511-6.
2. Balch CM, Soon SJ, Shaw HM, Urist MM, McCarthy WH. An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong SJ, editors. *Cutaneous melanoma*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1992. p. 165-87.
3. van Bokhoven MM, Aarntzen EH, Tan AC. Metastatic melanoma of the common bile duct and ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 2006;63:873-4.
4. Meyers ML, Balch CM. Diagnosis and treatment of metastatic melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, editors. *Cutaneous melanoma*. 3rd ed. St. Louis: Quality Medical Pub.; 1998. p. 325-72.
5. Shaw HM, Rivers JK, McCarthy SW, McCarthy WH. Cutaneous melanoma exhibiting unusual biologic behavior. *Word J Surg* 1992;16:196-202.
6. Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355:51-65.
7. Lee SI, Choi SS, Bae MH, Kim JH, Choi IS, Kim CW, et al. A case of primary malignant melanoma of the esophagus. *Korean J Gastroenterol* 1995;27:245-50.
8. Stringa O, Valdez R, Beguerie JR, Abbruzzese M, Lioni M, Nades A, et al. Primary amelanotic melanoma of the esophagus. *Int J Dermatol* 2006;45:1207-10.
9. Dasgupta T, Brasfield R. Metastatic melanoma: a clinical pathologic study. *Cancer* 1964;17:1323-39.
10. Taal BG, Westerman H, Boot H, Rankin EM. Clinical and endoscopic features of melanoma metastases in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 1999;50:261-3.
11. Alazmi WM, Nehme OS, Regalado JJ, Rogers AI. Primary gastric melanoma presenting as a nonhealing ulcer. *Gastrointest Endosc* 2003;57:431-3.
12. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351:998-1012.
13. Wayman J, Irving M, Russell N, Nicoll J, Raimes SA. Intraluminal radiotherapy and Nd:YAG laser photoablation for primary malignant melanoma of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2004;59:927-9.