

원발성 폐 악성 흑색종의 진단과 치료 1예

단국대학교 의과대학 내과학교실

방창석·박건우·이순일·추영광·이원경·노 란·서지현

Diagnosis and management of primary malignant melanoma of the lung: a case report

Chang Seok Bang, M.D., Keon Woo Park, M.D., Soon Il Lee, M.D., Chang Seok Bang, M.D.,
Geun Woo Park, M.D., Soon Il Lee, M.D., Young Kwang Choo, M.D.,
Won Kyung Lee, M.D., Ran Noh, M.D. and Ji Hyun Suh, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dankook University, Choeran, Korea

Melanoma develops in the skin or the mucosa of organs. It spreads via lymphatic channels or the bloodstream to the regional lymph nodes or organs such as the brain, liver, and lung. Melanoma of the lung is nearly always metastatic, and primary malignant melanoma of the lung is very rare, with only 30 cases reported in the English literature. The possibility of skin lesions that have disappeared, or of undetected primary sites, makes it difficult to confirm true primary tumors. Therefore, a thorough workup is needed to make the diagnosis.

Since metastatic melanoma is incurable, the goal of treatment is palliation. However, because of the rare experience of primary melanoma of the lung, it is difficult to predict the prognosis. We experienced one patient with primary malignant melanoma of the lung with metastases who had been managed with surgery, interferon- α , chemotherapy, and radiation therapy over 5 years. This case report presents the diagnosis and management of primary malignant melanoma of the lung. (Korean J Med 76:238-243, 2009)

Key Words: Malignant melanoma; Lung neoplasm

서 론

악성 흑색종은 피부나 점막의 멜라닌세포로부터 발생하는 종양으로, 피부 이외에 안구, 후두와 식도, 항문 등의 소화기관, 비노 생식기, 흉막, 뇌막 등에 발생하는 악성 종양이다¹⁾. 림프절을 통한 주변 조직으로의 전이와 혈류를 통한 뇌, 간, 폐 등에 전이를 하기 때문에 정상적으로 멜라닌세포가 존재하지 않는 폐에 악성 흑색종이 발견될 경우 대부분 전이성 암종으로 여겨진다²⁾. 하지만 1888년 Todd 등³⁾이 원발성 폐 악성 흑색종을 보고한 이후 영문으로 약 30여 증례

들이 보고되고 있어 실제 그 존재에 대한 고찰과 진단 기준에 대한 논란이 있었고, 현재 부검을 통해 타 장기에 원발성 병변이 없음을 증명한 소수의 증례들 이외에 통상적으로 인정되는 진단 기준을 충족시키지 못하는 증례들이 대부분이다^{4, 5)}. 그러므로 면밀한 임상적, 조직 병리학적, 영상 의학적 검사들을 통한 진단과정이 필요하다⁶⁾. 전이성 악성 흑색종은 예후가 좋지 않아 고식적인 치료를 하지만 원발성 폐 악성 흑색종은 임상 경험이 많지 않아 그 예후를 예측하기 어렵고 치료에 대한 확실한 원칙이 수립되어 있지 않다. 저자들은 반복적인 뇌 전이와 골 전이, 근육 전이를 보이는 원발

• Received: 2008. 11. 3

• Accepted: 2008. 11. 20

• Correspondence to: Keon Woo Park, M.D., Department of Internal Medicine, Dankook University Hospital, Anseo-dong, Cheonan, Chungnam 330-715, Korea E-mail: pkw800041@hanmail.net



Figure 1. The chest X-ray shows a solitary pulmonary nodule (1.6 cm in diameter) with a cavity in the superior segment of the left lower lobe.

성 폐 악성 흑색종 환자에서 고식적인 치료를 통해 5년 이상의 장기생존을 보인 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 임○○, 남자 49세

주증상: 흉부 엑스레이 사진에서 좌측 폐에 보이는 고립성 폐 결절

현병력: 2003년 1월 우연히 촬영한 흉부 엑스레이 사진에서 좌측 폐에 약 1.6 cm 고립성 결절이 보여 정밀검사를 위해 입원하였다.

과거력: 특이병력 없음.

가족력: 특이소견 없음.

이학적 소견: 내원 당시 생체징후는 혈압 110/60 mmHg, 맥박 100회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5℃였다. 두피, 안구, 구강 내, 피부에 관찰되거나 촉지되는 비정상적 구조물은 없었다. 흉부 검사상 호흡음 및 심음에 특이소견을 보이지 않았고, 복부 및 사지, 신경학적 검사상 특이소견을 보이지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 검사상 백혈구 11,220/mm³, 혈색소 15.3 gm/dL, 혈소판 264,000/mm³이었으며, 총 단백질은 8.3 g/dL, 알부민 4.8 g/dL, 총 빌리루빈 0.50 mg/dL, Aspartate

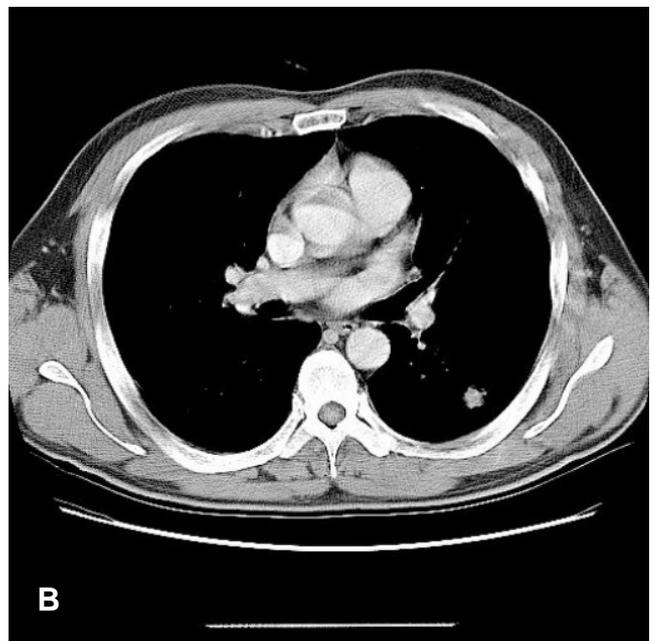
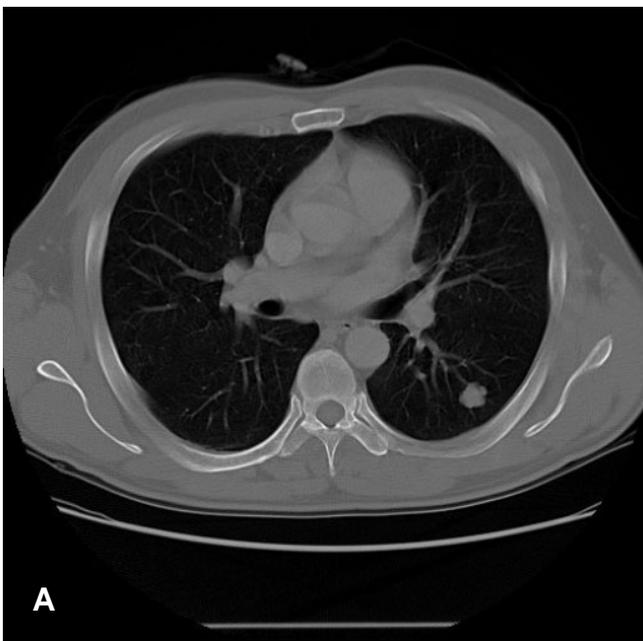


Figure 2. Chest computed tomography shows a well-defined, lobulated, non-calcified nodule in the superior segment of the left lower lobe (A: lung setting scan, B: mediastinal setting scan).

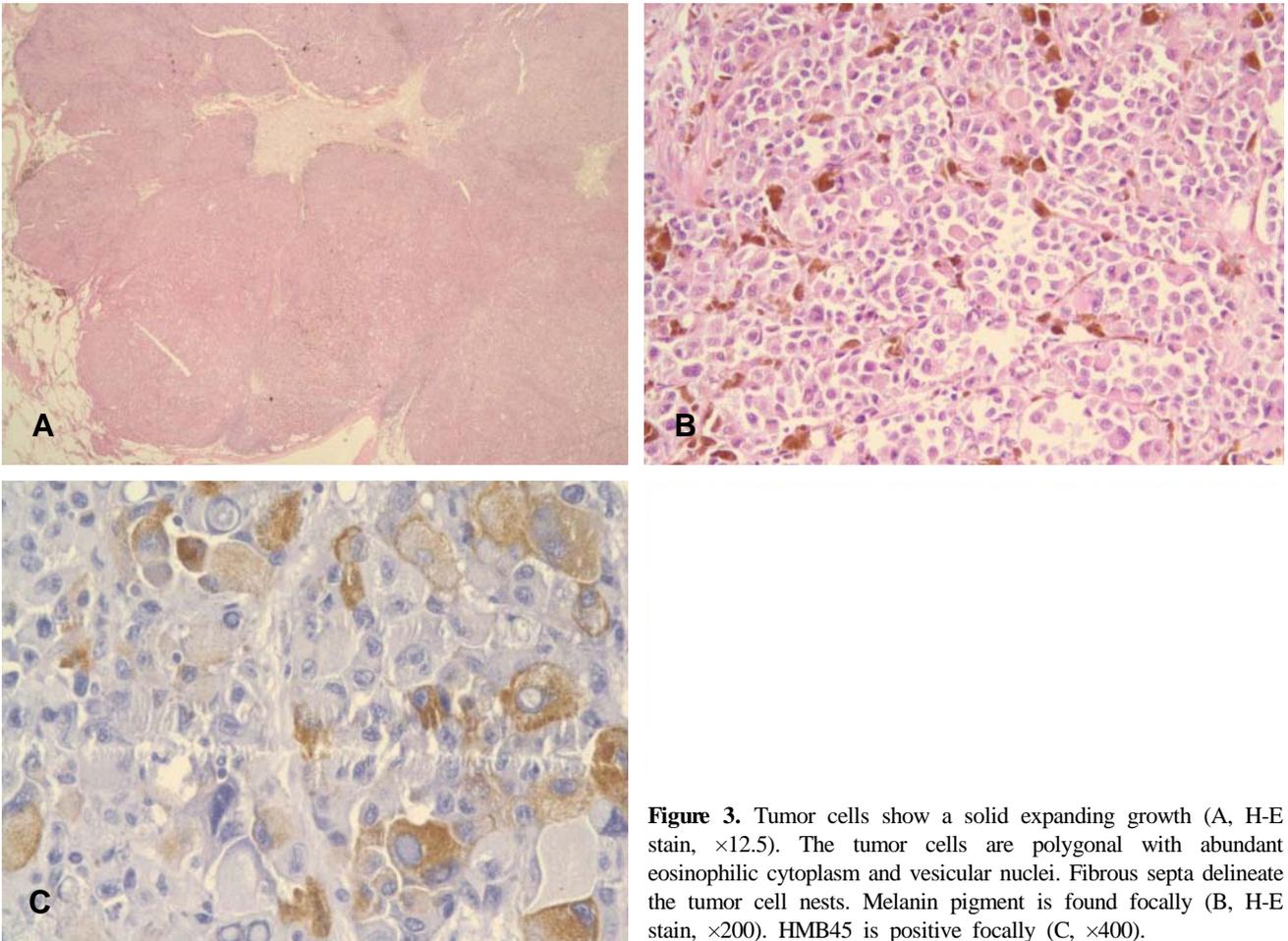


Figure 3. Tumor cells show a solid expanding growth (A, H-E stain, $\times 12.5$). The tumor cells are polygonal with abundant eosinophilic cytoplasm and vesicular nuclei. Fibrous septa delineate the tumor cell nests. Melanin pigment is found focally (B, H-E stain, $\times 200$). HMB45 is positive focally (C, $\times 400$).

transaminase 15 IU/L, Alanine transaminase 33 IU/L, BUN 16.3 mg/dL, creatinine 1.02 mg/dL이었고, 뇨 검사는 정상이었다.

방사선학 검사: 흉부 엑스레이 사진에서 좌측 폐 하엽에 경계가 명확한 약 1.6 cm 고립성 결절이 관찰되었다(그림 1). 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 좌측 폐 하엽의 상분절에 고립성 결절 이외에 림프절 증대나 원격 전이는 보이지 않았다(그림 2). 복부 초음파와 전신골스캔에서 특이소견을 보이지 않아 경피적 미세침 생검술을 시행한 결과 비소세포암으로 생각되어 좌측 폐 하엽 췌기 절제술 및 림프절 절제술을 시행하였다.

병리 소견: 좌측 폐 하엽 췌기 절제술을 시행하여 얻은 조직은 크기가 8.2×4.3×1.9 cm이었다. 조직을 싸고 있는 장측 흉막은 유착되거나 침범되어 있지 않았다. 1.9×1.6 cm 크기의 견고하고 경계가 분명한 짙은 회색 종괴가 조직 내에 존재하였고, 절제연은 암세포가 존재하지 않았다. 종괴의 현미경 검사에서 다형성의 중앙 세포가 유착성이 없이 불규칙

한 형태로 관찰되었다. 중앙 세포는 짙은 핵과 뚜렷한 핵소체 그리고 갈색 색소 침착을 동반한 세포질이 관찰되었다(그림 3). 면역조직화학검사에서 HMB-45와 S-100 단백질에 대해 양성 반응을 보여 멜라닌 색소임을 확인할 수 있었다. 경피적 미세침 생검술 결과 비소세포암이 의심되었으나 수술 후 얻은 조직의 현미경 검사결과 원발성 폐 악성 흑색종으로 진단하였다.

임상경과: 잠재적인 원발성 병변을 시사하는 안구 수술 병력이나 피부 병변의 과거력은 없었으며, 악성 흑색종으로 확인된 후 시행한 피부과 진료상 피부 흑색종의 증거 또한 찾을 수 없었다. 영상의학적 검사를 통해 폐에 국한된 고립성 종괴 이외에 타 장기에 원발성 병변을 시사하는 종괴를 찾을 수 없었고, 병리 소견이 합당하여 원발성 폐 악성 흑색종으로 진단하였다. 좌측 폐 하엽 췌기 절제술을 시행받고 6개월이 지난 후 환자는 두통과 시야장애를 호소하여 두부 자기 공명영상촬영을 시행하여 좌측 뇌 전두엽에 주변과 경계가 명확한 2.8×2.5×2.5 cm 전이성 암종으로 의심되는 병변

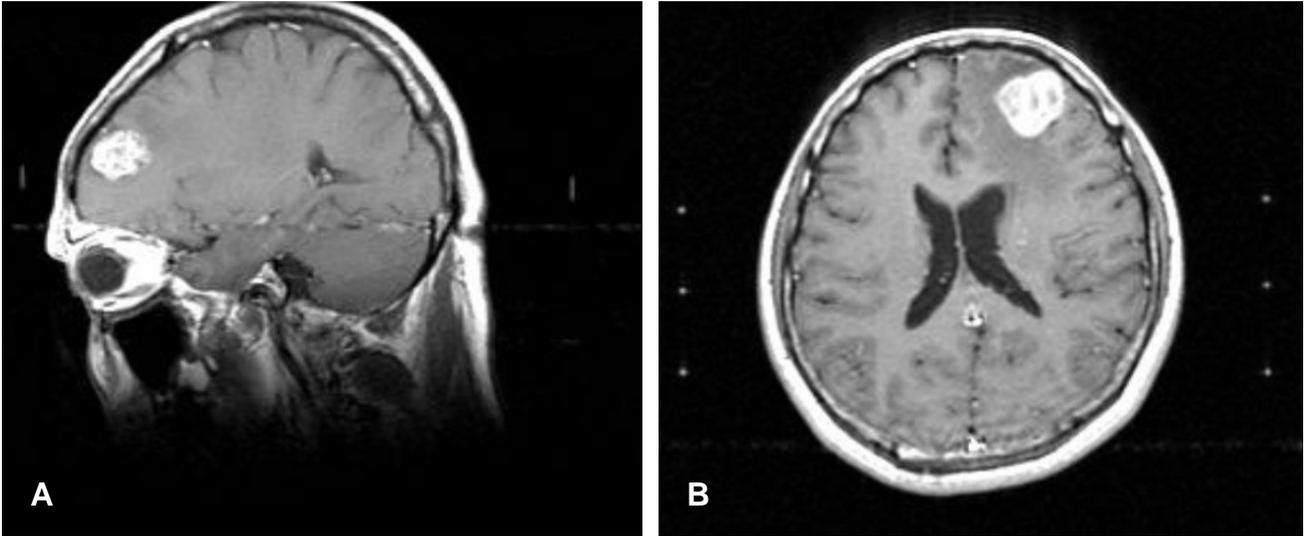


Figure 4. Brain magnetic resonance imaging shows a well-enhanced left frontal lobe mass surrounded by a low signal edematous lesion.

이 발견되었다(그림 4). 6개월 간 두 차례의 정위적 방사선 수술을 시행하여 환자의 증상은 호전되었으나 종괴는 여전히 존재하였다. 이후 6개월 간 인터페론(interferon- α) 치료를 시행하였으며, 흉부 컴퓨터 단층 촬영과 복부 컴퓨터 단층 촬영, 전신 골 스캔을 통하여 전이 여부를 확인하였으나 특이 소견은 발견되지 않았다. 이후 약 22 개월 동안 특이소견 없이 지내던 중 환자는 다시 두통을 호소하여 두부 자기 공명영상촬영을 시행하여 이전에 존재하던 전이성 암종의 크기 증가를 보여 좌측 전두엽 종양 절제술을 시행받았다. 절제된 조직은 크기가 4.6×3.8×3.7 cm이었고, 다발성의 갈색 연부조직을 포함하고 있었다. 현미경 검사에서 전이성 악성 흑색종에 합당한 소견을 보였으며, 면역조직화학검사에서 HMB-45와 S-100 단백질에 대해 양성 반응을 보였다. 좌측 전두엽 종양 절제술 시행 후 6개월이 지난 후에 환자는 좌측 후경부(posterior cervical area)와 우측 장골, 좌측 극하근(infraspinatus muscle)에 각 4×2.2×1.4 cm, 1.5×1.5×0.5 cm, 4.5×3.5×2.5 cm 크기의 비정상 연부 조직 및 골전이 발견되어 종양 절제 수술을 시행받았다. 현미경 검사에서 전이성 악성 흑색종에 합당한 소견을 보였으며 당시 양전자 방출 단층 촬영과 전신골스캔에서 수술 부위 이외에 전이를 의심할만한 소견은 보이지 않았다. 수술 이후 각 전이 부위에 방사선 치료를 시행하였다. 수술 이후 6개월이 지난 뒤 흉부 및 복부 컴퓨터 단층 촬영과 두부자기공명 영상 촬영을 통해 재발 유무를 추적관찰 중에 우측 뇌 후두엽에 2.5×1.6 cm 크기의 전이성 암종으로 의심되는 병변과 우측

장골에 대둔근을 침범하는 6.8×5.4 cm 크기의 골용해성 전이로 의심되는 병변이 발견되었다. Dacarbazine, nitrosoureas carmustine (BCNU), cisplatin, Tamoxifen의 Darmouth regimen 항암화학요법을 시작하여 약 7개월 간 유지하였으나, 우측 뇌 후두엽과 우측 장골의 전이성 암종으로 의심되는 병변의 크기 증가와 좌측 뇌 전두엽의 재발성 병변이 새로 발견되어, 항암화학요법을 중단하고 각각 종양 절제술을 시행하였다. 현재 영상의학적 검사에서 전이, 재발 부위가 발견되지 않은 상태로 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

악성 흑색종은 미국 내 연간 5만 여명에서 발생하는 악성 종양으로, 과거 40년간 발생률이 3배 정도 증가한 것으로 조사되었으며, 원격전이가 있는 경우 대부분 완치가 불가능하여 높은 사망률을 보이고 있다⁷⁾. 피부에서 가장 흔히 발생하며 타 장기에서 원발성으로 발생하는 경우는 드문 것으로 알려져 있고, 타 장기로 전이되었을 때 원발 부위가 자연 소실되는 경우가 12.3%로 보고되고 있어, 원발 병소에 대한 혼란을 야기할 수 있다^{8,9)}. 피부 이외에 안구, 후두와 식도, 항문, 생식기, 흉막, 뇌막 등이 원발 병소로 가능한 부위이며¹⁾, 림프절과 혈류를 통해 뇌, 간, 폐 등에 전이를 하기 때문에 정상적으로 멜라닌 세포가 존재하지 않는 폐에 악성 흑색종이 발견될 경우 대부분 전이성 암종으로 여겨진다²⁾. 하지만 1888년 Todd 등³⁾이 원발성 폐 악성 흑색종을 보고한 이후 영문으로는 약 30여 증례들이 보고되고 있고, 국내에

서도 Kim 등¹⁰⁾이 1991년 처음 보고한 이후 약 4증례들이 보고되고 있어 실제 그 존재에 대한 고찰과 진단 기준에 대한 논란이 있었고, 현재 부검을 통해 타 장기에 원발성 병변이 없음을 증명한 소수의 증례들 이외에 통상적으로 인정되는 진단 기준을 충족시키지 못하는 증례들이 대부분이다. 그러므로 면밀한 임상적, 조직 병리학적, 영상 의학적 검사들을 통한 진단과정을 필요로 하게 되었다⁶⁾. 폐의 원발성 악성 흑색종의 진단 기준은 1967년 Jensen과 Egedorf¹¹⁾가 일련의 조건을 제시한 이후 저자마다 차이가 있지만, Allen과 Drash¹²⁾의 진단기준과 Carstens 등¹³⁾이 제시한 기준이 사용되고 있는데, 공통적으로 포함하고 있는 내용은 다음과 같다. 1. 진단 당시 혹은 과거에 신체 다른 장기에 흑색종의 증거나 흑색종의 가능성(안구적출수술, 색소성 피부 병변 수술 과거력)이 없어야 한다. 2. 폐에 국한된 고립성 종괴이어야 한다. 3. 원발성 종양에 합당한 조직 병리학적 특징이 있어야 한다. 4. 부검시 폐 이외의 장기에 흑색종의 증거가 없어야 한다. 현재까지 보고된 증례들 중에 위의 조건을 모두 충족시키는 증례는 많지 않지만, 대부분 부검을 할 수 없는 경우들을 제외하고는 나머지 진단기준의 두 가지 이상을 충족시키고 있다. 본 증례의 경우 진단 이전에 피부 병변의 수술력이나 안구 수술력이 없었고, 피부과 진료를 통한 피부 흑색종의 가능성에 대한 진찰에서도 그 증거를 찾을 수 없었다. 흉부 컴퓨터 단층촬영과 복부 초음파, 전신골스캔 등의 영상 의학적 검사에서도 좌측 폐 하엽에 국한된 고립성 종괴 이외에는 흑색종의 증거를 찾을 수 없었다.

조직 병리학적으로는 주된 종양 상부어나 근처의 기관지점막에 비정형성 멜라닌 세포 변화가 존재하여야 하며, 특히 종괴와 인접한 기관지점막의 비정형성 멜라닌 세포증식을 접합부 변화(junctional change)라고 하여 의미를 두고 있다. 또한 종괴와 떨어진 기관지점막의 “melanoma flare”도 진단에 도움을 주는 소견이며^{14, 15)}, 많은 정도의 색소 침착과 의미있는 세포학적 이형성이 있어야 하고 신경 내분비 성분이 없는 melanosome의 존재를 확인해야 한다. 본 증례의 경우 종괴가 폐 중심부에서 벗어나 말초부위에 위치하였고, 췌기 절제술을 통해 조직을 얻었기 때문에 접합부 변화를 찾기 어려웠으나 다형성의 종양 세포가 유착성이 없이 불규칙한 형태로 관찰되었고, 종양 세포는 짙은 핵과 뚜렷한 핵소체 그리고 갈색 색소 침착을 동반한 세포질이 관찰되었으며 면역조직화학검사서 HMB-45와 S-100 단백질에 대해 양성 반응을 보여 멜라닌 색소임을 확인할 수 있었다^{9, 16, 17)}.

전이성 악성 흑색종은 예후가 좋지 않아 고식적인 치료

를 하지만 원발성 폐 악성 흑색종은 경험이 많지 않아 그 예후를 예측하기 어렵고 치료에 대한 확실한 원칙이 수립되어 있지 않다. 전이가 없는 원발성 흑색종의 경우 원발 부위 수술적 절제가 가장 중요한 치료 방법으로 인정되고 있으며 전이성 흑색종의 경우도 수술적 절제가 중요한 치료로 인정되고 있으나⁴⁾, 이외에 면역요법, 항암화학요법, 방사선 치료, 인터페론 등의 고식적 치료를 단독 혹은 병합요법으로 시도해 왔으며 확실한 치료 원칙은 정립되지 않았다¹⁸⁾. Ost D⁴⁾, Filosso¹⁷⁾, Duarte 등¹⁸⁾이 방사선 치료, 항암화학요법 등의 효과를 제시하고 있으나 증례의 수가 적어 추후 원발 부위 수술적 절제 이외에 보조 치료의 원칙에 대한 더 자세한 연구가 필요하리라 생각된다. 원발성 폐 악성 흑색종의 치료에 대해 Allen 등¹²⁾이 20예에서 이용한 치료법을 조사한 결과 4명은 치료를 받지 않았고, 치료를 받은 16명 중 8명은 치료 후 사망하였다. 나머지 8명 중 2명은 12~19개월까지 생존했고, 6명은 11년 이상 질환 없이 생존하였는데 이들은 폐 분절 혹은 폐 절제술을 시행한 경우라고 한다. 또한 Reed¹⁹⁾와 Reid 등²⁰⁾은 원발성 폐 악성 흑색종 환자에서 폐 분절과 폐 절제술 이후 각각 10년과 11년간 생존한 증례를 보고하였다. 본 증례의 경우 좌측 폐 하엽 상분절에 원발성 폐 악성 흑색종이 발견되어 췌기 절제술 및 림프절 절제술을 시행한 이후 뇌 전이가 발견되어 두 차례의 정위적 방사선 수술을 시행하였고, 이어 인터페론(interferon- α) 치료를 시행하였다. 이후 증상의 재발 및 전이성 병변의 재발로 인해 3차례 뇌내 종양 절제술을 시행하였다. 골 전이 및 연부 조직 전이에 대해서 두 차례의 종양 절제술 및 방사선 치료와 보조적 항암화학요법을 시행하였다. 환자는 원발성 악성 흑색종 진단 이후 약 5년간 원발 부위 수술적 절제와 전이 부위 수술적 절제를 기본으로 하여 보조적 치료를 통해 특별한 후유증 없이 외래 추적관찰 중으로, 원발성 폐 악성 흑색종의 진단과 치료에 대해 추후 더 많은 증례를 통한 고찰이 필요하리라 생각한다.

요 약

저자들은 악성 흑색종의 원발 부위로 흔치 않은 폐 악성 흑색종 환자에서 원발 부위의 수술적 치료 및 전이 부위에 대한 수술적 치료와 보조적 치료를 통해 생존기간을 연장시킨 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 폐 악성 흑색종; 원발성 폐 종양

REFERENCES

- 1) Dountsis A, Zisis C, Karagianni E, Dahabreh J. *Primary malignant melanoma of the lung: a case report. World J Surg Oncol* 1:26, 2003
- 2) Farrell DJ, Kashyap AP, Ashcroft T, Morrith GN. *Primary malignant melanoma of the bronchus. Thorax* 51:223-224, 1996
- 3) Todd FW. *Two cases of melanotic tumor in the lungs. JAMA* 11:53-54, 1888
- 4) Ost D, Joseph C, Sogoloff H, Melezes G. *Primary pulmonary melanoma: case report and literature review. Mayo Clin Proc* 74:62-66, 1999
- 5) Littman CD. *Metastatic melanoma mimicking primary bronchial melanoma. Histopathology* 18:561-563, 1991
- 6) Wöckel W, Morresi-Hauf A. *Primary bronchial malignant melanoma. Pathologie* 19:299-304, 1998
- 7) Cahan WG. *Excision of melanoma metastases to lung: problems in diagnosis and management. Ann Surg* 178:703-709, 1973
- 8) McGovern VJ. *Spontaneous regression of melanoma. Pathology* 7:91-99, 1975
- 9) Ozdemir N, Cangir AK, Kutlay H, Yavuzer ST. *Primary malignant melanoma of the lung in oculocutaneous albino patient. Eur J Cardiothorac Surg* 20:864-867, 2001
- 10) Kim YM, Nahm JH, Lee MC, Yoo JY, Cho KH. *Cytopathologic observation of the lung: a case report. Korean J Pathol* 25:367-375, 1991
- 11) Jensen OA, Egedorf J. *Primary malignant melanoma of the lung. Scand J Respir Dis* 48:127-135, 1967
- 12) Allen MS Jr, Drash EC. *Primary melanoma of the lung. Cancer* 21:154-159, 1968
- 13) Carstens PH, Kuhns JG, Ghazi C. *Primary malignant melanomas of the lung and adrenal. Hum Pathol* 15:910-914, 1984
- 14) Robertson AJ, Sinclair DJ, Sutton PP, Guthrie W. *Primary melanocarcinoma of the lower respiratory tract. Thorax* 35:158-159, 1980
- 15) Salm R. *A primary malignant melanoma of the bronchus. J Pathol Bacteriol* 85:121-126, 1963
- 16) Jennings TA, Axiotis CA, Kress J, Carter D. *Primary malignant melanoma of the lower respiratory tract. Am J Clin Pathol* 94:649-655, 1990
- 17) Filosso PL, Donati G, Ruffini E, Croce S, Papotti M, Oliaro A, Mancuso M. *Primary malignant melanoma of the bronchus intermedius. J Thorac Cardiovasc Surg* 126:1215-1217, 2003
- 18) Duarte IG, Gal AA, Mansour KA. *Primary malignant melanoma of the trachea. Ann Thorac Surg* 65:559-560, 1998
- 19) Reed RJ 3rd, Kent EM. *Solitary pulmonary melanomas: two case reports. J Thorac Cardiovasc Surg* 48:226-231, 1964
- 20) Reid JD, Mehta VT. *Melanoma of the lower respiratory tract. Cancer* 19:627-631, 1966