

비강 내 소세포형 악성 흑색종의 면역치료 1예

고신대학교 의과대학 이비인후과학교실

김창희 · 권재환 · 김주연

A Case of Immunotherapy in Small Cell Type Malignant Melanoma of Nasal Cavity

Chang Hoi Kim, MD, Jae Hwan Kwon, MD, PhD and Ju Yeon Kim, MD, PhD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

— ABSTRACT —

There are many treatment options for the malignant melanoma. Wide excisional surgery is one of the most acceptable treatments for locoregional treatment. Depending on the pathologic classification, however, some other treatment option can be included such as chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy as adjuvant treatment. Small cell type malignant melanoma is a rare variant of malignant melanoma. It is known that melanomas manifesting this morphology are invariably in vertical growth phase and have an aggressive course. The authors encountered small cell type malignant melanoma and would like to share the experience of successful treatment with surgery plus immunotherapy as one of adjuvant treatment options. (J Clinical Otolaryngol 2018;29: 259-263)

KEY WORDS : Malignant melanoma · Small cell melanoma · Immunotherapy.

서 론

악성 흑색종은 신경 외배엽에서 유래하는 흑색 아세포의 악성 변환에 의해 발생하며, 발생 부위에 따라 피부형, 점막형으로 분류된다.¹⁾ 이 중 비강 및 부비동에 발생하는 점막형 악성 흑색종은 전체 악성 흑색종의 0.3%에서 2% 정도에 해당하며, 비강 및 부비동에 발생하는 전체 악성 종양의 4% 미만으로 매우 드문 질환이며, 적극

적이고 광범위한 치료에도 불구하고, 예후는 피부형보다 현저히 불량한 것으로 알려져 있다.¹⁾

흑색종의 종류로는 선단 흑자성 흑색종(Acral Lentiginous Melanoma), 결절성 흑색종(Nodular Melanoma), 표재 확장성흑색종(Superficial Spreading Melanoma), 악성 흑자 흑색종(Lentigo Maligna Melanoma)이 있다.²⁾ 병리학적 소견상 다양한 세포 구조학적 변이를 보일 수 있으며, 그 중 과염색성(Hyperchromatic) 소세포가 주된 병리 소견인 소세포형 악성 흑색종은 더 공격적인 특성을 보인다고 보고되고 있다.³⁾

점막 흑색종 치료의 원칙은 절제 가능한 원발 부위에 대하여는 광범위한 절제가 우선시 되며, 재발률을 줄이기 위하여 보조치료 또는 완화치료 목적으로 방사선 치료, 면역치료항암요법을 적용하고 있으나,¹⁾ 정립된 보조치료(adjuvant treatment) 요법은 없는 실정이다.⁴⁾

논문접수일 : 2018년 9월 13일
논문수정일 : 2018년 10월 26일
심사완료일 : 2018년 11월 28일
교신저자 : 김주연, 49267 부산광역시 서구 감천로 262
고신대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (051) 990-6136 · 전송 : (051) 245-8539
E-mail : oooo95@hanimail.net

본 증례에서는 점막에서 발생하는 악성 흑색종 증 드문 아형인 소세포성 악성흑색종을 수술적 치료에 부가하여, 보조 치료로서 면역치료를 적용하여 치료한 사례를 보고 하고자 한다.

증 례

52세 여자 환자가 지속되는 코막힘과 비내 종괴로 내원 2주전 개인병원을 방문하여 절제생검 후 감별이 필요한 악성 종양으로 의뢰되었다. 정확한 진단을 위하여 외래에서 국소마취를 통해 펀치생검(punch biopsy) 및 면역형광염색을 시행하여 악성 흑색종으로 진단하였다

(Fig. 1). 타 장기 및 국소 전이여부를 확인하기 위해 두경부와 가슴의 컴퓨터 전산화 단층촬영(CT), 양전자 컴퓨터단층촬영(PET-CT) 검사를 시행하였으나 좌측 비강과 비익의 종괴외의 전이는 관찰되지 않았다(Fig. 2). 수술적 치료를 위해 전신 마취 하에 Caldwell-Luc 접근으로 좌측 견치와 비강점막 사이에 통로를 만든 뒤 종양이 침범한 것으로 의심되는 좌측 상악동 및 비전정 부위, 중비도의 외측 벽과 하비갑개를 비내시경으로 확인하며 내시경적 하비갑개절제술, 내측 상악동 절제술을 시행하였다. 이후 사골동 절제술을 시행하여 육안적으로 확인되는 종양을 모두 제거하였다(Fig. 3). 조직검사

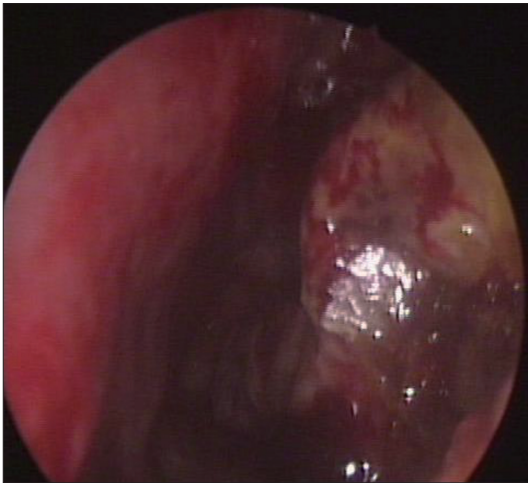


Fig. 1. Preoperative endoscopic finding. Excisional biopsy has been already done and referred. Remnant mass is seen in left inferior turbinate.

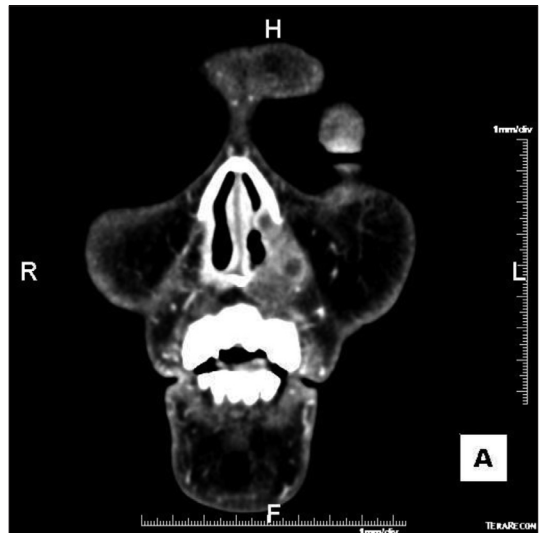


Fig. 2. Preoperative facial CT. About 2.8 cm mass proved as malignant melanoma is seen in the left ala.

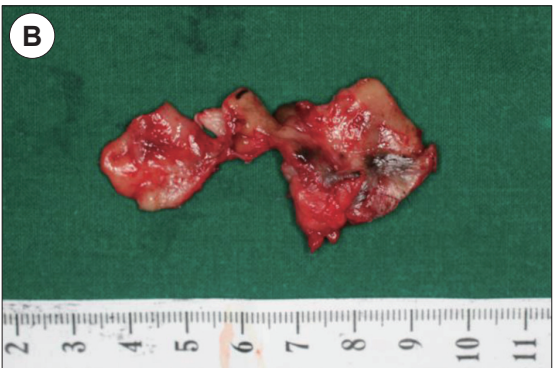
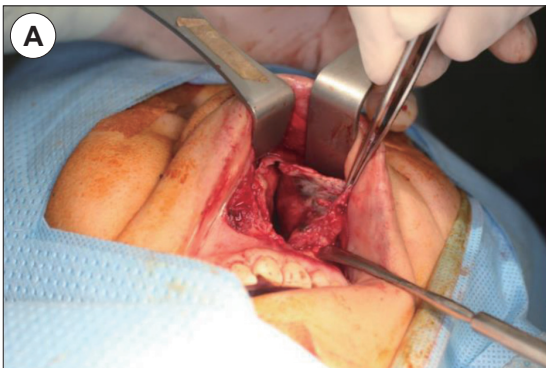


Fig. 3. Intraoperative finding. Caldwell-Luc approach was done accompanied with endoscopic approach. Tumor mass was widely removed containing nasal cavity lateral wall and maxillary sinus mass.

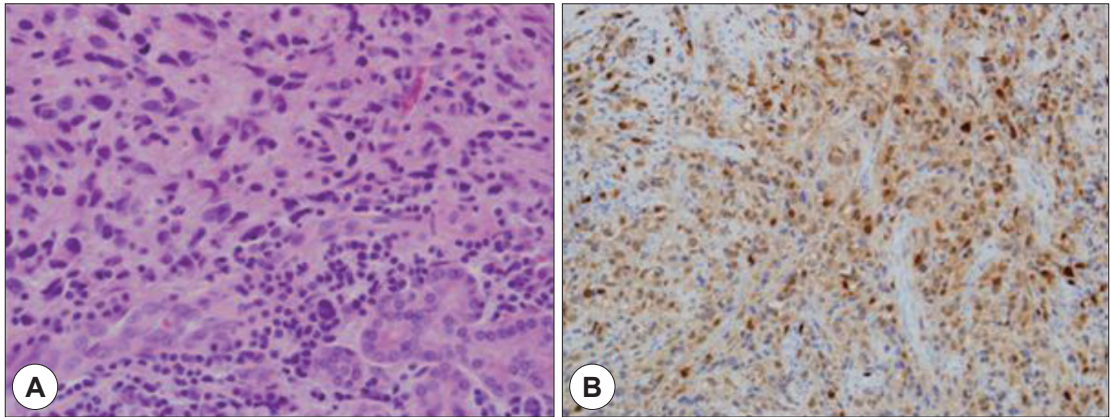


Fig. 4. A : Cells are small with minimal cytoplasm, round hyperchromatic nuclei and prominent nucleoli (H&A stain \times 400). B : All components (junctional and intradermal) are positive for S100 protein and it corresponds to small cell type malignant melanoma (S100 stain \times 200).

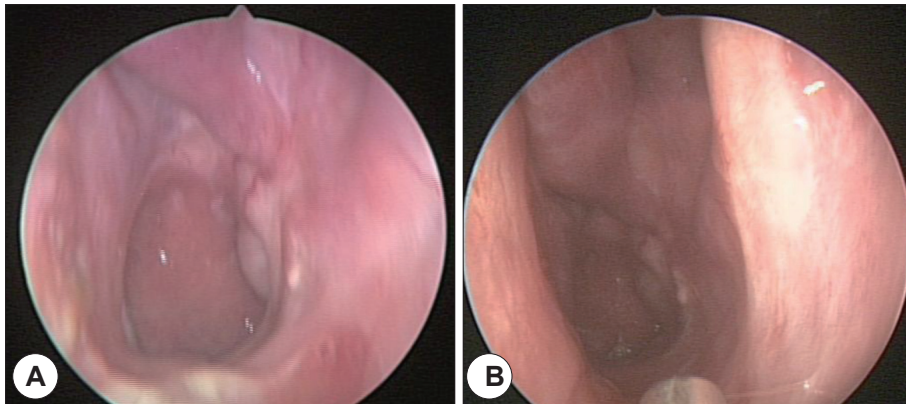


Fig. 5. Postoperative endoscopy. A : POD 7 months. B : POD 9 months. No clue for recurrence of mucosal melanoma such as pigmentation was found.

결과 악성 흑색종의 하나인 소세포형(small cell type) 악성 흑색종(T3N0M0)으로 진단되었다(Fig. 4).

수술 중 동결 절편검사를 통하여 절제연에서 종양세포가 없음을 확인하였으나, 미세전이로 인한 재발의 위험성을 줄이기 위하여 혈액종양 내과와 협진하여 전신적인 보조치료의 하나로 면역치료를 계획, 술 후 일주일 뒤부터 고용량 인터페론 알파(High dose interferon-alpha) 면역치료를 시작하였다. 환자의 신체정보에 맞추어 체표면적(Body surface area) 1.63 m²에 대하여 1회 16,300,000 mg을 주사, 주 3회동안 시행하여 48주 치료를 계획하였다.

현재 환자는 술 후 3개월, 7개월, 9개월 뒤 경과 관찰

을 위해 촬영한 안면부 CT상에 특이 소견은 관찰되지 않으며 비강 내시경 검사에서도 흑색반과 같은 재발을 의심할 수 있는 소견 없이 양호한 경과를 보이고 있다 (Fig. 5).

고 찰

점막 흑색종의 약 55%가 두경부에서 발생하며, 두경부의 점막 흑색종은 전체 흑색종의 약 1%를 차지하는 흔하지 않은 종양이다. 약 66%는 비강과 부비동에서 발생하며, 25%정도는 구강에서 발생하며, 나머지는 그 외 두경부의 점막에서 발생한다.

점막 흑색종은 비부비동이나 두경부에서 발생하는 다른 종양과는 다른 특징을 가지며, 피부 흑색종과 비교하여 예후가 불량한 암으로 평가되고 있다. 이렇게 점막형 악성 흑색종이 피부형 악성 흑색종에 비해 예후가 불량한 이유로는, 잠행성, 세포 분열의 빈도가 높아 급속히 성장하며, 증상이 비 특이적이어서 조기 발견이 어려우며, 침윤 정도를 정확히 결정하기 어렵고, 도약 병변(skip lesion)이 다수 존재하는 경우가 많아 수술적 치료 시 전체를 다 제거하지 못할 가능성이 있다는 점 등을 들 수 있다.⁵⁾

과거의 점막 흑색종에 대한 병기 분류는 국소 병변인 경우를 1기, 국소 림프절 전이가 있는 경우를 2기, 원격 전이가 있는 경우를 3기로 분류하는 Ballantyne의 병기 분류를 일반적으로 사용하기도 하였으나,¹⁾ AJCC(American Joint Committee on Cancer) 병기 분류 7판부터는 T1과 T2가 없으며, T3 : 점막에 국한된 종양, T4a : 심부연조직, 연골, 골부, 피부의 침범, T4b : 두개내 등으로 진행된 암으로 분류하고 있으며, 주목할 것은 점막에 국한된 병변 일지라도 T3로 분류하고 있다. 이는 작은 병변임에도 불구하고 예후가 좋지 않은 특성을 반영한 결과이다.^{6,7)}

예후 인자로 종양의 발생위치, 세포의 분열지수 등이 거론되고 있다. 5년 생존률면에서 비강내의 악성 흑색종이(12%) 부비동의 악성흑색종(0~5%)보다 예후가 좋은 것으로 보고되고 있으며,⁸⁾ 이는 좀 더 조기에 발견되고 수술 중 안전역 확보에 좀더 유리하기 때문으로 생각된다.

세포 변이에 따라서 다른 예후를 보고하고 있으며, 소세포성 악성 흑색종은 소모반양 세포(small nevus-like cell)를 가지는 변이형태로 양성 모반(naevus)을 흉내내기 때문에 간과되기 쉽고 진단하기 어려워, 일반적인 흑색종에 비해 더욱 나쁜 예후를 보인다.^{3,9)}

치료의 원칙으로는 원발부위에 대하여는 근치적 광범위한 절제를 원칙으로 하며, 보조치료로서 방사선치료, 항암 화학요법, 면역치료를 적용할 수 있으나 각각의 치료의 효과에 대해서는 확고히 정립되어 있지는 않다.⁴⁾

다만 악성 흑색종이 초기에 발견되어 근치적으로 절제하였다고 하더라도, 재발과 잠재적인 전이를 방지하기 위하여 술 후 부가적치료(Adjuvant therapy)를 고려하는 것이 중요하다. 이는 수술 후 작은 크기라도 남아

있는 암을 제거하여 생존률과 무병생존을 증가시키기 위함이며, 1970~1980년대에는 항암화학요법, 비 특이적 면역요법, levamisole, 국소적인 관류요법(regional perfusion therapy) 등이 술 후 보조 요법의 하나로 시도되었다. 하지만 Dacarbazine(DTIC) 단독치료나, 다른 항암요법제와의 병합 어느 것도 생존률을 높이지 못한다는 결과를 보여 주었다.^{10,11)}

현재까지 고 위험도 원발 흑색종환자(Stage IIB/IIC, Stage III)에 대해 정립된 술 후 보조요법(Adjuvant Therapy)은 없는 상태이다. 다만 EADO(European consensus-based interdisciplinary guideline of Dermato-Oncology)는 Interferon-alpha를 1.5 mm 이상 깊이의 침윤이 있거나, 피부 흑색종 Stage II, III 환자에서 사용을 권고하고 있으며,¹²⁾ NCCN(National Comprehensive Cancer Network)에서는 Stage III 점막 흑색종에서는 방사선 치료를 강한 수준으로 권고하고 있다.¹³⁾ Verma 등은 깊은 침윤을 가진 원발종양 또는 국소적 전이를 가진 환자에 대한 수술 후 보조 요법으로 interferon-alpha 유용성이 있다고 보고하고 있다.¹⁴⁾

Owens 등은 방사선 치료는 국소치료 실패율을 낮추지만, 생존률을 유의미하게 증가시키지 못한다는 결과를 보고하였으며 이는 원격전이를 낮추지는 못하기 때문이라고 판단하였다.¹⁵⁾ 수술적 절제, 방사선치료를 통해 국소치료는 성취될 수 있지만, 림프절 전이와 원격 전이를 줄이기 위해서는 전신적 보조요법(Systemic adjuvant treatment)의 필요성이 증가할 수 있다.

전신적인 요법 중 하나인 면역요법은 암세포와 정상 세포를 모두 공격하는 기존 항암제와는 달리 인공 면역 단백질을 체내에 주입하여 면역체계를 자극함으로써 면역 세포가 선택적으로 암세포만을 공격하도록 유도하는 치료 약제이다.¹⁶⁾ 이들 면역항암제에는 면역체크포인트 억제제(CTLA4억제제, PD-1 억제제, PD-L1억제제), 싸이토카인(interferon-alfa and interleukin-2), 면역바이러스치료제 등이 있다.¹⁶⁾ 고 위험도 흑색종 환자에서 고 용량 인터페론 알파는 현재 미국 식품의약국(US Food and Drug Administration)이 인정한 보조 면역치료로 면역치료를 시행하지 않은 사람에 비하여 7% 이상 재발률을 떨어뜨린다고 보고되었다. 최근 CTLA4억제제인 예보이 주(Yervoy[®], 성분명 : ipilimumab), PD-1 억제제

인 키트루다 주(Keytruda[®], 성분명 : pembrolizumab), PD-1 억제제인 오피디보 주(Opdivo[®], 성분명 : nivolumab)가 흑색종의 면역치료에 승인 되었으며 국내에도 도입되었다.¹⁶⁾ 유전자조작 암 살상바이러스인 임리직 주(lm-lygic[®], 성분명 : talimogenelaherparepvec, T-vec)는 2015년 미 FDA에서 ‘흑색종 환자가 수술을 받은 후 재발된 경우에 절제가 불가능한 부위에 국소 투여’에 승인되었고 국내에는 아직 승인되지 않았다.¹⁶⁾ 이러한 면역치료제는 악성 흑색종의 치료에 새로운 장을 열 것으로 보인다.

결 론

본 증례는 아직 명확한 치료의 가이드라인이 정립되지 않은 희귀 형태의 소세포형 악성 흑색종에서 술 후 보조요법으로 면역치료의 유용성을 보여줄 수 있는 하나의 사례로서 보고하는 바이다.

중심 단어 : 악성 흑색종 · 면역치료.

REFERENCES

- Hong SL, Kim SW, Won TB, Shim WS, Kim YM, Kim JW, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Mucosal Malignant Melanomas of Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* 2006;49(12):1176-80.
- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 1998;83(8):1664-78.
- Banerjee SS, Harris M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma. *Histopathology* 2000;36(5):387-402.
- Lian B, Guo J. Adjuvant therapy of mucosal melanoma. *Chinese Clinical Oncology* 2014;3(3):33.
- Snow G, Van Esch ED, Van Slooten E. Mucosal melanomas of the head and neck. *Head & Neck Surgery* 1978;1(1):24-30.
- Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology* 2010;17(6):1471-4.
- Koivunen P, Bäck L, Pukkila M, Laranne J, Kinnunen I, Grenman R, et al. Accuracy of the current TNM classification in predicting survival in patients with sinonasal mucosal melanoma. *The Laryngoscope* 2012;122(8):1734-8.
- Prasad ML, Patel S, Hoshaw-Woodard S, Stacy, Escrig, Margarita, Shah, Jatin P, et al. Prognostic factors for malignant melanoma of the squamous mucosa of the head and neck. *The American Journal of Surgical Pathology* 2002; 26(7):883-92.
- Blessing K, Grant JJH, Sanders DSA, Kennedy MM, Husain A, Coburn P. Small cell malignant melanoma: a variant of naevoid melanoma. Clinicopathological features and histological differential diagnosis. *Journal of Clinical Pathology*. 2000;53(8):591-5.
- Cocconi G, Bella M, Calabresi F, Tonato M, Canaletti R, Boni C, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen. *New England Journal of Medicine* 1992;327 (8):516-23.
- Barth A, Morton DL. The role of adjuvant therapy in melanoma management. *Cancer* 1995;75(S2):726-34.
- Garbe C, Peris K, Hauschild A, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European Journal of Cancer* 2010;46(2):270-83.
- Coit DG, Thompson JA, Aligazi A, Andtbacka R, Christopher K, Bichakjian, et al. Melanoma, version 2.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2016;14(4):450-73.
- Verma S, Quirt I, McCready D, Bak K, Charette M, Iscoe N, et al. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer* 2006; 106(7):1431-42.
- Owens JM, Roberts DB, Myers JN. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2003;129(8):864-8.
- 최병철 Issue& Trend 면역항암제; 2017. [http://www.health.kr/Menu.PharmReview/_uploadfiles/%EB%A9%B4%EC%97%AD%ED%95%AD%EC%95%94%EC%A0%9C\(Cancer%20Immunotherapy\)%20\(2\).pdf](http://www.health.kr/Menu.PharmReview/_uploadfiles/%EB%A9%B4%EC%97%AD%ED%95%AD%EC%95%94%EC%A0%9C(Cancer%20Immunotherapy)%20(2).pdf). Accessed 2018.07.31.