

조기 진단과 수술로 치료한 식도의 원발성 악성 흑색종

이지현, 김지윤, 배지윤, 김주영, 최정은, 장지영, 태정현, 심기남

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실

Primary Malignant Melanoma of the Esophagus Treated by Early Diagnosis and Surgical Resection

Jihyun Lee, Ji-Yoon Kim, Ji Yun Bae, Joo Young Kim, Jung Eun Choi, Jiyoung Jang, Chung Hyun Tae, Ki-Nam Shim

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Primary malignant melanoma of the esophagus is an extremely rare disease and accounts for approximately 0.1~0.2% of all esophageal malignancies. It is also a very aggressive disease with 5 year survival rates ranging from 2.2% to 37.5%. A 51-year-old woman with no previous medical history visited the hospital complaining of mild epigastric discomfort and belching. Endoscopy revealed a dark pigmented, polypoid lesion which was later diagnosed as primary malignant melanoma of the esophagus. Here we report a case of primary malignant melanoma of the esophagus that was diagnosed in a very early phase and successfully resected with an Ivor-Lewis procedure (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2015;15:127-131**)

Key Words: Melanoma; Esophagectomy; Esophagus

서 론

식도의 원발성 악성 흑색종은 매우 드문 종양으로, 모든 식도의 악성 종양 가운데 약 0.1~0.2%를 차지하며 피부 외의 장기에서 발생하는 악성 흑색종의 약 0.5%를 차지한다.^{1,2} 1952년 첫 증례 보고 이후 2011년까지 전세계적으로 약 340건만이 보고될 정도로 매우 드물게 나타나며, 남자에서 더 흔하고 60~70대 고령의 환자에서 호발한다. 원인 및 자연경과에 대해서는 알려진 바가 없으며, 아직까지 음주, 흡연 및 식이습관 등의 특별한 위험인자가 밝혀져 있지 않다.^{3,4}

주된 증상은 연하곤란으로, 70% 이상에서 연하곤란 및 명치의 통증이 처음 증상이다. 드물게 종양의 출혈에 의한 흑색변이나 토혈로 나타나기도 한다.^{2,5} 증상은 평균적으로 진단 3개월 전부터 나타나기 시작하며, 빠르게 진행되는 특성이 있어 증상이 나타나기 전에 이미 진행된 경우가 많다.⁶ 수술적 절제만이 예후 향상에 도움이 되고, 수술을 시행하지 못할 경우 치료가 매우 제한적이다. 따라서 조기 진단 및 조기 치료가 환자의 예후에 매우 중요하다.

저자들은 상복부 불편감 때문에 시행한 상부 위장관 내시경에서 악성 흑색종을 조기 진단하여 식도 전절제 및 식도-위 분합술(Ivor-Lewis operation)로 성공적으로 치료한 증례를 보고한다.

증 례

51세 여자가 명치 부위 불편감 및 소화불량, 트림을 호소하여 개인의원에서 상부 위장관 내시경을 시행 받았고, 조직검사서 악성 흑색종으로 진단되어 치료를 위해 전원되었다. 환자는 과거에 특이 병력이 없었으며 비흡연자였다. 가족력에서 어머니가 간암, 폐암으로 사망하였다.

내원 당시 혈압은 150/95 mmHg, 맥박은 80회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 37.2°C였다. 급성 병색은 보이지 않았고 전신의 피부 및 눈 검사는 정상이었다. 두경부 진찰에서 촉진되는 림프절 등 특이 소견은 보이지 않았다. 복부는 편평하고 강직 등의 소견은 보이지 않았으며, 장음은 다소 감소되어 있었다. 복부의 압통 및 반발통은 없었다.

상부 위장관 내시경에서는 상절치로부터 20~33 cm에 걸쳐 다수의 경계가 비교적 분명한 진한 흑색의 색소 침착이 관찰되었다. 색소 침착 병변의 크기는 직경 0.2 cm에서부터 4~5 cm까지 다양하였고, 대체로 편평하게 융기된 모양을 보였으며 바닥이 불균질하였다. 흑색 색소 침착이 관찰되었으며 특히 상

Received: November 17, 2014 Accepted: May 28, 2015

Corresponding author: Ki-Nam Shim

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University Mokdong Hospital, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea

Tel: +82-2-2650-2632, Fax: +82-2-2655-2076, E-mail: shimkn@ewha.ac.kr

Copyright © 2015 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

절치로부터 26~33 cm까지가 심하였다(Fig. 1). 식도 중간부의 2곳에서 조직검사를 시행하였고 1개의 검체 조직에서는 경계가 분명한, 다소 융기된 흑색의 종양이 관찰되었다. 병리 소견에서 멜라닌 색소 침착을 보이는 방추형 세포가 점막하층까지 침범한 소견을 보였고, 면역조직화학 염색에서 human melanoma black 45 (HMB-45), mindbomb E3 ubiquitin protein ligase 1-1 양성이었다. 나머지 1개의 검체에서는 만성 염증 소견이 관찰되어 만성 위염으로 진단하였다.

흉부 전산화 단층촬영에서 식도벽의 비정상적인 비후나 종격동, 쇄골상 림프절 종대 등 특이 소견은 관찰되지 않았다. 양전자 단층촬영에서 흉부 식도 상부에 경미한 국소적인 섭취가 관찰되었으며, 식도 외에 비정상적인 섭취는 없었다(Fig. 2). 식도의 비정상적인 섭취는 조직 검사에 의한 변화인 것으로 판단하였다.

식도 절제와 식도-위 문합술 및 경부 림프절 박리술을 시행하였으며(Fig. 3), 약 9.5 cm의 길이에 이르는 식도를 절제하였다. 수술 중 1개의 종격동 림프절을 절제하였으며, 경부 림프절

및 복강내 림프절 가운데 육안적으로 종대를 보이는 것은 없었다. 병리 검사에서 근위부 절제연에서 1.0 cm 떨어진 위치에 0.9×0.7 cm 크기의, 점막하층까지 침범한 경계가 뚜렷한 타원형의 다소 융기된 흑색의 종양이 관찰되었다. 세포는 방추형 모양으로 다형성의 과염색성 핵을 보이며 세포질 내 흑색 멜라닌 침착이 관찰되어 악성 멜라닌 세포로 진단되었고, 1.8 mm 깊이로 점막하층까지 침범하였다. 면역화학 염색을 시행하였으며 S-100, HMB-45, cyclin D1, P53, Ki-67 모두가 악성 세포에서 양성 소견을 보였다(Fig. 4). 종양 주변 조직에서는 상피내암이 관찰되었다. 식도 조직 절제연에서 악성 세포는 보이지 않았다. 종격동 림프절 박리술로 얻은 림프절 1개의 동결 절편에서는 악성 세포가 발견되지 않았다. 따라서 병기는 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 병기 설정에 따라 T1N0M0, stage IA였다.⁷

수술 후에 특이 합병증 없었으며, 이후 외래 추적관찰 중 흉부 CT 및 위내시경 소견에서 전이 또는 재발의 근거는 없었다. 현재는 외래에서 재발 또는 증상 없이 15개월째 추적 관찰 중

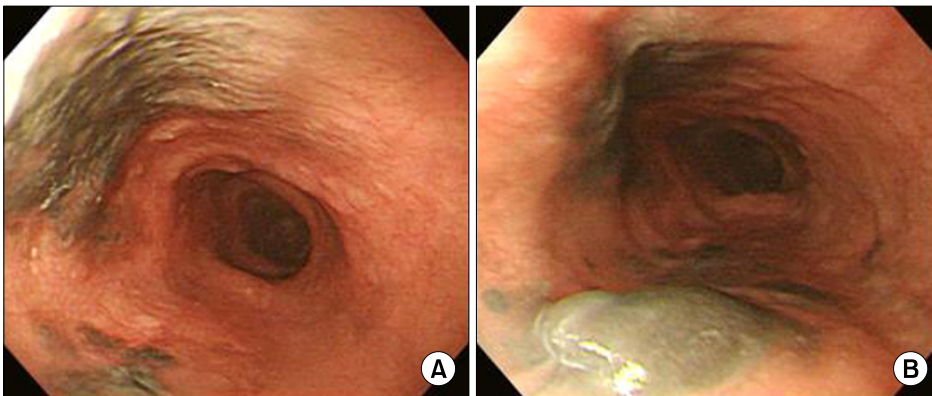


Fig. 1. (A, B) Endoscopic findings. Endoscopy showed many black pigmented lesions in various sizes. The lesions were slightly elevated with irregular bases.

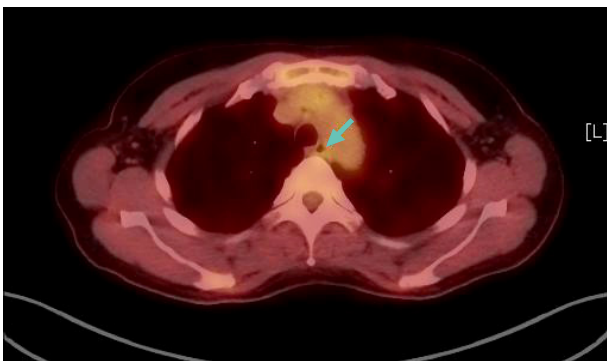


Fig. 2. PET-CT finding. The PET-CT showed a focal abnormal uptake in the upper part of the thoracic esophagus (arrow). This was thought to be the biopsy site rather than a malignant lesion.



Fig. 3. Gross finding. The lesion was located at the middle 1/3 of the esophagus (arrow). It was a 0.9×0.7 cm sized, oval shaped, slightly elevated lesion with black pigmentation.

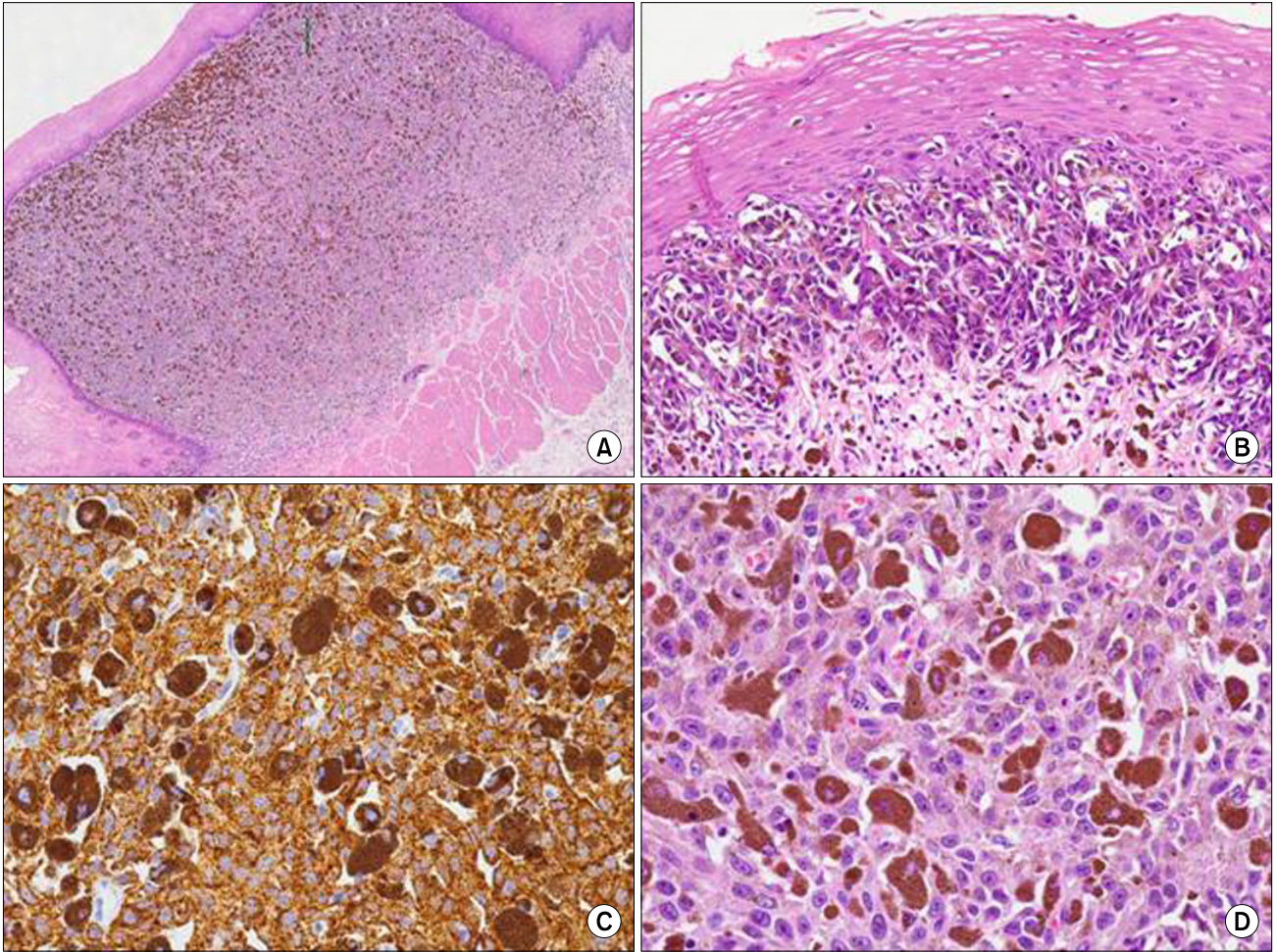


Fig. 4. Histopathologic findings. (A) Submucosal invasion of malignant melanocytes was noted in the lesion (0.9×0.7 cm), located 1.0 cm away from the proximal resection margin (H&E, ×40). (B) There was an *in-situ* lesion around the malignant melanoma lesion (H&E, ×100). (C) human melanoma black 45 staining showed positive results (×400). (D) Spindle shaped, black pigmented malignant melanocytes were seen (H&E, ×400).

이다.

고 찰

식도의 원발성 악성 흑색종은 식도 악성 종양의 약 0.1~0.2%만을 차지하는 매우 드문 암이다.² 예후가 매우 불량하여 수술 후의 평균 생존 기간은 10~14개월이며, 5년 생존율은 2.2~37.5% 정도로 보고되고 있다.^{3,6} 50% 이상의 환자가 진단 시에 혈행성 및 림프성 전이에 의한 원격 전이 병변이 있는 상태로 발견이 되는데, 가장 흔한 전이 부위는 국소 림프절이며 폐, 간, 종격동, 뇌, 뼈에도 흔히 나타나나 소화기계 다른 부분이나 부신, 신장 등에도 나타날 수 있다.^{1,2} 진단된 환자의 약 66%에서 식도 주위 림프절 전이가 있으나, 림프절 전이 여부는 종양의 침범 깊이와는 관련이 없는 것으로 알려져 있다.⁸ 이 증

례에서 환자는 양전자 단층 촬영 및 수술 소견에서 림프절 전이가 없었다.

진단은 내시경적 소견과 조직 검사로 내려지며, 전산화 단층 촬영이나 양전자단층 촬영, 식도 조영술 등이 종양의 위치 및 크기를 확인하고 병기를 설정하는 데 도움이 될 수 있다. 전형적인 내시경적 소견은 용종 모양의, 불규칙한 표면을 가진 비교적 큰 종양으로 나타난다.⁶ 종양의 85%에서 육안적으로 색소 침착이 있고 90%에서 현미경적으로 색소 침착이 발견되나, 전혀 색소 침착이 발견되지 않는 경우도 있다.⁹ 따라서 내시경 소견에서 식도의 색소 침착이 있는 경우 반드시 조직 검사를 시행하여 확인해야 하며, 색소 침착이 없더라도 식도 종물이 발견되면 식도의 원발성 악성 흑색종에 대한 감별이 필요하다.

악성 흑색종은 식도 점막 상피 기저층의 멜라닌 세포에서 기원하는 종양으로, 멜라닌 세포가 가장 많이 존재하는 식도 중강

1/3 및 허부 1/3에서 90% 이상이 발생한다.² 정상적인 경우에는 식도 점막 상피에는 멜라닌 세포가 매우 드물게 존재하나, 배양발생시 멜라닌 아세포가 비정상적으로 식도로 이동하여 식도 점막 상피 내에 멜라닌 세포가 다수 존재하게 되는 경우가 있다.¹⁰ 이러한 상태를 멜라닌 세포증이라고 하는데, 식도 악성 흑색종의 약 25~30%에서 이러한 멜라닌 세포증이 동반되어 있어 종양의 선행 요인으로 추정되고 있다.¹¹ 아직 멜라닌 세포의 발암 기전에 대해서는 명확하게 밝혀진 바가 없는데, 최근의 몇 가지 증례에서 NRAS, BRAF, KIT의 몇 개 유전자 변이와 관련성이 있다는 것이 보고되었다. 또한 P53 단백질, survivin, platelet-derived growth factor receptor α (PDGFRA) 면역염색에 양성 면역 반응으로 보이는 증례들도 보고되었다.^{12,13}

전형적인 병리소견은 대개 점막 및 점막하층을 침범하며, 멜라닌 색소 침착을 보이는 상피양 세포 혹은 방추형 세포들이 방사형으로 진행되는 모습을 보인다. 면역조직화학 염색을 하는 경우 S-100, HMB-45, tyrosinase, microphthalmia transcription factor 및 Ki-67, cyclins A, B, D, p53에서 양성 소견을 보이는 경우가 많다. 현재까지는 S-100이 가장 예민한 면역조직화학 염색법으로 생각되고 있으며 그 예민도는 97~100%에 달한다.¹⁴ 원발성 식도 악성 흑색종과 다른 부위에서 원발한 흑색종의 식도 전이가 구분이 어려운 경우가 많은데, 식도내 병변이 원발성임을 확진하려면 종양의 주위의 점막조직 내에서도 멜라닌 세포들의 점진적인 악성화 소견이 보여야 하고, 병변 주변에 상피내암을 동반해야 하며 다른 부위에 흑색종이 없어야 한다.¹⁰ 증례 환자는 양전자 단층촬영에서 다른 부위의 비정상적인 섭취가 확인되지 않았으며, 병리검사서 악성 흑색종 병변 주변으로 상피내암을 동반하고 있어 원발성으로 확진할 수 있었다.

식도의 원발성 악성 흑색종은 그 발생 빈도가 낮아 다양한 치료 방법에 대한 대규모의 무작위 연구가 이루어져 있지 않다. 종양이 점막층에만 국한된 경우 내시경적 점막 절제술이 치료의 한 방안으로 고려될 수 있으나 이는 주로 동반된 질환 때문에 수술이 어려운 경우에 이루어진다.¹⁰ 현재까지는 수술에 의한 완전한 절제만이 생존율 향상에 영향을 주는 유일한 치료로 알려져 있으며, 13개 증례의 식도 전절제술 후 생존율을 추적한 연구에서 술후 1년 생존율은 38.5%, 5년 생존율은 35.9%로 보고되었다.^{6,8} 이 증례에서는 흉부 전산화 단층촬영 및 양전자 단층촬영에서 종대를 보이는 림프절이 없고, 수술 당시에 육안적으로 종대가 확인된 림프절이 없어 식도 전절제술을 시행하면서 종격동 림프절 1개만을 절제하였다. 아직 정립된 수술 방법은 없는 상태이나, 일부 환자에서 림프절(식도결, 종격동, 복강내 림프절) 박리술도 함께 시행하는 경우 예후가 좋은 것으로 보고 되고 있다.^{3,6} 식도의 원발성 악성 흑색종이 매우 빠르게

진행하고 예후가 좋지 않은 점을 생각할 때 조기에 발견된 경우라 하더라도 광범위한 림프절 박리술을 고려해야 할 것으로 생각된다.

식도의 원발성 악성 흑색종에서 방사선요법 및 항암화학요법의 역할은 제한적이다. 항암화학요법은 대개 dacarbazine, nimustine, vincristine과 cisplatin을 포함하나 아직까지 모든 연구에서 생존율 증가를 보이는 약제는 없었다.⁴ 수술 전후의 선행 항암 화학요법 및 보조 항암화학요법 또한 생존율을 높이는 데 도움이 되지 않았다.⁶ 절제가 불가능하며 폐색을 동반한 종양의 경우 방사선 치료가 완화 요법으로 적용될 수 있으며, 식도내 스텐트 삽입도 치료의 한 방법이 될 수 있다.^{3,9} 그러나 항암화학요법이나 방사선요법의 효과에 대해서는 아직 논의가 많으며 아직까지는 효과가 미미한 것으로 보고되고 있어, 이 증례에서도 수술 후 항암화학요법이나 방사선요법을 시도하지 않고 면밀히 추적 관찰하고 있다.

식도의 원발성 악성 흑색종의 병기에 관해서는 2010년 AJCC에서 발표한 TNM 7th edition에서 상부 기도 및 위장관의 악성 흑색종에 대한 새로운 분류를 제안하였으나, 소수의 저자들 제외하고는 잘 쓰이지 않고 있으며 병기를 명시한 대부분의 저자들은 편평세포암 및 선암을 포함한 식도암의 병기를 기준으로 하였다.⁴ 식도의 편평세포암에 대한 병기에 따르면 이 증례의 환자는 T1N0M0, stage 1A으로 원칙에 따라 식도 전절제를 시행하였다.

식도의 원발성 악성 흑색종이 예후가 매우 불량한 것으로 알려진 질환임에도 불구하고 이 증례의 환자가 수술 후 좋은 예후를 보일 수 있었던 것은 전이가 진행되기 전에 조기에 발견되었기 때문이다. 식도의 원발성 악성 흑색종 환자의 예후에 가장 중요한 것은 조기 진단 및 빠른 수술적 치료로 생각한다.

REFERENCES

1. Volpin E, Sauvanet A, Couvelard A, Belghiti J. Primary malignant melanoma of the esophagus: a case report and review of the literature. *Dis Esophagus* 2002;15:244-249.
2. Sabanathan S, Eng J, Pradhan GN. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1475-1481.
3. Bisceglia M, Perri F, Tucci A, et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: a clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review. *Adv Anat Pathol* 2011;18:235-252.
4. Morita FH, Ribeiro U Jr, Sallum RA, et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: a rare and aggressive disease. *World J Surg Oncol* 2013;11:210.
5. Yoshikane H, Suzuki T, Yoshioka N, et al. Primary malignant melanoma of the esophagus presenting with massive hematemesis. *Endoscopy* 1995; 27:397-399.

6. Iwanuma Y, Tomita N, Amano T, et al. Current status of primary malignant melanoma of the esophagus: clinical features, pathology, management and prognosis. *J Gastroenterol* 2012;47: 21-28.
7. Edge S, Byrd D, Compton C, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed. New York: Springer, 2010:103-15.
8. DeMatos P, Wolfe WG, Shea CR, Prieto VG, Seigler HF. Primary malignant melanoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 1997;66: 201-206.
9. Wang S, Tachimori Y, Hokamura N, Igaki H, Kishino T, Kushima R. Diagnosis and surgical outcomes for primary malignant melanoma of the esophagus: a single-center experience. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1002-1006.
10. Sanchez AA, Wu TT, Prieto VG, Rashid A, Hamilton SR, Wang H. Comparison of primary and metastatic malignant melanoma of the esophagus: clinicopathologic review of 10 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1623-1629.
11. Oshiro T, Shimoji H, Matsuura F, et al. Primary malignant melanoma of the esophagus arising from a melanotic lesion: report of a case. *Surg Today* 2007; 37:671-675.
12. Terada T. Amelanotic malignant melanoma of the esophagus: report of two cases with immunohistochemical and molecular genetic study of KIT and PDGFRA. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2679-2683.
13. Wong CW, Fan YS, Chan TL, et al; Cancer Genome Project. BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs. *J Clin Pathol* 2005;58:640-644.
14. Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol* 2008;35:433-444.