

신경내분비 종양과 유사하게 보인 간과 췌장에 발생한 악성흑색종

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹내과, ²병리학과

노진희¹ · 황인환¹ · 박정하¹ · 임지혜¹ · 채 윤² · 홍승모² · 김명환¹

Malignant Melanoma of the Pancreas and Liver Mimicking a Neuroendocrine Tumor

Jin Hee Noh¹, In Hwan Hwang¹, Joung Ha Park¹, Ji Hye Lim¹, Yun Chai², Seung-Mo Hong², and Myung-Hwan Kim¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Among metastatic pancreatic tumors, malignant melanomas are rare. Here, we report a very rare case of a malignant melanoma that involved only the pancreas and liver, and was difficult to differentiate from a neuroendocrine tumor of the pancreas with a liver metastasis. A 65-year-old male with no history of a malignant melanoma exhibited hypervascular hepatic and pancreatic tumors on computed tomography and contrast-enhanced endoscopic ultrasonography. He lacked lesions of the skin, eye, and gastrointestinal tract on physical examination, upper endoscopy, and a whole-body positron emission tomography-computed tomography scan; these sites are common primary sites of malignant melanoma. Finally, endoscopic ultrasound-guided pancreatic core biopsy and percutaneous ultrasonography-guided liver biopsy confirmed malignant melanoma of the pancreas and liver. (Korean J Med 2019;94:124-128)

Keywords: Pancreatic neoplasms; Melanoma; Neuroendocrine tumors

서 론

악성흑색종은 신경능선에서 유래된 멜라닌세포로부터 발생하는 악성종양으로 멜라닌세포가 존재하는 곳이면 어느 부위에서나 발생할 수 있으며, 주로 피부에 원발하고 피부 이외 장기로는 눈, 위장관, 비뇨 생식기, 흉막 등에서 기원하는 것으로 알려져 있다[1]. 지난 30년간 전 세계적으로 흑색종의 발병률은 꾸준히 증가하였으며, 우리나라에서는 아직

드물게 발생하긴 하나 향후 서구와 같이 발병률이 증가할 가능성이 높다.

처음 진단된 흑색종 환자의 약 4%에서 진단시 이미 전이를 보이는데, 전이성 흑색종은 빠르게 전신으로 파종되며 중앙 생존기간이 10개월인 예후가 매우 불량한 질환이다[2]. 악성흑색종은 거의 모든 장기로 전이가 가능하며 원격 전이 부위에 따라 환자의 생존율도 달라지는데, 연조직보다는 내부 장기로의 전이가 있을 때 예후가 더 불량하다. 내부 장기

Received: 2017. 11. 11

Revised: 2017. 12. 12

Accepted: 2017. 12. 16

Correspondence to Myung-Hwan Kim, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3186, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: mhkim@amc.seoul.kr

Copyright © 2019 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

중에서는 간, 췌, 뇌로 비교적 빈번하게 전이가 되는 것으로 보고되고 있으며, 췌장으로 전이되는 경우는 매우 드물어, 영상 검사 결과 췌장의 종양이 확인되었을 때 악성흑색종을 감별 진단으로 떠올리기는 쉽지 않다.

이전 국내 문헌상 위와 간으로 전이된 악성흑색종이 보고된 바 있는데[3], 이 경우는 췌장으로의 전이는 없었고, 과거에 피부 악성흑색종을 치료받은 기왕력이 있던 환자에서 재발한 경우로 진단에 큰 어려움은 없었다. 이와 달리, 저자들은 이전 악성흑색종의 병력이 없던 환자에서 피부 및 다른 장기에 병변은 없으면서 췌장 및 간 병변이 영상 검사상 신경내분비 종양의 특징을 보여 췌장 신경내분비 종양의 간접으로 잠정 진단하였으나, 조직검사를 시행한 결과 악성흑색종으로 최종 확인되었던 1예를 경험하였다. 저자들이 조사한 바로는 국내 문헌상 이와 유사한 증례가 아직까지 보고된 바가 없어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

65세 남자가 1개월 전부터 발생한 식욕부진과 체중 감소로 타병원에서 시행한 혈액 검사에서 간수치 상승이 있고, 복부 초음파에서 췌장 및 간내 종괴가 확인되어 췌장암의 간전이 가능성에 대하여 추가 검사 및 치료를 위하여 본원으로 전원되었다.

내원 당시 환자는 식욕부진과 전신 위약감을 호소하였고, 생체 징후는 혈압 105/77 mmHg, 체온 36.9°C, 맥박 89회/분, 호흡수 18회/분으로 안정적이었다. 신체 검사에서 의식은 명료하였고 공막에 황달은 없었으며, 복부에 압통은 없었다. 과거력에서 고혈압으로 혈압약을 복용 중이었고, 사회력에서 40년간 주 1회 소주 한 병의 음주력이 있었으며, 흡연력은 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 16,700/uL, 혈색소 10.6 g/dL, 혈소판 350,000/uL로 백혈구증가증 및 빈혈 소견이 있었고, 혈청 생화학 검사에서 aspartate aminotransferase (AST) 48 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 54 IU/L, alkaline phosphatase (ALP) 419 IU/L, r-GT 400 IU/L, 총 빌리루빈 0.8 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.5 mg/dL, amylase 43 U/L, lipase 37 U/L로 간수치 상승 소견을 보였다. Carcinoembryonic antigen은 0.3 ng/mL, CA19-9는 5.5 U/mL로 정상이었다.

복부 전산화단층촬영에서 췌장체부에 약 3 cm 크기의 조영 증강이 되는 종괴가 있었고 췌장과 십이지장 제2부분 주변으로 림프절 전이 소견이 있었으며, 간에도 다수의 과혈관 종괴(hypervascular tumor)가 보였다(Fig. 1A). 양전자방출단층촬영(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)에서 췌장체부와 간 양엽에 파종된 종괴 및 림프절에서 ^{18}F -fluorodeoxyglucose 섭취의 증가를 관찰할 수 있었다(Fig. 1B). 초음파내시경검사(endoscopic ultrasonography, EUS)를 시행하였고 췌장에 다수의 저에코성의 이질적 양상을 보

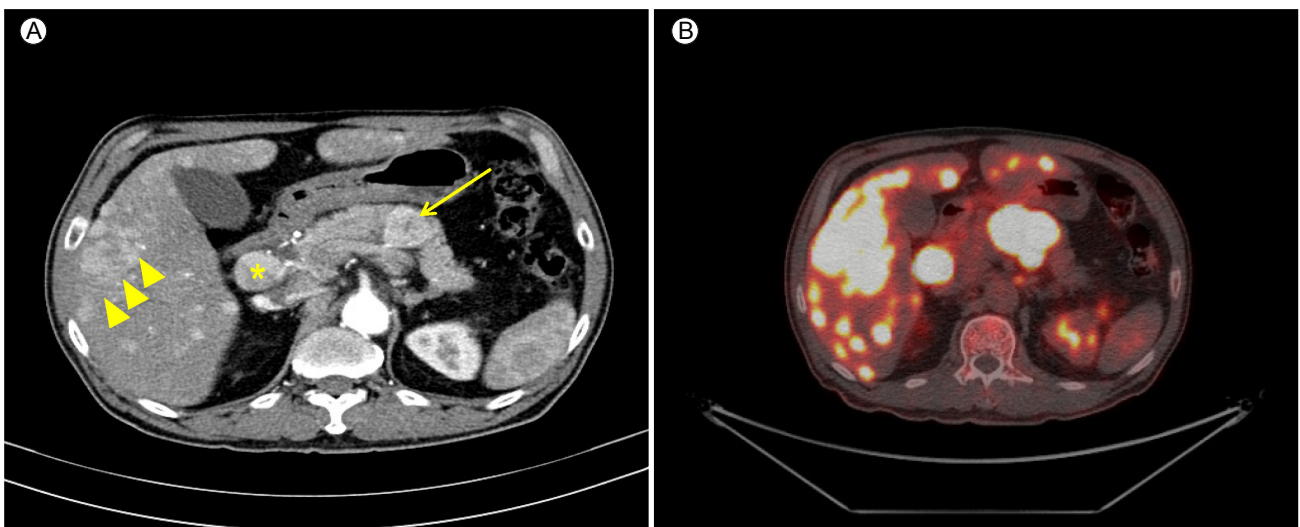


Figure 1. Initial abdominal computed tomography (CT) and positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) images. (A) CT images demonstrating hypervascular masses involving the pancreas (arrow), lymph nodes (asterisk), and liver (arrowheads). (B) PET-CT images showing ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake by the pancreas, lymph nodes, and liver at the sites indicated by CT.

이는 등근 병변이 확인되었다. 조영 증강 EUS로 확인하기 위하여 정맥 내로 SonoVue (Bracco SpA, Milan, Italy)를 주입하였고 10-30초 사이 동맥기에 병변이 조영 증강되며 30-120초 사이 정맥기에 음영이 감소되는 양상을 보였다(Fig. 2). 영상 검사 소견을 종합하여 췌장 신경내분비 종양의 간 전이일 가능성 높을 것으로 보았고 조직학적 확진을 위하여 Acquire™ needle (Boston Scientific Korea, Seoul, Korea)을 이용하여 병변에 대하여 초음파내시경 유도하 생검을 시행하였다(Fig. 3).

복부 초음파 검사를 이용한 간내 병변의 병리 조직검사 결과 악성흑색종의 소견이 보였으며 면역조직화학 염색상 S-100, HMB45에 양성이었다. 추가로 췌장체부 종괴에 대하여 초음파내시경 유도하 생검을 시행하였고 병리 조직검사 결과 어두운 갈색 세포질의 색소를 포함한 다각형의 종양세포들이 관찰되었으며 이들의 세포학적 특성은 간 조직 표본과 동일하였다(Fig. 4).

최종적으로 췌장, 간의 악성흑색종으로 진단되었고 원발 부위를 확인하기 위하여 피부과와 안과가 협진을 하였으나

전신 피부나 안구 내에 특이 소견은 없었고, 위내시경 검사에서는 단순 위염 소견만이 관찰되었다. 환자는 전신적 항암 치료를 받기 위하여 종양내과로 전과되었고 최종적으로 v-rat murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF) 돌연변이 음성인 것으로 확인되어 pembrolizumab을 투약하기로 결정하였으며, 현재 2차까지 투약을 진행한 상태로 추적 관찰 중이다.

고 찰

악성흑색종은 혈행성 전이보다 림프절을 통한 전이가 먼저 일어나며, 대개 전이는 발병 5년 이내에 발생하는 것으로 알려져 있다. 악성흑색종의 원발 종양 부위는 대부분이 피부이고 타 장기에서 원발성으로 발생하는 경우는 드문 것으로 알려져 있으며, 원발 부위를 확인할 수 없는 경우도 약 10% 정도이다. 원발 부위를 알 수 없는 악성흑색종의 원인을 설명하는 몇 가지 가설이 있는데 그중 원발 부위가 자발적으로 퇴행한 경우가 가장 잘 받아들여지는 이론으로, 악성흑색종

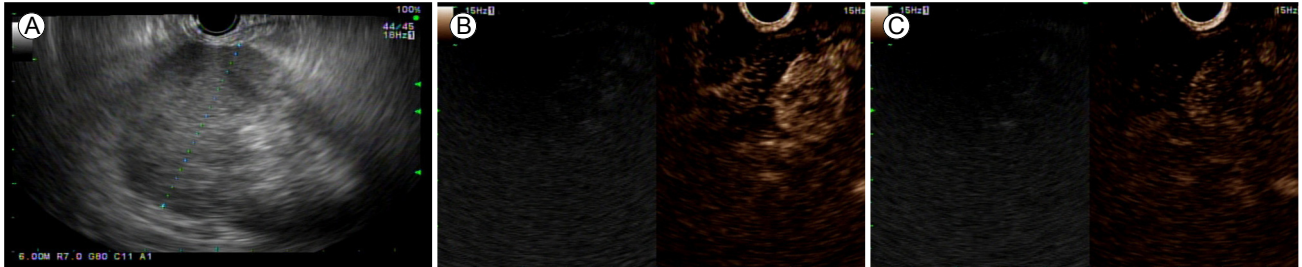


Figure 2. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography. A minimally echogenic mass was evident in the pancreas before contrast injection (A). The mass was enhanced in the arterial phase (B) and washed out in the venous phase (C).

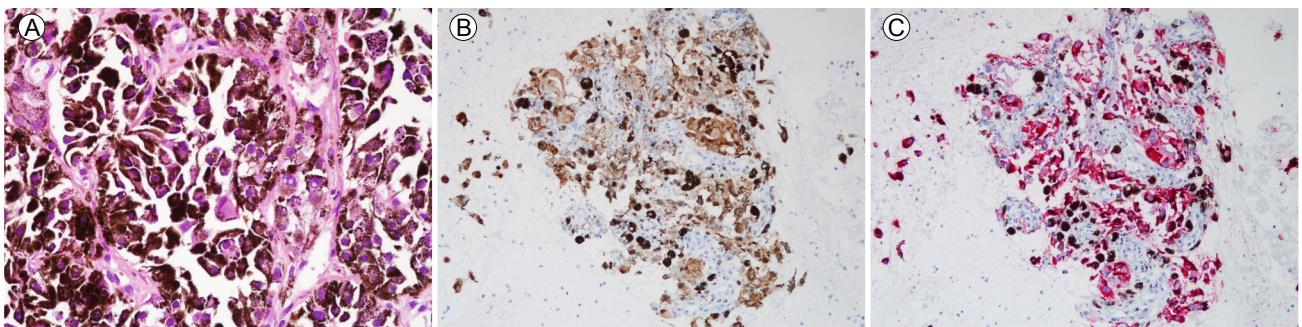


Figure 3. Representative images of the liver biopsy specimen. (A) Sheets of polygonal tumor cells containing an abundant brown pigment. The tumor cells exhibited hyperchromatic pleomorphic nuclei with occasional prominent nucleoli (hematoxylin-and-eosin staining, original magnification 20×). (B) The tumor cells were S100 protein-immunoreactive (S100 protein staining, 20×). (C) The tumor cells were HMB45 protein-immunoreactive (HMB45 protein staining, 20×).

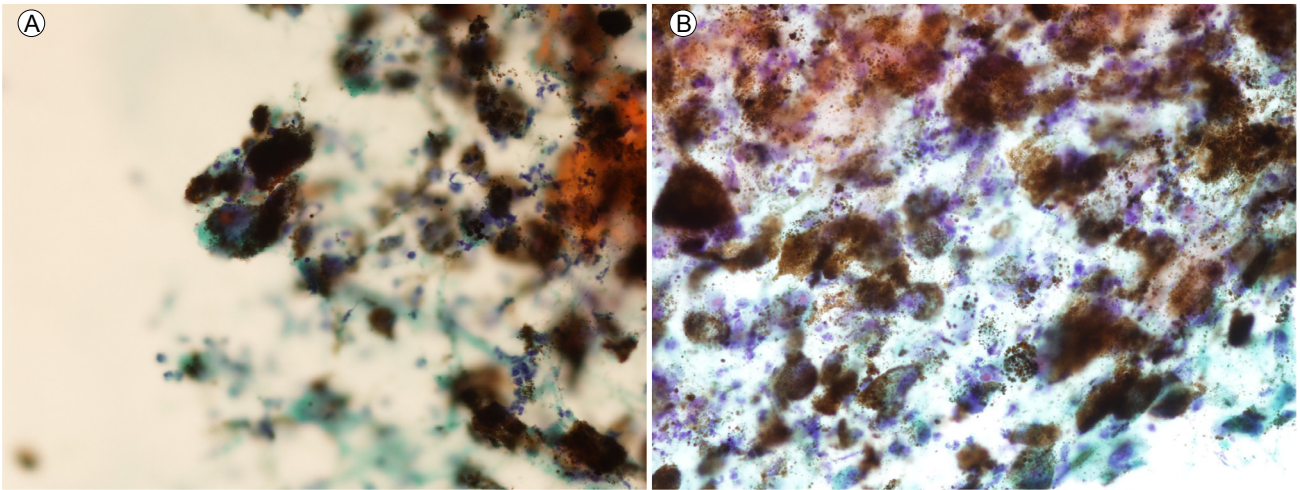


Figure 4. Representative images of the endoscopic ultrasonography/fine-needle aspiration, pancreatic cytology specimen. The cytologic smear exhibited either (A) scattered or (B) clustered, predominantly polygonal tumor cells with a dark brown cytoplasmic pigment. The tumor cells exhibited hyperchromatic pleomorphic nuclei and prominent nucleoli (all panels, Papanicolaou staining, 40×).

이 타 장기로 전이되었을 때 원발 부위가 소실되는 경우가 12.3%로 보고되고 있다[4]. 국내에서는 폐 종괴 조직검사에서 악성흑색종이 확인되었고 다른 부위에서는 병의 증거를 찾지 못하여 원발성 폐 악성흑색종으로 진단된 증례가 보고된 바 있다. 본 증례에서도 피부과, 안과를 협진하였고 상부 위장관 내시경을 시행하였으나 원발 부위를 확인하지 못하였다.

췌장의 종양은 대개가 원발암이고 그중 90%가 췌관 상피 세포에서 유래하는 선암이며, 5%가 신경내분비 종양이다. 전이성 종양은 췌장 종양의 3-16% 정도로 많지 않고, 원발 종양이 전신적으로 진행된 경우에 나타나는 만큼 예후도 좋지 않은데, 그중 악성흑색종이 췌장으로 전이된 경우는 대략 2%로 더욱 드물어서[5] 전이성 췌장 종양이 발견되었을 때 감별해야 할 질환으로 악성흑색종을 먼저 떠올리기는 쉽지 않다. 국내에서 췌장의 전이성 종양에 대하여 시행된 연구를 보면, 조직검사를 통하여 췌장으로 악성종양의 원격 전이가 확인된 31명의 환자 중 신세포암이 16예로 가장 많았고 폐암이 9예로 두 번째로 많았으며, 악성흑색종은 단 1예만이 보고되었다[6]. 1예의 악성흑색종 환자는 황달을 주소로 내원하였고 췌장 전이가 발견되기 10여 년 전에 악성흑색종으로 수술 및 항암치료를 받은 기왕력이 있어 진단이 어렵지 않았다. 국내에 보고된 또 다른 1예의 환자는 복통으로 내원하였고 마찬가지로 췌장 전이가 발견되기 약 5년 전 악성흑색종을 치료받은 기왕력이 있었다[7].

췌장의 원발암과 전이성암을 감별하는 것은 최적의 치료를 위하여 필수적이며, 유용한 진단 도구로 복부 전산화단층촬영, 자기공명영상촬영, 초음파내시경 유도하 생검이 있다. 췌장의 전이성 종양은 혈관이 발달하고 조영 증강이 잘 되는 특징을 보여 조영 증강이 잘 안 되는 원발성 췌장 종양과 구분되어 지는데, 신경내분비 종양처럼 과혈관 발달을 보이는 경우도 이와 비슷한 영상을 보일 수 있어 이미지만으로는 췌장의 종괴가 원발암인지 또는 전이성암인지 여부를 확진할 수 없다[8]. 따라서 진단을 위하여 조직학적 확인을 하는 게 중요하다.

증례에서는 복부 전산화단층촬영에서 췌장과 간에 다수의 과혈관 종괴가 보였고(Fig. 1) EUS 상에서 췌장 체부내 저 에코의 명확한 종괴가 보였으며, 조영 증강 EUS 상에서 동맥기에 종괴의 음영이 증가하고, 정맥기에 음영이 감소하는 걸 확인할 수 있었다(Fig. 2). 다른 췌장 낭성 종괴와 달리 신경내분비 종양처럼 혈관이 풍부한 병변은 조영제 주입시 동맥기에서 음영 증강을 보이기 때문에, 진단이 애매할 경우 조영 증강 EUS를 통하여 암의 특성을 구분함으로써 진단에 도움을 줄 수 있다[9]. 따라서 이와 같은 소견을 종합하여 췌장 신경내분비 종양의 간 전이를 강력히 의심하였으나 간 조직검사와 췌장 병변에 대한 초음파내시경 유도하 생검을 시행한 결과 악성흑색종으로 확인되었다.

악성흑색종의 종양세포는 갈색 색소 침착을 보이는 세포 질과 짙은 핵, 뚜렷한 색소체가 보이며, 면역조직화학 검사

에서 멜라닌 색소에 면역반응을 보이는 S-100과 HMB-45 단백질 검사를 통해 확인할 수 있다[10]. 예후인자로써는 침윤 깊이, 유사분열률, 궤양의 유무, 림프계 침범 및 원격 전이 여부를 포함하여 나이, 성별, 해부학적 위치, 병리학적 요소 등이 있다. 전이가 없는 원발성 흑색종은 원발 부위의 종양에 대하여 광범위 절제술을 시행하는 것이 가장 중요한 치료 방법이다. 수술적 절제가 불가능하거나 전이성 악성흑색종의 경우는 평균 생존율이 1년 미만으로 예후가 불량하며, 항암치료를 고려할 수 있으나 항암제에 내성을 보여 대부분 반응이 미약하다. 미국암학회 지침에 따르면 완전 절제가 불가능한 전이성 악성흑색종의 경우 ipilimumab 또는 고용량의 IL-2를 투약하거나 BRAF 유전자 돌연변이가 있을 경우 vemurafenib을 사용하고, ipilimumab에 반응이 없을 경우 pembrolizumab, nivolumab과 같은 면역 치료를 고려할 수 있다. 본 증례는 BRAF 유전자 돌연변이가 없었고, 환자의 전신 상태를 고려하여 pembrolizumab을 투약할 예정이나 종양 크기가 크고 이미 원격 전이가 있어서 예후가 매우 불량할 것으로 예상된다.

이번 증례는 신체 검진 및 영상 소견을 종합하여 췌장 신경내분비 종양의 간 전이 가능성이 높을 것으로 보았으나 조직 검사에서 악성흑색종으로 확인되었던 경우이다. 국내에 보고된 증례들은 과거 악성흑색종으로 치료받은 기왕력이 있는 환자들에게서 이시성으로 위장관, 간 또는 췌장에 전이된 경우로, 과거 원발 종양의 진단 없이 간과 췌장에 국한되어 발생한 악성흑색종 증례는 보고된 바가 없다. 본 증례 환자는 이전에 특이 병력이 없었고, 진단 당시 췌장과 간에 국한된 과혈관성 종양이 확인된 상태에서 피부, 눈, 위장관 등 악성흑색종의 흔한 원발 부위에 의심되는 병변이 없었기 때문에 조직검사 결과를 확인하기 전까지는 감별 진단으로 악성흑색종을 떠올리기가 어려웠다. CT 및 PET-CT 판독 결과도 주진단이 모두 췌장 신경내분비 종양의 간 전이였고, 악성흑색종은 감별 진단에 포함되지 않았다. 악성흑색종이 다른 원발 병소 없이 췌장과 간만을 침범할 수 있으며 영상 검사에서 췌장 신경내분비 종양의 간 전이와 비슷한 소견을 보일 수 있다는 교훈을 얻었기에 이 증례를 보고하는 바이다.

요 약

악성흑색종의 경우 전이를 보여도 대개 피부 병변을 동반하여 진단이 어렵지 않다. 저자 등은 과거 흑색종의 병력도 없고 피부 병변 없이 췌장과 간에 국한된 악성흑색종이 영상 소견상 췌장 신경내분비 종양의 간 전이와 매우 유사한 소견을 보인 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 췌장 종양, 악성흑색종, 신경내분비 종양

REFERENCES

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
2. Soong SJ, Harrison RA, McCarthy WH, Urist MM, Balch CM. Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma. *J Surg Oncol* 1998;67:228-233.
3. Lee KN, Lee OY. A case of malignant melanoma metastasized to liver and gastrointestinal tract. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:1-3.
4. McGovern VJ. Spontaneous regression of melanoma. *Pathology* 1975;7:91-99.
5. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-3634.
6. Boo SJ, Kim MH, Kim YS, et al. Clinical characteristics of pancreatic metastases. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:358-364.
7. Yoon WJ, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB, Kim SW, Kim WH. Clinical features of metastatic tumors of the pancreas in Korea: a single-center study. *Gut Liver* 2011;5:61-64.
8. DeWitt J, Jowell P, Leblanc J, et al. EUS-guided FNA of pancreatic metastases: a multicenter experience. *Gastrointest Endosc* 2005;61:689-696.
9. Kitano M, Sakamoto H, Kudo M. Endoscopic ultrasound: contrast enhancement. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22:349-358, xi.
10. Eyden B, Pandit D, Banerjee SS. Malignant melanoma with neuroendocrine differentiation: clinical, histological, immunohistochemical and ultrastructural features of three cases. *Histopathology* 2005;47:402-409.