

소형의 선천성 멜라닌세포성 모반에서 발생한 악성 흑색종 1예

서울대학교 의과대학 피부과학교실, 성형외과학교실*, 연세대학교 의과대학 피부과학교실**

이승호 · 권인호 · 조광현 · 민경원* · 김수찬**

=Abstract=

A Case of Malignant Melanoma Arising in Small Congenital Melanocytic Nevus

Seung Ho Lee, M.D., In Ho Kwon, M.D., Kwang Hyun Cho, M.D.,
Kyung Won Minn, M.D.*, Soo Chan Kim, M.D.**

Departments of Dermatology and Plastic Surgery*, Seoul National University College of Medicine,
Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine**, Seoul, Korea

Malignant melanoma may arise de novo as well as in association with preexisting melanocytic nevi such as congenital and acquired melanocytic nevi. Although an increased risk for malignant melanoma arising in giant congenital melanocytic nevi seems to be well established, the risks associated with small or medium-sized congenital melanocytic nevi are matters of controversy. We report a case of malignant melanoma arising in a small congenital melanocytic nevus occurring in a 67-year-old man. He visited our hospital with a history of a pigmented lesion that had been present on his back since birth. Physical examination revealed a 0.9×0.8cm sized, brownish to black papule on his back. Histopathologic examination showed mature nevoid cell nests in the dermis associated with overlying atypical melanocytic lesion. (Korean J Dermatol 2004;42(2):184~188)

Key Words: Malignant melanoma, Small congenital melanocytic nevus

서 론

선천성 멜라닌세포성 모반(congenital melanocytic nevus, CMN)은 모반세포로 이루어진 색소성 병변으로 출생시부터 존재하며, 신생아의 약 1%에서 발견된다¹. CMN은 일반적으로 병변의 최대 직경에 근거하여 분류하며, 최대 직경이 1.5 cm 미만인 경우를 소형, 1.5cm 이상 20cm 미만인 경우를 중형, 20cm 이상인 경우를 거대 CMN으로 분류한다^{2,3}. CMN은 크기가 큰 경우에 악성 흑색종의 전구병변이 될 수 있으며, 거대 CMN은 4-6%에서 악성 흑색종으로 진행한다고 알려져 있다⁴. 그러나 소형 및 중형 CMN의 악성화 위험도 및 이의 예방적 절제의 필요성에 대해서는 아직 논란이 있는 상태이다^{2,5,9}.

지금까지 국내 피부과 문헌에는 중형 CMN에서 유래한

악성 흑색종 4예가 보고된 바 있었으나¹⁰⁻¹³ 소형 CMN과 연관된 악성 흑색종의 보고는 없다. 저자들은 소형 CMN에서 발생한 악성 흑색종의 1예를 경험하고 드문 예로 생각되어 보고한다.

증례

환자: 문 ○○, 67세, 남자

초진일: 2002년 7월 9일

주소: 등의 우상부에 발생한 색소성 구진

현병력: 환자는 출생시부터 색소성 병변이 등에 있었으며, 그 동안 별다른 변화 없이 지내오다가 최근 3-4개월 전부터 소양감을 느끼기 시작하였다. 통증은 없었으며, 병변이 등에 있어서 병변의 모양, 크기 및 색조의 변화 상태는 환자가 인지하지 못하였다.

과거력: 15년 전에 고혈압으로 진단받고 항고혈압제를 복용하고 있었다.

가족력: 특이 사항 없었다.

이학적 소견: 피부병변을 제외한 이상소견은 보이지

〈접수: 2003년 11월 17일〉

교신저자: 조광현

주소: 110-744 서울시 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 피부과학교실

전화: 02)760-2412 Fax: 02)742-7344

E-mail: khcho@snu.ac.kr

Fig. 1. 0.9×0.8cm sized, irregular bordered, brown to black papule with marginal erythema is seen on the back.

Fig. 2B. Atypical melanocytes are nested at the dermoepidermal junction, and show upward pagetoid spreading as well as dermal invasion. Atypical melanocytes with hyperchromatic nuclei are spindle-shaped cells or epithelioid cells with plenty cytoplasm (H&E stain, $\times 200$).

Fig. 2C. In the lower dermis, mature cuboidal cells with uniform appearance are nested (H&E stain, $\times 200$).

Fig. 2A. There is a diffuse infiltrate of tumor cells in the epidermis and dermis. The infiltrate extends to the lower dermis (H&E stain, $\times 12.5$).

Fig. 3. Immunoperoxidase staining with monoclonal HMB-45 antibody is positive for atypical melanocytes within the epidermis and upper dermis. Mature nevoid cells in the lower dermis are not stained (Immunoperoxidase, $\times 40$).

Table 1. Reports of malignant melanoma arising in small or medium-sized CMN in Korean literature

Reference	Sex/Age	Location	Size (cm × cm)	Depth of invasion (mm)
Choi <i>et al.</i> ¹⁰	F/62	lower back	17×9	3.8
Park <i>et al.</i> ¹¹	M/54	chest	5×9	4
Lee <i>et al.</i> ¹²	M/54	left palm	2×3	ND
Rho <i>et al.</i> ¹³	M/62	upper back	3×6	11
Present case	M/67	upper back	0.9×0.8	5

ND : not described

않았으며, 임상적으로 만져지는 림프절은 없었다.

피부 소견: 등의 우상부에서 0.9×0.8cm 크기로 불규칙한 경계를 가지며 주위에 홍반을 동반하고 갈색에서 검은 색의 다양한 색조를 띠는 구진이 관찰되었으며 암통은 동반되지 않았다(Fig. 1).

검사 소견: 일반혈액검사, 요검사, 혈액생화학검사, 흉부 방사선 검사, 복부 초음파 검사 및 전신 골주사검사에서 모두 정상이었다.

병리조직학적 소견: 표피에서 하부 진피까지 침범하고 있는 종양성 병변이 관찰되었다(Fig. 2A). 표피 진피 경계부에서 비전형적인 멜라닌세포들이 소(nest)를 이루면서 증식하고 있었고, 이러한 세포들이 상부 표피로 Paget양상으로 증식하고 있었으며, 또한 진피로도 침습하여 증식하고 있었다. 비전형적인 멜라닌세포들은 핵소체가 분명한 파염색성의 핵을 가지고 있었으며, 방추형 세포 또는 세포질이 풍부한 유상피세포형 세포들이었다(Fig. 2B). 부분적으로 핵분열상도 관찰되었으며, 이러한 종양세포 주위로는 림프구의 침윤이 관찰되었다. 하부 진피에는 비전형적인 멜라닌세포와 구분되며 경계가 잘 지어지고 균일한 모습을 보이는 입방형의 세포들이 소를 이루면서 망상진피의 하부까지 침윤되어 있었다(Fig. 2C).

치료 및 경과: 환자는 본원 성형외과에서 정상 피부 2cm를 포함한 광범위 절제술 및 피판전위술을 시행하였으며, 종양의 침범 깊이는 5mm였다. 절제된 조직으로 면역조직화학염색을 시행하였으며, S-100에 대한 면역조직화학염색에서는 비전형적인 멜라닌세포와 진피 내 소를 이루고 있는 입방형의 세포 모두 강하게 염색이 되었고, HMB-45를 이용한 면역조직화학염색에서는 비전형적인 멜라닌세포는 강하게 염색이 되었으나 진피 내에 위치한 입방형의 세포는 염색이 되지 않았다(Fig. 3). 수술 4개월 후에 시행한 복부 초음파 검사와 흉부 방사선 검사에서 이상 소견은 보이지 않았다. 수술 9개월 후 환자의 우측 액와부에서 각각 1.5cm, 3.5cm 크기로 암통을 동반하지 않은 가동성의 2개의 종양이 촉지되었다. 악성 흑색종의 전이를 의심하여 절제 생검 및 액와부 림프절 절제술을 시행한 결과 21개의 림프절 중 6개에서 악성 흑색종의 전이가 발견되었다. 이후 시행한 양전자방사 단층촬영에

서 우측 액와부와 우상복부에서 대사항진소견이 관찰되었으며, 복부 전산화 단층 촬영에서 폐의 우하엽과 우측 부신에서 각각 2개와 1개의 결절이 발견되었다. 환자는 국외병원에서 stage III의 재발성 악성 흑색종으로 진단받고 interferon- α 를 투여 받았으며, 이와 동시에 우측 액와부에 보조적 방사선치료를 받았다. 2개월 후에 다시 시행한 흉부 및 복부 전산화 단층 촬영에서 폐와 부신의 병변의 변화는 없었다. 이후 본원 혈액종양내과에서 interferon- α 를 투여하며 경과 관찰 중이다.

고 찰

악성 흑색종은 일반적으로 de novo로 발생하지만, 기존의 CMN과 후천성 멜라닌세포성 모반에서도 발생할 수 있다³. 서양에서는 Stolz 등¹⁴은 악성 흑색종의 22-28%가 멜라닌세포성 모반과 연관되어 발생한다고 하였고, Harley와 Walsh¹⁵는 악성 흑색종의 23%가 기존의 모반에서 유래하였으며, 이 중 55%는 후천성 모반에서, 28%는 선천성 모반에서 발생한다고 하였다.

CMN의 분류는 일반적으로 병변의 최대 직경에 근거하며, 최대 직경이 1.5cm 미만인 경우를 소형, 1.5cm 이상 20cm 미만인 경우를 중형, 20cm 이상인 경우를 거대 CMN이라 한다^{2,3}. 이것은 생물학적 차이에 의한 것이 아닌 다분히 인위적인 분류이다. CMN에서의 악성 흑색종의 발생률은 병변의 크기에 따라 다르며, 거대 CMN의 경우 4-6%에서 악성 흑색종이 발생한다고 보고되어 있으나^{2,4}, 소형 및 중형 CMN의 악성화 정도에 대해서는 논란이 있다. Swerdlow 등⁵은 총 256명의 CMN 환자를 25년간 추적 관찰한 결과 소형 및 중형 CMN에 해당하는 239명의 환자에서는 악성 흑색종이 발생하지 않았다고 보고하였으며 Sahin 등⁶도 230개의 중형 CMN을 평균 25.5세까지 평균 6.7년 동안 추적 관찰한 결과 역시 악성 흑색종의 발생은 없었다고 보고하였다. 그러나 Illig 등⁷은 직경이 10cm보다 작은 CMN에서도 악성 흑색종이 발생할 수 있다고 하였고, Rhodes 등⁸은 234개의 원발성 피부 악성 흑색종의 병리조직학적 연구를 통하여 이의 2.6-8.1%가 소형 CMN과 연관되어 있었다고 보고하였다. 거대 CMN에 비

해서 소형 CMN에서의 악성 흑색종의 발생률이 매우 낮지만, 직경이 10cm 보다 큰 CMN은 20,000명의 신생아 중 1명 미만에서 발견되는 반면, 소형 CMN은 신생아의 1%에서 발견된다는 점을 고려하면, 악성 흑색종의 역학에서 소형 CMN이 거대 CMN보다 더 위험할 수도 있다⁹. Rhodes 등⁹은 기준에 보고 된 신생아에서의 소형 CMN의 발생빈도를 이용하여 소형 CMN을 가진 사람에서의 악성 흑색종의 상대 위험도를 평가하였는데, 병력으로 모반이 확인된 사람에서는 악성 흑색종의 위험도가 21배 높았고, 병리조직학적으로 모반이 확인된 사람에서는 3-10배 높았다. 이와 같이 서양에서는 소형 CMN에서 발생하는 악성 흑색종이 아주 드문 것은 아니지만, 국내에서는 현재까지 중형 CMN에서 발생된 악성 흑색종 4예만이 보고 되었고¹⁰⁻¹³ 소형 CMN에서 발생된 악성 흑색종은 본 증례가 처음이었다(Table 1).

이전의 연구에서 소형 CMN에서 발생한 악성 흑색종은 de novo로 발생한 악성 흑색종과 다른 생물학 및 병리조직학적 특성을 보였다⁷⁻⁸. 소형 CMN에서 발생한 악성 흑색종은 몸통에 좀 더 흔하게 발생하였고, 사춘기 이전에는 발생하지 않았다⁷⁻⁸. 소형 CMN에서 발생한 악성 흑색종은 종양두께가 2.25mm 미만인 경우가 유의하게 많았으며, 조직학적으로 표재 확장성 흑색종이 많았다⁷⁻⁸. 이러한 악성 흑색종의 대부분은 표피에서 발생하였으며, 진피에서 유래한 것은 없었다⁷. 이러한 결과들은 소형 CMN에서 발생한 악성 흑색종이 덜 침습적이며, 악성화가 주로 병변의 표면에서 진행되기 때문에 초기에 악성화를 발견할 수 있다는 것을 의미한다¹⁶. 본 증례를 포함하여 국내에서 보고 된 소형 또는 중형 CMN에서 발생한 악성 흑색종 5 예중 4예가 몸통에서 발생하였고¹⁰⁻¹³, 발생연령은 54-67세 이었다(Table 1). 이는 전술한 서양인에서의 보고와 비슷한 결과이다. 그러나 종양의 침습 깊이는 3.8-11mm로서 서양인에 비해서 종양이 보다 진행된 상태에서 발견되었다. 이는 악성 흑색종의 유병률이 높은 서양에 비해 국내에서는 상대적으로 악성 흑색종에 대한 인식이 낮기 때문일 것으로 생각된다.

일반적으로 CMN에서는 모반세포가 모낭, 한선 및 한선관, 피지선, 혈관, 신경 외피의 내부 또는 주위에 존재하고, 멜라닌 세포가 하부 진피나 파하층까지 침윤되어 있다¹⁷. 그러나 소형 CMN에서는 이러한 특징을 보이지 않을 수 있으며¹⁸ 더구나 악성 흑색종이 동반된 경우에는 종양세포나 염증세포의 침윤으로 인해 모반세포가 가려지거나 파괴되어 모반세포의 존재를 관찰할 수 없는 경우가 많아 병리조직학적으로 de novo로 발생한 악성 흑색종과 구분하기 힘들 수 있다¹⁹. 본 증례는 병리조직학적 검사에서 하부 진피에서 표피와 상부 진피의 비전형적인 멜라닌세포와 구분되는 경계가 잘 지어지고 군집한 입방

형의 세포들이 존재하였고, S-100에 대한 면역조직화학염색에서는 비전형적인 멜라닌 세포와 입방형의 세포가 모두 강하게 염색이 되었으며, HMB-45를 이용한 면역조직화학염색에서는 비전형적인 멜라닌 세포는 강하게 염색이 되었으나 입방형의 세포는 염색이 되지 않았다. 이러한 소견으로 입방형의 세포는 양성의 모반세포이고, 악성 흑색종이 기존의 선천성 모반에서 발생한 것으로 추정할 수 있었다.

거대 CMN은 악성 흑색종의 발생률이 비교적 높을 뿐만 아니라, 3-5세까지의 유아기에도 발생할 수 있기 때문에^{2,4} 신생아에서 거대 CMN이 발견되는 경우 즉각적인 예방적 절제를 고려하여야 한다⁹. 이와 달리, 소형 CMN이 있는 경우 일부 전문가들은 소형 CMN에서 악성 흑색종의 발생율이 매우 낮기 때문에 정기적인 추적 관찰을 하면 된다고 주장한 반면³, 비록 매우 드물긴 하지만 소형 CMN에서 진피 기원의 악성 흑색종이 발생할 수 있으며 이러한 경우에 진단이 지연될 수 있으므로 예방적 절제가 필요하다는 주장도 있다^{9,20}. 이 경우 소형 CMN에서 악성 흑색종의 발생이 사춘기 이전에는 매우 낮아서 7-8 소형 CMN의 예방적 절제를 통해 얻을 수 있는 이득보다 전신마취로부터의 위험이 더 클 수 있기 때문에 정기적으로 추적 관찰을 하다가 국소 마취 하에서 절제가 가능할 때 예방적 절제를 시행하여야 한다⁹.

참 고 문 헌

- Castilla EE, Da Graca Dutra M, Orioli-Parreira IM. Epidemiology of congenital pigmented nevi: Incidence rates and relative frequencies. Br J Dermatol 1981;104: 307-315
- Hori Y, Nakayama J, Okamoto M, Nagae S, Taniguchi S, Takayama O, et al. Giant congenital nevus and malignant melanoma. J Invest Dermatol 1989;92(suppl 5): 310S-314S
- National Institutes of Health Consensus Development Conference: Precursors to malignant melanoma. J Am Acad Dermatol 1984;10:683-688
- Rhodes AR, Wood WC, Sober AJ, Mihm MC. Nonepidermal origin of malignant melanoma associated with a giant congenital nevocellular nevus. Plast Reconstr Surg 1981;67:782-790
- Swerdlow AJ, English JS, Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: A cohort study. J Am Acad Dermatol 1995;32:595-599
- Sahin S, Levin L, Kopf AW, Rao BK, Triola M, Koenig K, et al. Risk of melanoma in medium-sized conge-

- nital melanocytic nevi: A follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:428-433
7. Illig L, Weidner F, Hundeiker M, Gartmann H, Biess B, Leyh F, et al. Congenital nevi less than or equal to 10 cm as precursors to melanoma: 52 cases, a review, and a new conception. *Arch Dermatol* 1985;121:1274-1281
8. Rhodes AR, Sober AJ, Day CL, Melski JW, Harrist TJ, Mihm MC, et al. The malignant potential of small congenital nevocellular nevi: An estimate of association based on a histologic study of 234 primary cutaneous melanomas. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:230-241
9. Rhodes AR, Melski JW. Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. *J Pediatr* 1982;100:219-224
10. Choi HJ, Yoon KH, Moon TK, Chung J. Malignant melanoma on congenital melanocytic nevus. *Ann Dermatol* 1999;11:193-196
11. 박지수, 이동근, 조문균, 손숙자. 중형의 선천성 모반 세포성 모반에서 발생한 악성 흑색종 1예. *대피지* 2001;39:367-369
12. 이종희, 유종엽, 조광현. 손바닥의 멜라닌 세포성 모반에서 발생한 악성 흑색종 1예. *대피지* 2001;39: 1169-1172
13. 노낙경, 최석진, 이동윤, 이일수. 중형의 선천성 멜라닌 세포성 모반에서 발생한 것으로 추정되는 악성 흑색종 1예. *대피지* 2002;40:1169-1172
14. Stoltz W, Schmoekel C, Landthaler M, Braun-Falco O. Association of early malignant melanoma with nevocytic nevi. *Cancer* 1989;63:550-555
15. Harley S, Walsh N. A new look at nevus-associated melanomas. *Am J Dermatopathol* 1996;18:137-141
16. Betti R, Inservini E, Vergani R, Crosti C. Small congenital nevi associated with melanoma: Case reports and considerations. *J Dermatol* 2000;27:583-590
17. Mark GJ, Mihm MC Jr, Liteplo MG, Reed RJ, Clark WH. Congenital melanocytic nevi of the small and garment type. *Hum Pathol* 1973;4:395-418
18. Everett MA. Histopathology of congenital pigmented nevi. *Am J Dermatopathol* 1989;11:11-12
19. Cochran AJ, Baily C, Paul E, Remotti F. Melanocytic tumors: A guide to diagnosis. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:62-68
20. Sharpe RJ, Salasche SJ, Barnhill RL, Sober AJ. Non-epidermal origin of cutaneous melanoma in a small congenital nevus. *Arch Dermatol* 1990;126:1559-1561