

한국인 포도막흑색종에 대한 임상 경험 및 문헌 고찰

Uveal Melanoma: A Review of the Literature and Personal Experiences

김용준¹, 이승규¹, 이성철²

Yong Joon Kim¹, Christopher Seungkyu Lee¹, Sung Chul Lee²

¹연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기능개발연구소, ²건양대학교 의과대학 안과학교실

¹Department of Ophthalmology, Institute of Vision Research, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Ophthalmology, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Uveal melanoma is the most common primary intraocular tumor in adults. The annual incidence rate is approximately 0.42 per million people with an increasing trend in South Korea. Approximately 90% of uveal melanomas occur in the choroid, typically presenting as a dome-shaped mass. Radiotherapy is the mainstay of eye-preserving therapy for primary tumors, and plaque brachytherapy is the most common treatment modality for medium-sized tumors. Although primary tumors respond well to local treatment, systemic metastasis is observed in up to 50% of patients. The most commonly affected organ is the liver. Currently, the underlying mechanism of tumorigenesis and metastasis of the uveal melanoma is poorly understood; there is no effective therapy for metastatic tumors. Recent studies have focused on the oncogenic signaling pathways related to driver mutations in the GNAQ, GNA11, PLCB4, and CYSTLR2 genes. However, most clinical studies applying new targeted therapies failed to improve survival. In this review article, we intend to share clinical experience in Korea, and summarize the latest research on molecular characteristics and targeted therapies for uveal melanoma.

Keywords: Brachytherapy; Metastasis; Signaling pathway; Targeted therapy; Uveal melanoma

서론

포도막흑색종은 원발성 안내 악성종양 중 가장 흔하다. 안구 내 발생하는 모든 악성종양을 고려하면 전이암이 더 흔하겠지만 원발성 악성종양의 대부분은 흑색종이다. 흑색종의 악성종양으로는 임파종(lymphoma), 선암(adenocarcinoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 속질상피종(medulloepithelioma) 등이 있으나 드물다. 동양인에서 포도막흑색종의 발생률은 매우 낮아 미국이나 유럽 선진국가 백인들에 비해 약 1/10 정도이고, 국내는 인구 백만 명당 0.42명에서 발생하는 것으로 보고된 바 있다[1]. 국내 발생률은 지속적으로 증가하는 추세를 보이는데, 최근 저

자들의 연구에 의하면 인구 백만 명당 1명 정도에서 발생하는 것으로 보인다[2]. 실제 환자가 증가하는 것인지, 질병에 대한 이해가 높아지며 진단율이 증가한 것인지에 대해서는 고찰이 더 필요하다. 이를 토대로 대개 연 40-50명 내외의 국내 환자가 발생하는 것으로 저자들은 추측하고 있다.

Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)의 연구 결과는 중간크기의 맥락막흑색종에서 근접방사선치료(plaque brachytherapy)와 안구적출술의 환자 생존율이 다르지 않음을 보여주었다[3]. 이후 근접방사선치료가 악성흑색종치료의 근간이 되어왔다. 방사선치료 후 포도막흑색종의 크기가 작아지고 조직학적으로 괴사되어도 간, 폐, 뼈 등으로 전이될 수 있다. 전이율은 치료 5년 후

Address reprint requests to Sung Chul Lee, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Konyang University College of Medicine, #158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea
Tel: 82-42-600-9250, Fax: 82-42-600-9251
E-mail: 200644@kyuh.ac.kr

Received: 2021. 10. 15.

Revised: 2021. 10. 17.

Accepted: 2021. 10. 20.

약 30%, 10년 후엔 약 50%로 증가한다[4]. 방사선치료를 포함하여 여러 치료기법의 발전으로 안구와 시력 보존율을 향상시킬 수 있었으나, 환자 생존율은 아직까지 크게 향상되지 않았다. 전이의 가능성을 예측하여 추가적인 치료를 하고 전이암을 치료하는 것이 앞으로의 과제이다.

본론

포도막흑색종의 임상양상 및 감별진단

대개 중년에서 발견되고 소아에서 발생하는 경우는 매우 드물다. 자외선은 피부흑색종의 주요 위험인자이나 포도막흑색종과 자외선은 연관이 없어 보인다. 핸드폰의 사용과 관련성이 제시된 적 있으나 관련 없어 보인다[5]. 흡연, 음주와의 연관 관계도 밝혀진 바 없다[6]. 임신이 포도막흑색종에 악영향을 미친다는 보고들은 호르몬의 영향을 시사하나 관련 연구는 더 필요하다[7,8]. 멜라닌세포증(melanocytosis)은 포도막흑색종 발생위험을 높인다[9].

포도막 종양 중 약 90%는 맥락막에서 발견되고, 나머지 7%는 모양체에서, 3%는 홍채에서 발견된다. 맥락막흑색종은 보통 둥근 모양(dome-shaped)으로 발견된다. 종양이 커지며 가운데 부분이 브루크막을 뚫고 나오면 버섯 모양으로 관찰된다. 이에 반해 종양 테두리 부위에서 브루크막을 뚫고 나오면 한쪽으로 쏠린 듯한 불규칙한 모양을 보일 수 있다. 브루크막을 뚫고 나온 종양은 망막을 침범해 유리체강내에 파종(seeding)이나 출혈을 일으키기도 한다. 드물게 종양 높이는 낮으면서 옆으로 넓게 퍼져가는 양상(diffuse melanoma)을 보이기도 한다. 장액막막박리 동반이 흔하고, 망막하액은 환자 눈의 위치 변화에 따라 이동한다.

포도막 종양 중 우선 감별되어야 하는 것이 전이암, 포도막흑색종, 맥락막혈관종이다. 전이암은 보통 황색이나 흰색으로 보이고 혈관종은 붉게, 포도막흑색종은 검게 보인다. 따라서 안저검사로 감별진단이 용이하지만 망막색소상피의 증식이나 위축, 맥락막색소의 양에 따라 감별진단을 색깔로 하기 어려운 경우들이 있다. 또한 포도막흑색종은 회색, 녹갈색, 또는 짙은 갈색부터 약 15%에서는 멜라닌색소 없이 무색흑색종(amelanotic melanoma)으로 보이는 등 다양한 색으로 나타낼 수 있어 주의를 요한다. 흰색계열의 종양에서는 전이암, 포도막흑색종, 육아종 등의 감별진단이 필요하다. 진단에는 안저검사가 우선 시행되지만 초음파검사도 매우 유용하다. 맥락막흑색종의 B-스캔은 종양의 맥락막함몰(choroidal excavation), 안와내 그림자(orbital shadowing)의 소견을 보이고, A-스캔은 중등도 내지 낮은 내반사파를 보이며 종양 안에서 혈관박동을 볼 수도 있다. 초음파생체현미경, 빛간섭단층촬영, 형광안저혈관조영술, 인도사이아닌그린혈관조영술, 자기공명단층촬영이 보조적으로 진단에 도

움을 줄 수 있다.

악성흑색종이 의심되었으나 악성질환이 아닌 것으로 판명되는 경우에는 모반이 가장 많고 다음으로 주변부 삼출출혈성맥락망막병증(peripheral exudative hemorrhagic chorioretinopathy)이 흔하다. 망막색소상피비후(hypertrophy), 출혈성 망막색소상피박리, 포도막혈관종, 노인성 황반변성 등도 포도막흑색종으로 쉽게 오인될 수 있다[10]. 감염 또는 비감염에 기인한 육아종, 결절성 후공막염, 와정맥류(vortex vein varix), 신경집종(neurilemmoma), 평활근종 같은 양성종양도 악성흑색종과의 감별이 필요하다.

모반에서 악성흑색종으로 전환하는 위험인자, 즉 작은 크기의 악성흑색종을 판단하는 기준은 2 mm 이상의 종양두께, 망막하액의 존재, 자각 증상이 있는 경우, 오렌지색소, 시신경유두 3 mm 이내로 종양이 근접한 경우, 초음파구덩이(hollowness), 가장자리에 망막색소상피의 변화가 없고(halo absent), 종양 표면에 드루젠이 없을(absence of drusen) 때다[11]. 대개 병변의 장축이 5 mm 이상, 두께가 1 mm 이상인 경우를 종양, 이보다 적은 경우를 모반이라 칭하나 추적 관찰 중 크기가 커지면 악성흑색종을 의심하여야 한다. 그러나 저자들은 직경 10 mm 이상의 큰 모반을 관찰하기도 하였는데 초진시 13세였고 경계부위가 불분명하였으며 색소분포가 균일하지 않았다. 그럼에도 관찰 중 크기의 변화는 없었다(Fig. 1).

멜라닌세포종(melanocytoma)은 포도막 어디에서든지 발생할 수 있지만 주로 시신경유두에서 발견된다[12]. 대개 양성이고 무증상이기 때문에 발견되어도 특별한 조치를 취하지 않는다. 간혹 추적 관찰 중 병변이 커지는 것을 관찰할 수 있다. 저자들은 1년 이상 추적 관찰한 결과 21명 중 4안(19%)에서 종양이 커지는 것을 관찰하였고, 이 4안에서 악성으로의 전환은 없었다고 보고하였다[13]. 그러나 1-2%에서는 악성으로 전환되는 것이 보고되어 있고 저자들의 경험으로도 3예에서 시신경유두 악성흑색종을 경험하였으므로(Fig. 2), 종양이 커지거나 이미 두께가 2 mm 이상의 종양에서는 악성흑색종을 염두에 두어야 한다[14]. 드물게는 시야결손을 호소하고 심한 시력저하를 호소하는 환자를 만나게 된다. 이는 양성세포에 의한 시신경침윤이 신경손상을 일으킨 것으로 추측할 수 있으나 그 이유를 자기공명단층촬영사진이나 초음파에서 찾을 수는 없다[15].

모반 다음으로 포도막흑색종으로 잘못 인지되는 경우가 주변부 삼출출혈성맥락망막병증이다. 주변부 삼출출혈성맥락망막병증 173안 중 134안(78%)에서 망막하출혈이 있었고 45안(26%)에서 망막색소상피세포하출혈이 발견되었는데 출혈이 국소적으로 고이게 되면 종양처럼 보여 악성흑색종을 의심하게 되는 것이다[16]. 주변부 삼출출혈성맥락망막병증은 정의가 확립되어 있지 않으므로 황반 밖으로 출혈과 삼출물이 광범위하게 발견되면 불이는 진단이다. 나이관련황반변성의 동반 여부, 맥락막신생혈관의 존재, 자연경과 등이 다르기 때문에 후속 연구가 필

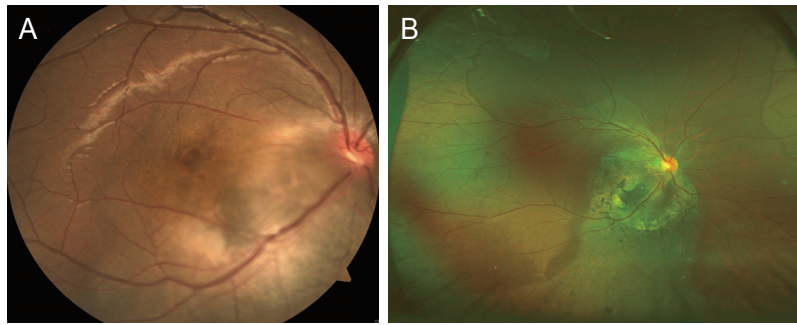


Figure 1. (A) Fundus photograph of the choroidal nevus at initial presentation. (B) Wide-field photograph of the same eye 8 years later. The border of the lesion is clearer in the right image. Tumor size decreased somewhat. Proliferation of the retinal pigment epithelium and pigmentation became more defined 8 years later. Macular atrophy was also observed.



Figure 2. (A) Fundus photograph of optic disc melanocytoma. (B, C) Fundus photographs of malignant melanoma.

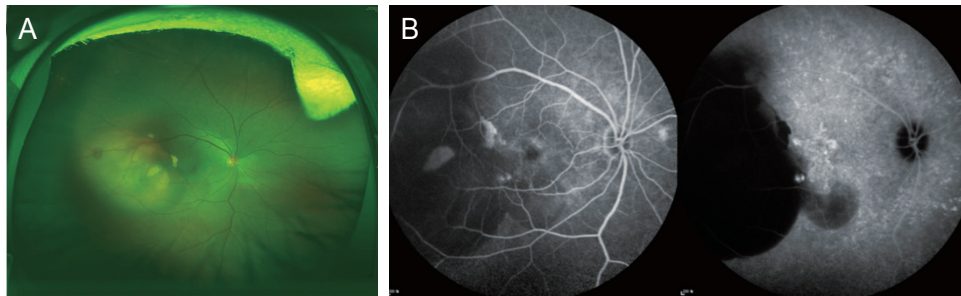


Figure 3. (A) A tumor resembling a malignant melanoma is present temporal to the fovea. (B) Branching vascular network and polypoidal lesions can be seen on fluorescein angiography and indocyanine green angiography. Based on angiographic findings, the tumor was diagnosed as a massive subretinal hemorrhage due to polypoidal choroidal vasculopathy.

요한 질환으로 생각된다. 저자들의 증례에서는 맥락막신생혈관이 발견되는 경우가 흔하였고, 신생혈관은 흔히 결절맥락막혈관병증의 형태로 나타났다(Fig. 3). 국내의 습성 나이관련황반변성에서 결절맥락막혈관병증이 많은 것처럼 삼출출혈성맥락막병증에도 다수의 결절맥락막혈관병증이 포함되어 있고 결절맥락막혈관병증은 주변부에도 흔한 것으로 추측된다.

포도막흑색종의 치료

포도막흑색종에 대한 화학적 항암요법은 성공적이지 못하다. 악성흑색종 치료의 기본은 방사선치료이다. 방사선치료의 방법으로 근접방사선치료가 현재까지 가장 많이 사용되고 있다[17,18].

양성자치료기가 도입되면서 양성자치료가 포도막흑색종의 치료에 응용되었고 근접방사선치료를 준하는 치료 결과를 보여주었다[19,20]. 이러한 치료가 가능하지 않은 경우에는 감마 나이프나 사이버나이프가 사용될 수도 있다[21,22]. 수술적 요법은 제한적으로 사용되는데 유리체절제술 기법과 기구를 이용한 눈속 맥락막절제술(internal choroidectomy)과 공막절개술을 통한 맥락막절제술(partial lamellar sclerouvectomy)이 모두 가능하다[23]. 다만 수술적 방법은 출혈, 망막박리 같은 수술의 합병증을 고려하여야 하고 종양을 만지는 수술이기 때문에 전이에 대한 염려를 하여야 한다. 이러한 수술적 치료가 전이에 나쁜 영향을 미치는지 밝혀져 있지 않다. 수술적 치료와 방사선 치료를 병행할 수도 있

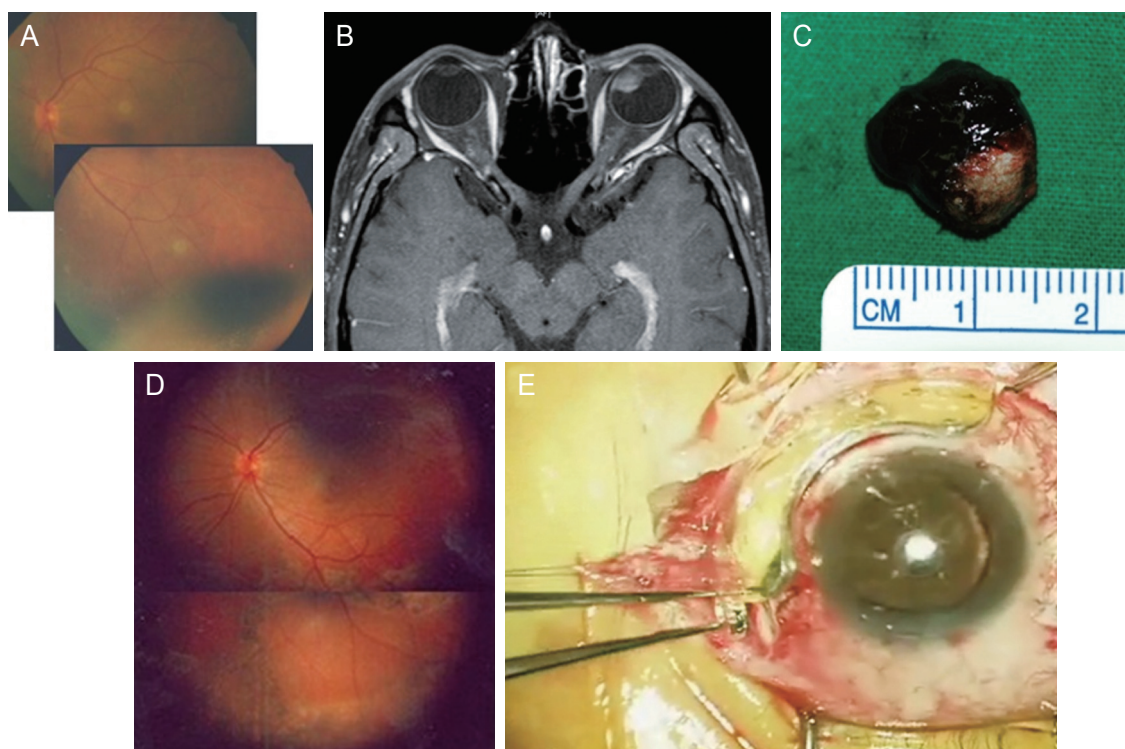


Figure 4. (A) Fundus photograph of a ciliary body melanoma before surgery. (B) MRI of the ciliary body melanoma before surgery. (C) Photograph of the dissected ciliary body melanoma after sclerouvectomy. (D) Fundus photograph of the ciliary body melanoma after surgery. (E) Surgical view image of the same eye undergoing plaque insertion for brachytherapy. MRI = magnetic resonance imaging.

으나 수술적 치료의 문제점이 사라지는 것은 아니다.

모양체종양과 모양체를 포함한 망막 주변부의 종양은 치료에 대한 관점이 조금 다르다. 안저검사로 종양 전체를 볼 수 없으므로 초음파생체현미경(ultrasound biomicroscopy)이나 자기공명단층촬영 같은 영상으로 종양의 진단을 추정해야 한다. 또한 모양체에는 상대적으로 양성종양이 많다. 저자들의 경우 양성종양이 30~40%를 차지하였으며 악성흑색종에 비해 크기가 작고 모양체에 국한되어 있는 경우가 많았다[23,24]. 양성종양에는 평활근종(30%)과 선종(30%)이 주로 발견되고 신경집종, 모반, 멜라닌세포종, 속질상피종이 포함된다. 따라서 확진을 위하여는 조직생검이 필요하다[25]. 조직검사의 방법으로 미세주사침 생검(fine needle biopsy), 종양의 일부분을 제거하는 생검, 절제생검(excisional biopsy)을 사용할 수 있다. 진단에 목적이 있으면 수술범위가 작을수록 좋고 치료에 목적이 있으면 절제생검이 선호된다(Fig. 4). 종양의 크기, 각각적 증상, 병리과의 협조, 수술의 합병증을 고려하여 치료방법을 선택하여야 한다.

포도막흑색종의 유전적 발현 패턴에 따른 고식적인 분류

포도막흑색종은 임상적으로 종양 크기로 분류해 왔다. 작은 크기(small) 종양은 최대 직경 5-16 mm, 높이는 1-2.5 mm, 중간 크기(medium) 종양은 최대 직경 16 mm 이하, 높이 2.5-10 mm,

큰 크기(large) 종양은 최대 직경 16 mm 초과 또는 높이 10 mm로 대개 분류한다. 예후는 크기가 클수록 나쁘다. 이외 조직학적으로 상피양(epithelioid) 형태일 때 예후가 좋지 않고, 모양체에 위치한 종양이 예후가 가장 좋지 않으며 홍채에 위치한 종양이 예후가 가장 좋다. Positron emission tomography-computed tomography에서 종양 대사 활성도가 높은 경우 예후가 좋지 않다[26-28].

임상인자보다 정확히 예후를 예측하는 방법이 2004년 Onken et al. [29]에 의해 발표되었다. 이 연구는 specific gene expression profile (GEP)을 기반으로 종양 유전자를 분석해 low metastatic risk (class 1a), intermediate metastatic risk (class 1b) 및 high metastatic risk (class 2)로 종양을 분류하였고 이후 Castle Bioscience사(Friendswood, TX, USA)에 의해 이 기법이 상용화되었다. 흥미롭게도 class 1과 class 2의 특징적인 유전자 발현 패턴은 chromosome 3과 chromosome 8q에 위치하는 유전자들로 구성되어 class 2 종양에서는 chromosome 3에 위치하는 유전자인 CTNNB1, eIF2a, RPL24, PIK3R4, TKT 등의 발현이 감소되어 있고 chromosome 8에 위치하는 유전자인 RRM2B, C8FW, KIAA1750, FABP5, PRKDC, TAF2 등의 발현이 증가해 있다. 이는 추후 논의할 유전자 및 염색체 변이 패턴과 상당한 연관성이 있다.

포도막흑색종의 유전적 변이

포도막흑색종은 다른 종류의 흑색종과 확연히 다른 특징적인 유전적 변이를 가지고 있다. 특히 피부 흑색종(cutaneous melanoma)에서 중요한 유전적 변이인 BRAF 및 NRAS 변이는 포도막흑색종에서는 관찰되지 않는다[30]. 피부 흑색종의 특징적인 변이 패턴인 자외선에 의한 C to T 변이 역시 대개 포도막흑색종에서 관찰되지 않고, 상대적으로 자외선을 많이 받는 홍채유래 포도막흑색종에서 드물게 관찰된다. 포도막흑색종의 발생에 중요한 것으로 생각하는 유전적 변이(driver mutation)는 GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2 변이다[30]. 이 중 GNAQ 및 GNA11 변이가 90% 이상을 차지하고 이들 변이는 서로 겹치지 않고 한가지만 발생하는 경향이 있다. 그 외 자주 관찰되는 유전자는 BAP1, SF3B1, EIF1AX가 있으며 이들은 환자 예후와 관련이 깊다. BAP1 loss를 가지는 종양은 비교적 일찍 전이가 발생하며, SF3B1 변이는 늦은 전이, EIF1AX는 좋은 예후와 관련 있다[31]. 유전자 변이 중 GNAQ, GNA11 변이는 Q209 또는 R183 부위에서 흔하게 관찰되며, SF3B1 변이는 R625 부위에서 자주 관찰된다[32-35].

염색체 수준의 이상도 관찰되는데 임상적으로 가장 의미있는 것은 chromosome 8q gain과 chromosome 3 loss (monosomy 3)로 이들은 종양의 전이와 밀접한 관련이 있다[36]. 특히 chromosome 3 loss는 나쁜 예후를 시사하는 가장 강력한 예후 인자로 생각되어 왔다[37]. 최근에는 chromosome 8q gain에 대한 관심이 높는데, 원발암에 비해 전이암에서 8q gain이 수가 증가하는 현상은 8q gain과 종양 전이와 관련이 있음을 시사한다[38]. Chromosome 8q에는 다양한 암과 관련 있는 MYC 유전자가 위치하는데, 저자들은 최근 The Cancer Genome Atlas (TCGA) project 데이터 분석을 통해 MYC 유전자의 증폭이 포도막흑색종 환자의 예후와 밀접한 관계가 있음을 확인하였다[30,39]. 이외 chromosome 6p gain은 비교적 양호한 예후와 chromosome 1p deletion은 나쁜 예후와 관련이 있다. 이러한 유전자/염색체의 변이와 GEP에 기반한 class 1 및 class 2 종양은 상당한 유사성이 관찰된다. Class 1 종양은 EIF1AX나 SF3B1 변이가 흔하고, class 2 종양은 monosomy 3 및 BAP1 loss가 흔하다[40].

최근 연구에서 TCGA project에 포함된 포도막흑색종 환자 80명의 유전자 변이, 염색체 변이, mRNA, lncRNA, miRNA, DNA methylation을 종합적으로 분석해 각각의 platform에 따라 2개에서 5개의 그룹을 확인했고, 전체적으로 예후와 연관성이 큰 4개 그룹을 제시하였다[30]. 가장 먼저 chromosome 3의 상태를 기준으로 Disomy 3 (D3)과 monosomy 3 (M3)의 두 그룹으로 크게 나누고, D3과 M3 그룹 내에서 다른 염색체 및 유전자 변이와 신호전달경로 등에 대한 포괄적 분석을 통해 각각 두 가지 세부그룹으로 나누었다. Castle Bioscience사의 class 1 및 class 2와의 혼동을 피하기 위해 TCGA project의 구분을 A, B, C, D라 표현하였고, D3에 해당하는 A와 B는 class 1에, M3에 해당하는 C와 D는 class 2와 상응한다(Table 1). 흥미롭게도 예후가 좋지 않은 C와 D 그룹으로 갈수록 chromosome 8q gain이 더 관찰된다. 예후가 좋은 A, B 그룹에서는 EIF1AX와 SF3B1 유전자 변이가 동반되며, 예후가 불량한 C, D 그룹에서는 BAP1 변이가 자주 관찰된다. 이러한 TCGA분류 체계를 이용해 Vichitvejpaisal et al. [41]은 600명 이상의 환자들에서 A, B, C, D 그룹 순으로 전이와 사망이 급격히 증가하는 것을 재 확인하였다.

포도막흑색종과 연관된 신호전달경로 및 표적치료

안구에 위치하는 원발암이 치료가 잘 되어도 30-50%의 환자들에서는 전이가 발생한다[2]. 90% 이상의 전이는 간에서 확인되며, 현재까지 전이성 포도막흑색종에 대한 효과적인 치료방법은 없다. 미국임상암학회(American Society of Clinical Oncology) 가이드라인에서도 피부 흑색종과 달리 전이성 포도막흑색종은 입증된 치료법이 없기 때문에 임상시험에 적극적으로 참여하는 걸 추천하고 있다[42].

최근 유전체 분석 결과를 토대로 포도막흑색종에서 흔한 유전자 변이가 어떤 신호전달경로를 통해 암발생을 촉진시키는지 에 대한 연구가 활발하다. 포도막흑색종의 driver mutation이라고 알려져 있는 GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2 변이에 의해 활성화되는 신호전달경로에 초점을 맞추어 중개연구 및 임상시험이 이뤄지고 있다. 한 예로 cysteinyl leukotriene receptor 2 (CYSLTR2)는 G protein-coupled receptor로써 세포막에 위치

Table 1. Overview of types of uveal melanoma according to The Cancer Genome Atlas (TCGA) classification

	A	B	C	D
Gene expression profile	Class 1	Class 1	Class 2	Class 2
Chromosome aberration	Infrequent	Infrequent	Frequent	Frequent
Chromosome 3	Disomy 3	Disomy 3	Monosomy 3	Monosomy 3
Chromosome 8	Normal 8q	Partial extra 8q	Extra 8q	Extra 8q
Gene alteration	EIF1AX	SF3B1	BAP1-aberrant	BAP1-aberrant
Inflammation	None	None	Some	Much
Prognosis	Favorable	Late metastases	Unfavorable	Unfavorable

하며, G protein인 $G\alpha Q/G\alpha 11$ 와 phospholipase C beta (PLC β)를 통해 다양한 신호전달경로를 조절한다[32,34,43-45]. 이러한 단백질의 변이는 PLC/PKC 신호전달경로와 그 하위 경로인 RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/MTOR, Trio/Rho/Rac/YAP1 경로를 활성화시킨다는 것이 여러 연구를 통해 확인되었다[46,47]. 이런 경로들은 폐암, 피부 흑색종을 포함한 다양한 종양의 발암과정에 관여함이 알려져 있으며, 이를 타겟으로 포도막흑색종 세포주를 이용한 *in vitro* 연구와 종양이식 마우스 모델에서 상당한 효과가 관찰되었다[48,49]. 그러나 실제 전이성 포도막흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험에서는 큰 효과를 보이지 못했는데, 주요한 임상시험 결과를 요약하면 다음과 같다.

MEK inhibitor인 selumetinib (AZD6244)을 다른 항암제(temozolomide, dacarbazine)와 비교한 무작위대조시험(NCT01143402)은 selumetinib 그룹에서 향상된 response rate (RR) (14 vs. 0%)와 progression-free survival (PFS) (14.9 vs. 7 weeks)을 보였으나, overall survival (11.8 vs. 9.1 months)을 증가시키지는 못하였다[50]. 또 다른 MEK inhibitor인 TAK-733을 이용한 연구 역시 제한적인 효과를 보였다[51]. 129명의 전이성 포도막흑색종 환자를 대상으로 dacarbazine과 selumetinib의 병합요법의 효과를 확인한 SUMIT trial (NCT01974752; phase 3)에서도 PFS를 향상시키지 못했다[52]. MEK inhibitor인 selumetinib, trametinib, binimetinib을 이용한 다른 임상 연구에서도 MEK inhibitor는 전이성 포도막흑색종의 치료성적을 향상시키지 못하였다[53]. PKC inhibitor인 AEB071과 binimetinib을 이용한 치료가 이종이식 생쥐모델에서 큰 효과를 보여 임상시험(NCT01801358)으로 이어졌으나, 결과분석 전 중단되었다[54].

PI3K/AKT/MTOR 신호전달경로를 표적으로 하는 임상시험 역시 좋은 결과를 보이지 못했다. MEK inhibitor인 trametinib과 AKT inhibitor인 MK2206의 병합치료와 selumetinib 단독 치료 효과를 비교한 phase 2 임상시험(NCT01979523)에서 병합요법은 RR과 PFS를 향상시키지 못했다. MTOR inhibitor인 everolimus와 somatostatin receptor agonist인 pasireotide의 병합치료의 효과를 확인한 연구(NCT01252251)에서도 MTOR inhibitor는 제한적인 치료효과만을 보였다[55].

$G\alpha Q/G\alpha 11$ 변이가 Trio-Rho/Rac 신호전달경로를 통해 hippo 신호전달경로와 무관하게 YAP/TAZ의 활성을 유도할 수 있음이 보고되었는데, YAP inhibitor인 verteporfin의 치료효과가 이종이식 생쥐모델에서 확인되어 YAP/TAZ가 전이성 포도막흑색종의 새로운 치료 표적으로 대두되었다[49]. 최근 YAP 활성화에 필수적이라고 알려진 focal adhesion kinase (FAK)를 표적으로 하는 저분자 화합물인 VS-4718과 PF562271의 효능이 동물모델에서 확인되었다[47]. TCGA data를 이용한 연구에서도 YAP1과 WWTR1의 과발현이 monosomy 3 및 BAP1 loss와 연관성이 있음이 보고되었으나, TCGA 데이터와 포도막흑색종 조직을 이용한 또 다른 연구에서는 YAP의 활성이 포도막흑색종의

예후와 큰 상관관계가 없음이 확인되었다[56,57]. 특히 이 연구에서는 YAP 활성 조절 단백질의 변이가 흔히 관찰되는 중피종(mesothelioma) 세포주와 비교하였을 때, 포도막흑색종 세포주는 YAP inhibition에 의한 세포사멸 및 성장억제가 비교적 적게 일어나는 것을 보고하였다[57]. 전이성 포도막흑색종에서 YAP/TAZ를 표적으로 하는 치료에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

포도막흑색종에서 흔히 보이는 변이들과 관련된 신호전달경로를 타겟으로 한 임상시험에서 실제적인 치료효과가 나타나지 않는 이유를 다음과 같이 생각해 볼 수 있다. 포도막흑색종은 세포주가 잘 만들어지지 않는 종양 중 하나로, 현재 기초 및 중개연구에서 사용하는 세포주가 제한적이며, 전이성 종양이 아니라 많은 경우 원발성 종양이다. 유전체 연구에서 확인된 것처럼 전이성 종양은 원발 종양과 분자적 특성에 큰 차이가 있을 가능성이 있다. 다음으로는 GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2 변이에 의한 신호전달경로의 활성화가 비표준경로(noncanonical pathway)라는 것이다. 이는 BRAF V600E 변이에 의해 직접적인 MEK/ERK 활성이 이루어지는 피부 흑색종에서 BRAF 또는 MEK 표적치료제가 큰 효과를 보인 반면 해당 치료가 포도막흑색종에서는 제한적인 효과를 보인 이유일 가능성이 있다. YAP/TAZ를 조절하는 표준경로(canonical pathway)의 조절 단백질 변이가 관찰되는 중피종에 비해 포도막흑색종 YAP 활성화에 따른 예후나 YAP 억제에 의한 항암효과가 제한적인데, 이 역시 포도막흑색종에서 관찰되는 YAP 항진이 비표준경로인 Trio/Rho/Rac을 통해 이루어지기 때문일 것으로 생각된다.

이외에도 면역항암제, HDAC inhibitor, BET inhibitor, receptor tyrosine kinase inhibitor 및 multi-tyrosine kinase inhibitor를 이용한 치료 등이 시도되고 있으나, 전이성 포도막흑색종의 치료 성적을 유의하게 향상시킨 치료방법은 없으며 최근에는 다양한 표적에 대한 약물을 병합한 치료에 대한 임상시험이 이루어지고 있다[58-63].

결론

종양학의 눈부신 발전에도 포도막흑색종 환자들의 실제 생존율은 지난 1세기 동안 실질적으로 변동이 없었다. 안구를 적출하거나 방사선치료를 했을 때, 눈에서 포도막흑색종이 재발하는 경우는 5-10% 미만인 반면, 30-50%의 환자들은 결국 간이나 다른 장기에서 전이성 종양이 발견된다. 이는 포도막흑색종 진단 당시 임상적으로 진단되지 않는 미세전이가 이미 다른 장기에 퍼져 있을 가능성을 시사한다. 진단 당시 종양의 prognostic biopsy를 통해 종양을 class 1과 2, 즉 전이 발생률이 높은 환자와 그렇지 않은 환자로 분류해 이에 대한 adjuvant치료를 진단과 동시에 시행하는 것이 필요할지 모른다. 최근에는

종양 환자들의 혈액에서 미세한 양의 종양세포나 종양 RNA 및 DNA를 검출할 수 있는 방법도 보고되고 있다[64]. 이런 방법들을 통해 미세전이를 사전에 진단하여 adjuvant치료가 필요한 환자군을 분류할 수도 있을 것이다. 하지만 이는 전이성 종양에서 효과적인 치료제가 있음을 전제로 한다. 아직까지 포도막흑색종의 발생 및 전이에 대한 이해는 부족하고, 생존율을 향상시킬 치료제 개발은 시급하여 많은 연구가 필요한 분야라 하겠다

Acknowledgments

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. 2019R1A2C2002393).

References

1. Park SJ, Oh CM, Kim BW, et al. Nationwide incidence of ocular melanoma in South Korea by using the national cancer registry database (1999-2011). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:4719-24.
2. Kim YJ, Lee M, Kim EH, et al. Coexisting and second primary cancers in patients with uveal melanoma: a 10-year nationwide database analysis. *J Clin Med* 2021;10:4744.
3. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1684-93.
4. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4651-9.
5. Stang A, Schmidt-Pokrzywniak A, Lash TL, et al. Mobile phone use and risk of uveal melanoma: results of the risk factors for uveal melanoma case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:120-3.
6. Stang A, Ahrens W, Anastassiou G, Jöckel KH. Phenotypical characteristics, lifestyle, social class and uveal melanoma. *Ophthalmic Epidemiol* 2003;10:293-302.
7. Lee CS, Yang WI, Shin KJ, Lee SC. Rapid growth of choroidal melanoma during pregnancy. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e290-1.
8. Siegel R, Ainslie WH. Malignant ocular melanoma during pregnancy. *JAMA* 1963;185:542-3.
9. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, et al. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:993-1003.
10. Shields CL, Manalac J, Das C, et al. Choroidal melanoma: clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25:177-85.
11. Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 2009;127:981-7.
12. Lee CS, Kim DK, Lee SC. A case of ciliary body melanocytoma presenting as a painful iris mass. *Korean J Ophthalmol* 2010;24:44-6.
13. Lee CS, Bae JH, Jeon IH, et al. Melanocytoma of the optic disk in the Korean population. *Retina* 2010;30:1714-20.
14. Shields JA, Demirci H, Mashayekhi A, Shields CL. Melanocytoma of optic disc in 115 cases: the 2004 Samuel Johnson Memorial Lecture, part 1. *Ophthalmology* 2004;111:1739-46.
15. Kwak JJ, Lee DH, Lee SC, Lee CS. Evaluation of blood vessel network formation and visual field defect in optic disc melanocytoma. *Br J Ophthalmol* 2021 Sep 27. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319630. [Epub ahead of print]
16. Shields CL, Salazar PF, Mashayekhi A, Shields JA. Peripheral exudative hemorrhagic chorioretinopathy simulating choroidal melanoma in 173 eyes. *Ophthalmology* 2009;116:529-35.
17. Kwon HJ, Ko JS, Kim M, et al. Prognosis of choroidal melanoma and the result of ruthenium brachytherapy combined with transpupillary thermotherapy in Korean patients. *Br J Ophthalmol* 2013;97:653-8.
18. Cho Y, Chang JS, Yoon JS, et al. Ruthenium-106 brachytherapy with or without additional local therapy shows favorable outcome for variable-sized choroidal melanomas in Korean patients. *Cancer Res Treat* 2018;50:138-47.
19. Jung SK, Park YH, Shin DH, et al. Visual outcomes of proton beam therapy for choroidal melanoma at a single institute in the Republic of Korea. *PLoS One* 2020;15:e0242966.
20. Kim TW, Choi E, Park J, et al. Clinical outcomes of proton beam therapy for choroidal melanoma at a single institute in Korea. *Cancer Res Treat* 2018;50:335-44.
21. Modorati G, Miserocchi E, Galli L, et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience. *Br J Ophthalmol* 2009;93:40-4.
22. Song WK, Yang WI, Byeon SH, et al. Clinicopathologic report of uveal melanoma with persistent exudative retinal detachment after gamma knife radiosurgery. *Ophthalmologica* 2010;224:16-21.
23. Lee CS, Rim TH, Kwon HJ, et al. Partial lamellar sclerouvectomy of ciliary body tumors in a Korean population. *Am J Ophthalmol* 2013;156:36-42.e1.
24. Kim SH, Lee CS, Lee JH, Lee SC. Effects of posterior extension on

- the clinical characteristics and surgical outcomes of ciliary body tumors. *J Retin* 2019;4:23-31.
25. Cho YJ, Won JB, Byeon SH, et al. A choroidal schwannoma confirmed by surgical excision. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:49-52.
 26. Lee CS, Lee SC, Lee K, et al. Regression of uveal melanoma after ru-106 brachytherapy and thermotherapy based on metabolic activity measured by positron emission tomography/computed tomography. *Retina* 2014;34:182-7.
 27. Lee JH, Lee SC, Cho A, et al. Association between choroidal thickness and metabolic activity on positron emission tomography in eyes with choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2015;160:1111-5.e2.
 28. Lee CS, Cho A, Lee KS, Lee SC. Association of high metabolic activity measured by positron emission tomography imaging with poor prognosis of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1588-91.
 29. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res* 2004;64:7205-9.
 30. Robertson AG, Shih J, Yau C, et al. Integrative analysis identifies four molecular and clinical subsets in uveal melanoma. *Cancer Cell* 2017;32:204-20.e15.
 31. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:24.
 32. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 2009;457:599-602.
 33. Vader MJC, Madigan MC, Versluis M, et al. GNAQ and GNA11 mutations and downstream YAP activation in choroidal nevi. *Br J Cancer* 2017;117:884-7.
 34. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:2191-9.
 35. Martin M, Maßhöfer L, Temming P, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. *Nat Genet* 2013;45:933-6.
 36. Lee CS, Lee J, Choi JJ, et al. Cytogenetics and prognosis for uveal melanoma in Korean patients. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e310-4.
 37. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, et al. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996;347:1222-5.
 38. Shain AH, Bagger MM, Yu R, et al. The genetic evolution of metastatic uveal melanoma. *Nat Genet* 2019;51:1123-30.
 39. Kim YJ, Park SJ, Maeng KJ, et al. Multi-platform omics analysis for identification of molecular characteristics and therapeutic targets of uveal melanoma. *Sci Rep* 2019;9:19235.
 40. Jager MJ, Brouwer NJ, Esmaili B. The cancer genome atlas project: an integrated molecular view of uveal melanoma. *Ophthalmology* 2018;125:1139-42.
 41. Vichitvejpaisal P, Dalvin LA, Mazloumi M, et al. Genetic analysis of uveal melanoma in 658 patients using the cancer genome atlas classification of uveal melanoma as A, B, C, and D. *Ophthalmology* 2019;126:1445-53.
 42. Seth R, Messersmith H, Kaur V, et al. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:3947-70.
 43. Slater K, Hoo PS, Buckley AM, et al. Evaluation of oncogenic cysteinyl leukotriene receptor 2 as a therapeutic target for uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 2018;37:335-45.
 44. Johansson P, Aoude LG, Wadt K, et al. Deep sequencing of uveal melanoma identifies a recurrent mutation in PLCB4. *Oncotarget* 2016;7:4624-31.
 45. Moore AR, Ceraudo E, Sher JJ, et al. Recurrent activating mutations of G-protein-coupled receptor CYSLTR2 in uveal melanoma. *Nat Genet* 2016;48:675-80.
 46. Park JJ, Diefenbach RJ, Joshua AM, et al. Oncogenic signaling in uveal melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2018;31:661-72.
 47. Chua V, Lapadula D, Randolph C, et al. Dysregulated GPCR signaling and therapeutic options in uveal melanoma. *Mol Cancer Res* 2017;15:501-6.
 48. Feng X, Arang N, Rigracciolo DC, et al. A platform of synthetic lethal gene interaction networks reveals that the GNAQ uveal melanoma oncogene controls the hippo pathway through FAK. *Cancer Cell* 2019;35:457-72.e5.
 49. Yu FX, Luo J, Mo JS, et al. Mutant Gq/11 promote uveal melanoma tumorigenesis by activating YAP. *Cancer Cell* 2014;25:822-30.
 50. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2397-405.
 51. Adjei AA, LoRusso P, Ribas A, et al. A phase I dose-escalation study of TAK-733, an investigational oral MEK inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2017;35:47-58.
 52. Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, et al. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma: a phase III, multicenter, randomized trial (SUMIT). *J Clin Oncol* 2018;36:1232-9.
 53. Steeb T, Wessely A, Ruzicka T, et al. How to MEK the best of uveal melanoma: a systematic review on the efficacy and safety of MEK inhibitors in metastatic or unresectable uveal melanoma. *Eur J Cancer* 2018;103:41-51.
 54. Wu X, Li J, Zhu M, et al. Protein kinase C inhibitor AEB071 targets ocular melanoma harboring GNAQ mutations via effects on the PKC/Erk1/2 and PKC/NF-κB pathways. *Mol Cancer Ther*

- 2012;11:1905-14.
55. Shoushtari AN, Ong LT, Schoder H, et al. A phase 2 trial of everolimus and pasireotide long-acting release in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 2016;26:272-7.
 56. Brouwer NJ, Konstantinou EK, Gragoudas ES, et al. Targeting the YAP/TAZ pathway in uveal and conjunctival melanoma with verteporfin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62:3.
 57. Kim YJ, Lee SC, Kim SE, et al. YAP activity is not associated with survival of uveal melanoma patients and cell lines. *Sci Rep* 2020;10:6209.
 58. Landreville S, Agapova OA, Matatall KA, et al. Histone deacetylase inhibitors induce growth arrest and differentiation in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:408-16.
 59. Orillion A, Hashimoto A, Damayanti N, et al. Entinostat neutralizes myeloid-derived suppressor cells and enhances the anti-tumor effect of PD-1 inhibition in murine models of lung and renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:5187-201.
 60. Stathis A, Bertoni F. BET proteins as targets for anticancer treatment. *Cancer Discov* 2018;8:24-36.
 61. Manzotti G, Ciarrocchi A, Sancisi V. Inhibition of BET proteins and histone deacetylase (hdacs): crossing roads in cancer therapy. *Cancers (Basel)* 2019;11:304.
 62. Valsecchi ME, Orloff M, Sato R, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk patients with uveal melanoma: comparison with institutional controls. *Ophthalmology* 2018;125:210-7.
 63. Mahipal A, Tijani L, Chan K, et al. A pilot study of sunitinib malate in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 2012;22:440-6.
 64. Bande Rodriguez MF, Fernandez Marta B, Lago Baameiro N, et al. Blood biomarkers of uveal melanoma: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2020;14:157-69.

국문초록

한국인 포도막흑색종에 대한 임상 경험 및 문헌 고찰

포도막흑색종은 성인에서 가장 흔한 원발성 안내종양이다. 국내에서는 연간 백만 명당 0.42명이 발생하는 것으로 보고되었으며, 점차 발생률이 증가하고 있다. 포도막흑색종의 90%는 맥락막에서 발생하며 대부분 둥근 모양(dome-shaped)으로 관찰된다. 원발 종양 치료의 근간은 방사선이며, 특히 중간 크기 종양의 표준치료는 근접방사선치료이다. 원발 종양의 경우 치료에 잘 반응하나 장기적으로 약 50% 환자에서 전신 전이가 관찰되며 간 전이가 가장 흔하다. 아직까지 포도막흑색종의 발생 및 전이에 대한 이해가 부족하며 전이성 포도막흑색종에 대한 효과적인 치료방법은 개발되지 않았다. 최근 연구를 통해 (GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSTLR2) 유전자의 유발변이(driver mutation)와 이로 인해 활성화되는 발암신호전달경로(oncogenic signaling pathway)에 대한 여러 연구가 활발히 이루어지고 있으며 이를 기반으로 표적치료(targeted therapy)가 시도되고 있다. 본 종설에서는 한국인 포도막흑색종에 대한 임상 경험을 공유하고, 분자유전학적 특성 및 치료에 대한 최신 연구 동향을 포괄적으로 고찰하고자 한다.