

질의 원발성 악성 흑색종: 증례보고

계명대학교 의과대학 동산의료원 방사선종양학교실*, 산부인과학교실†, 의공학교실‡

김옥배* · 김진희* · 정영연* · 조치흠† · 최태진‡

질에서 발생하는 원발성 악성 흑색종은 희귀한 질환으로, 높은 국소 재발률과 조기 전이로 인하여 매우 나쁜 예후를 보인다. 전통적으로 높은 국소 재발률과 낮은 생존율의 개선을 위하여 질 절제술, 골반 내용 제거술 및 서혜부 임파절제술과 같은 근치적 수술을 시행하였으나, 재발률 및 생존율의 개선에 실패하였다. 그러나 최근 광범위 국소 제거술 및 소분할조사법으로 근치적 수술과 유사하거나 향상된 생존율이 보고되고 있다. 또한 병소의 크기가 3 cm 이하인 경우는 일차적 방사선치료만으로도 수술적 절제술과 유사한 생존이 가능하다고 하였다. 저자들은 질에서 발생한 원발성 악성 흑색종에 방사선치료를 시행한 2예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

핵심용어: 악성 흑색종, 질, 방사선치료

여성 생식기의 악성 흑색종은 대부분 외음부에서 발생하며, 다음으로 질에서 호발한다. 빈도는 여성에서 발생하는 전체 악성 흑색종의 0.4~0.8% 정도로 매우 드문 질환이며, 또한 질에서 발생하는 암의 3.0%를 차지한다.^{1,2)}

질의 원발성 악성 흑색종은 질에 존재하는 이소성 멜라닌세포에서 발생하는 것으로 추정되며, 이와 같은 멜라닌 세포는 정상 성인 여성의 3% 정도에서 발견된다고 한다.^{1,2)}

질의 악성 흑색종은 대개 50대 이후의 폐경기 여성에서 나타나며, 주로 질 전벽 하방 1/3에서 호발한다. 증상으로는 질 출혈이 가장 흔하며, 분비물, 종괴 등의 증상을 호소하기도 한다.^{1,2)} 예후는 매우 나쁘며, 5년 생존율도 치료방법에 관계없이 0~25% 정도로 아주 저조하다.^{2,3)}

저자들은 본원에서 경험한 2예의 증례 보고와 함께 문헌 고찰을 통하여 질의 악성 흑색종의 개선된 치료법을 모색하고자 한다.

증례보고

증례 1

40세 기혼 여성으로 2개월간의 질 출혈 및 분비물 이상

이 논문은 2005년 4월 26일 접수하여 2005년 5월 31일 채택되었음.

책임저자: 김옥배, 계명대학교 의과대학 동산의료원 방사선종양학과

Tel: 053)250-7661, Fax: 053)250-7984

E-mail: obkim500@dsmc.or.kr

으로 본원을 방문하였으며, 내진 검사에서 질 점막 전역에 다수의 암갈색 작은 점들이 흩어져 있었고, 질 상부 좌측 벽에는 1.5 cm×1 cm×1 cm 크기의 적갈색 종괴가 관찰되었다. 조직 생검술을 시행하여 원발성 악성 흑색종으로 진단되었다. 흉부 방사선 검사, 복부 전산화 단층촬영 및 골 스캔 상 림프절 전이 및 원격전이의 소견이 없었다.

병소가 질 전반에 흩어져 있으므로 수술은 어려운 것으로 판단하여 일차적 방사선치료 후 잔류병소의 유무를 보아 수술을 고려하기로 하였다.

방사선치료는 6/10 MV X-선을 이용하여 원발병소와 전 골반부위에 1회 2.5 Gy씩 주 5회, 총 조사선량은 40 Gy를 조사하였다. 서혜부 림프절은 조사야에 포함시키지 않았다. 질 근접조사는 Co-60을 사용하여 5 Gy씩 주 2회, 3주 동안 총 30 Gy를 조사하였다.

항암화학요법은 질 근접조사와 함께 동시 항암화학방사선요법을 시작하여 3주간 hydroxyurea 1.0 g을 매일 경구 투약하였으며, 이후에는 hydroxyurea 단독으로 투약하였으나 6개월 후에 재생불량성 빈혈이 발병하여 중단하였다. 방사선치료를 종료한 후 질 점막에 흩어져 있던 암갈색 점들은 모두 사라졌으나, 질 상부 좌측에서 관찰되었던 적갈색 종괴는 크기는 많이 작아졌으나 계속 남아 있었다.

방사선치료를 종료한 2주 후 광범위 국소절제술을 시행하였으며 병리소견상 암세포 양성으로 판명되었으나 질 절제 경계부위에 암세포 음성이므로 더 이상의 수술은 시행하지 않았다.

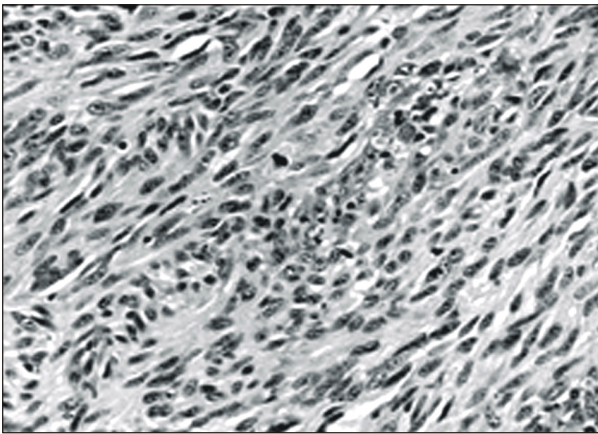


Fig. 1. There are diffuse proliferation of spindle cells composed of nuclei with rare prominent nucleoli and many atypical mitotic figures (H/E, x400).

광범위 국소절제술을 시행한지 7개월 후 흉부 전산화 단층촬영에서 폐 전이가 발견되었고 1개월 후에 호흡부전으로 사망하였다. 생존기간은 방사선치료를 시작한 후부터 11개월이었다.

증례 2

47세의 기혼 여성으로 3개월간의 질 분비이상으로 개인 산부인과를 방문하여 시행한 내진 검사에서 질 하부 후벽에 1.5 cm×1.5 cm 크기의 암갈색 종괴가 발견되어 전절제 생검술을 시행한 결과 원발성 악성 흑색종으로 확진되어 본원 산부인과로 전원되었다.

신체검사에서 질 벽에 잔존하는 병소는 보이지 않았으며 외음부에도 이상이 없었고, 서혜부 림프절은 커져 있지 않았다. 흉부 방사선 검사는 정상하였고, 복부 및 골반 전산화 단층촬영 결과 림프절 및 원격전이 소견도 보이지 않았으며, 면역조직화학염색 검사 결과 HMB45에 강한 반응을 보였다(Fig. 1, 2).

본원으로 전원된 이후 외과적 절제는 더 이상 시행하지 않았으며, 방사선치료와 항암화학요법을 시행하였다. 방사선치료는 6 MV X-선을 이용하여 원발병소와 전 골반부위에 1회 1.8 Gy씩 주 5회, 총조사선량은 54 Gy를 조사하였다. 서혜부 림프절은 조사야에 포함시키지 않았다. 그리고 동위원소 Ir-192를 이용하여 질 근접조사(vaginal mould)를 시행하였으며 5 Gy씩 주 2회, 총 10 Gy를 추가 조사하였다. 방사선치료 종료 4주 후 항암화학요법을 시작하여 Cisplatin 25 mg/m²과 Dacarbazine 220 mg/m²을 3일간 4주 간격으로 정주하였고, BCNU 150 mg/m²을 1일 동안 8주 간격으로 정주하여, 항암화학요법은 모두 6회 시행하였다.

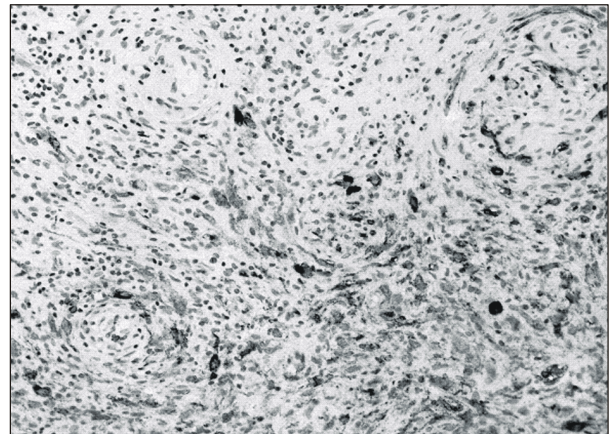


Fig. 2. The immunohistochemistry for HMB45 shows strong immunoreactivity of tumor cells (x200).

환자는, 항암화학요법 종료 14개월 후에 질 중간 부위 측벽에 종괴가 재발하여 광범위 절제술을 시행한 후 Interferon-α 1200만 IU를 주 3회, 3주간 근육주사하였다. 9개월 후 다시 자궁경부에 재발하여 근막외 자궁적출술 및 양측 난관난소적출술을 시행하였다. 자궁 적출술 후 8개월 뒤에 시행한 흉부 전산화 단층촬영에서 폐와 간에 전이가 보여 항암화학요법을 다시 시행하였다. Cisplatin 20 mg/m², Velblastin 1.5 mg/m², Proleukin 9 MU/m²을 4일 동안, Dacarbazine 800 mg/m²을 1일 동안 정주하고, Interferon-α 5 MU/m²을 5일 동안 피하주사하여, 4주 간격 모두 3회 시행하였다.

환자는 현재 질 및 골반부의 병소는 국소제어되었으나 간과 폐에 전이가 있는 상태로, 전절제 생검술 후 49개월간 생존 중이다.

고 찰

질에 발생하는 원발성 악성 흑색종은 매우 드문 여성 비뇨생식기 암의 일종으로, 1887년 Parona에 의하여 처음으로 기술된 이후 현재까지 전 세계적으로 250여 정도 보고되고 있다.^{4,5)} 질의 원발성 악성 흑색종은 정상적으로 질에 존재하는 멜라닌세포에서 발생하는 것으로 추정되며, 이 멜라닌 세포는 태생학적으로 신경능 세포에서 진피로 이주하는 과정에서 이소성으로 질 점막에 잔류하여 나타난다고 한다.^{1,2)}

병리조직학적 진단을 위하여 세포질 내의 멜라닌 색소 침착과 측면 경계활성(lateral junctional activity)의 소견이 매우 중요하다. 그러나 10% 정도의 환자에서는 멜라닌 색소의 침착이 없는 경우가 있으며, 또한 중앙 표면에 궤양을 동반한 경우가 있으므로 가끔 다른 상피암으로 오진할

수 있고, 드물게는 양성 모반(benign nevus)과도 감별이 필요하다.^{6,7)} 이러한 경우 S100, HMB45, Vimentine과 같은 면역조직화학염색 검사를 통하여 확진할 수 있다.^{3,8)}

질 부위에서 발생한 악성 흑색종은 피부에 발생한 악성 흑색종보다 예후가 더욱 나쁜데, 이에 대하여 정확한 이유는 확실하지 않으나 다음의 몇 가지로 설명하고 있다. 첫째, 질의 악성 흑색종은 초기에 쉽게 발견되지 않기 때문에 대개의 경우 진단시 이미 종양의 크기가 상당히 크며 둘째, 조직학적으로 Breslow에 의한 조직침습 정도가 2.25 mm 이상으로 진행된 경우가 대부분이고 셋째, 1/3 이상의 환자에서 다발성 병소를 보이며 넷째, 질 점막에 발달한 풍부한 임파조직 때문 등으로 설명하고 있다.^{2,7,9,10)}

임상적으로 생존에 영향을 미치는 인자들로써는 병기, 병소의 크기, 침습의 깊이, 병소의 두께, 해부학적 위치, 치료방법 등이 보고되고 있다.^{3,6,8,11,12)} 그러나 질의 원발성 악성 흑색종은 매우 드문 질환이기 때문에 증례 수가 제한된 후향적 조사이며, 치료방법의 기술 및 환자의 선정 방법이 명확하지 않고, 또한 외음부 흑색종과 함께 보고한 경우가 많아 연구마다 서로 다른 예후 인자들을 보고하고 있다. Reid 등⁹⁾은, 문헌상 보고된 115명의 환자를 이용한 메타분석(meta-analysis) 결과, 병소의 크기만이 통계학적으로 유의하게 생존과 관련성이 있었고 침습 깊이는 단지 무병 생존율과 관련성이 있었다고 보고하였다. Buchanan 등¹³⁾도 종괴의 크기가 3 cm 미만인 경우 평균 생존율이 41개월이었으나 3 cm 이상인 경우는 12개월로 종괴의 크기에 따라 생존에 유의한 차이를 보였다고 하였다.

질의 악성 흑색종의 효과적인 치료법에 대하여는 아직도 논란이 많으나, 주로 많이 시행되고 있는 치료방법은 수술과 방사선치료이다. 보조적 치료법으로는 항암화학치료법, 면역치료법 등이 있으며 이들 치료법을 병합하여 치료하는 경우가 대부분이다. 치료방법에 따른 생존율이나 무병 생존율에 통계학적으로 유의한 차이는 없으나, 일차적인 치료법으로 방사선치료보다는 수술을 시행한 환자에서 평균 생존 기간이 길었으며 장기생존 환자도 많은 경향을 보였다고 한다.^{2,7,9,14)}

전통적으로 수술만이 유일한 잠재적 근치 방법으로 생각하였으며, 단순 국소 절제술에서 광범위 근치적 수술까지 다양한 시도를 하였다. 국소 절제술을 시행한 초기의 보고들에서 거의 모든 환자에서 국소 재발을 경험하였으며, 또한 이들 환자들은 대개 전신장기에 원격전이가 나타났다고 하였다. 따라서 Van Nostran 등¹⁴⁾, Geisler 등¹⁵⁾, Liu 등¹⁶⁾은 국소재발을 억제하면 궁극적으로 원격전이도 줄일 수 있다고 생각하여, 보다 광범위한 국소 근치적 수술로써

질 절제술, 골반 내용제거술 및 서혜부 임파절제술 등을 권장하였다. 그러나 많은 경우에서 국소 절제술과 비교해 볼 때 국소 재발률의 감소 및 생존율 향상에 실패하였다고 보고됨에 따라, 너무 광범위한 근치적 수술보다는 국소 완전절제술을 시행하고 국소 재발률을 줄이기 위하여 추가적으로 방사선치료를 하는 것을 권장하고 있다.^{2,6,9)}

악성 흑색종은 방사선치료에 대하여 저항성이 있는 종양으로 간주하여 근치적 목적으로 방사선치료를 시행한 경우가 많지 않은데, Casas 등은 근치적 목적의 방사선치료를 통상분할조사법으로 시행한 후 5년 생존한 증례를 보고하였다.¹⁷⁾ 그러나 1970년대부터 피부에 발생한 악성 흑색종에 1.8~2 Gy의 통상 분할조사보다 4 Gy 이상의 소분할조사법을 시행하여 부분 혹은 완전 관해를 얻었다는 보고 후¹⁸⁾, 이와 같은 소분할 외부조사를 질의 악성 흑색종에 적용한 사례가 보고되었다. MacNaught 등¹⁹⁾은 2명의 환자를 대상으로 일회 6 Gy, 주 1회씩 6주간 전체 6회를 시행하여, 1명의 환자에서 13개월간의 완전 관해를 보였다고 하였으며, Harrison 등²⁰⁾은 근치적 목적으로 소분할 방사선치료를 시행한 2명 모두에서 국소 제어된 상태로 1명은 8개월 후 전신 전이로 사망하였고 나머지 1명은 7년 8개월간 무병 생존하고 있으며, 국소절제술 후 재발한 환자 1명에게 소분할 방사선치료를 시행한 결과 국소 제어된 상태로 4년 8개월간 생존 후 전신전이로 사망하였다고 보고하였다. 또한 소분할조사법에 따른 심각한 방사선 후유증도 흔하지 않다고 보고하였다. 최근에 발표된 대개의 보고서에서는 4 Gy 이상의 소분할조사법을 권장하고 있으며, 또한 치료 결과도 우수하다고 한다.^{1,4,6,9,11)} 그러나, Petru 등³⁾의 보고에 의하면, 9명이 일차적 혹은 보조적으로 방사선치료를 받았는데 소분할조사법이 아닌 하루 2 Gy씩 통상 분할조사법으로 5주 동안 50 Gy를 조사한 후 Ra-226을 이용하여 질 근접조사를 추가한 결과, 9명 중 3명이 5년 이상 생존하였으며 3명 모두가 병소의 크기가 직경 3 cm 이하였다고 한다. 저자들의 경우도 하루 1.8 혹은 2.5 Gy씩 통상분할조사와 질 근접조사를 시행하였으며 두 환자 모두 종괴의 크기가 3 cm 이하였다. 1명은 최소한 49개월 이상의 생존이 가능하였으나, 종괴와 함께 다수의 암갈색의 점들을 동반하였던 나머지 1명은 방사선치료 11개월 후 폐 전이로 사망하였다.

병소가 너무 크거나 내과적 원인으로 수술이 불가능한 환자에서 일차적 치료법으로 방사선치료가 가능하며, 수술 후 국소 부위에 재발한 경우에도 근치적 혹은 완화적 목적으로 방사선치료를 행하고 있다. Bonner 등⁹⁾은 수술 후 골반 강 내에 재발한 17 cm 이상의 큰 종괴에 하루 4 Gy씩

11회 조사하여 종괴의 75%가 감소하였다고 보고하였으며, 이것을 근거로 하루 5 Gy씩 주 3회, 전체 30 Gy의 외부조사와 추가적인 질 근접조사 후 질 전절제술을 시행하면 국소 재발률 및 생존율의 향상이 있을 것으로 주장하였다.

결론적으로 질의 원발성 악성 흑색종은 예후가 매우 좋지 않아서 수술 후 국소 재발 혹은 전신 전이가 많으나, 일차적인 치료법으로써 방사선치료보다는 수술을 시행한 환자에서 평균 생존 기간이 길고 장기생존 환자도 많은 경향을 보이므로 수술이 가능한 환자에서는 너무 광범위한 근치적 수술보다는 국소 완전절제술을 시행하고, 국소 재발률을 줄이기 위하여 분할선량 4 Gy 이상의 술 후 소분할조사법을 시행하는 것이 가장 효과적인 치료법으로 권장되고 있으며,^{1,4,6,9,11)} 병소의 크기가 3 cm 이하인 경우 소분할조사법을 이용한 방사선치료 단독으로도 유사한 성적을 얻을 수 있다고 한다.^{3,8,11,12)} 그러나 이제까지의 결과들은 소수의 환자들을 대상으로 한 후향적 보고이므로, 보다 효율적인 치료법 개발을 위하여 다기관이 참여하는 공동 연구계획이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Irvin WP, Bliss SA, Rice LW, Tylor PT, Anderson WA. Malignant melanoma of the vagina and locoregional control: radical surgery revisited. *Gynecol Oncol* 1998;71:476-480
2. Miner TJ, Delgado R, Zeisler J, et al. Primary vaginal melanoma: A critical analysis of therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:34-39
3. Petru E, Nagele F, Czerwenka K, et al. Primary malignant melanoma of the vagina: long-term remission following radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1998;70:23-26
4. Beg MH, Muchmore JH, Carter RD, Krementz ET. Vaginal melanoma and the role of regional chemotherapy. *J Surg Oncol* 1993;53:133-135
5. Jang JY, Kim DK, Lee EH, Kim JS. Primary malignant melanoma of the vagina. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2003; 21:245-249
6. Reid GC, Schmidt RW, Roberts JA, Hopkins MP, Barrett RJ, Morley GW. Primary melanoma of the vagina: a clinicopathologic analysis. *Obstet Gynecol* 1989;74:190-199
7. Chung AF, Casey MJ, Flannery JT, Woodruff JM, Lewis JL. Malignant melanoma of the vagina-report of 19 cases. *Obstet Gynecol* 1980;55:720-727
8. Moros ML, Ferrer FP, Mitchell MJ, Romeo JA, Lacruz RL. Primary malignant melanoma of the vagina. Poor response to radical surgery and adjuvant therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:248-250
9. Bonner JA, Perez-Tamayo C, Reid GC, Roberts JA, Morley GW. The management of vaginal melanoma. *Cancer* 1988;62: 2066-2072
10. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172:902-908
11. Moodley M, Daya M, Moodley J. Vaginal malignant melanoma: a case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:687-689
12. Cobellis L, Calabrese E, Stefanon B, Raspagliesi F. Malignant melanoma of the vagina. A report of 15 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:295-297
13. Buchanan DJ, Schlaerth J, Kurosaki T. Primary vaginal melanoma: thirteen-year disease-free survival after wide local excision and review of recent literature. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1177-1184
14. Van Nostrand KM, Lucci JA 3rd, Schell M, Berman ML, Manetta A, DiSaia PJ. Primary vaginal melanoma: improved survival with radical pelvic surgery. *Gynecol Oncol* 1994;55:234-237
15. Geisler JP, Look KY, Moore DA, Sutton GP. Pelvic exenteration for malignant melanomas of the vagina or urethra with over 3 mm of invasion. *Gynecol Oncol* 1995;59:338-341
16. Liu LY, Hou YJ, Li JZ. Primary malignant melanoma of the vagina: a report of seven cases. *Obstet Gynecol* 1987;70:569-572
17. Casas PF, Picena J, Garcia CG. Malignant melanoma of the vagina. *Surg Gynecol Obstet* 1952;94:159
18. Overgaard J. Radiation treatment of malignant melanoma. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1979;6:41-44
19. MacNaught R, Symonds RP, Hole D, Watson ER. Improved local control of primary vaginal tumors by combined external beam and interstitial radiotherapy. *Clin Radiol* 1986;37:29-32
20. Harrison LB, Fogel TD, Peschel RE. Primary vaginal cancer and vaginal melanoma: A review of therapy with external beam radiation and a simple intracavitary brachytherapy system. *Endocurietherapy Hyperthermia Oncology* 1987;3:67-72

Abstract

Malignant Melanoma of the Vagina: A Report of 2 Cases

Ok Bae Kim, M.D.*, Jin Hee Kim, M.D.*, Young Yeon Jung, M.D.*,
Chi Heum Cho, M.D.[†] and Tae Jin Choi, Ph.D.[‡]

Departments of *Radiation Oncology, [†] Gynecology, [‡] Bio-physics Medical Engineering, Dongsan Medical Center, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Primary malignant melanoma of the vagina is an extremely rare genital neoplasm occurring mainly in postmenopausal women. It has a worse prognosis than cutaneous melanomas, because of the high rate of loco-regional recurrences and rapid systemic dissemination. In the past, radical surgical extirpation as the primary management had been recommended to improve loco-regional control, and possibly overall survival. However, the prognosis was poor in spite of such a radical approach. Recently, more conservative treatment such as wide local excision combined with adjuvant high-dose fraction radiotherapy seems to have promising results. Primary radiation therapy could be served as an alternative to surgery for patients with lesion less than 3 cm in diameter. We report 2 cases of primary vaginal malignant melanoma treated with radiotherapy.

Key Words: Malignant melanoma, Vagina, Radiation therapy