

Merkel 세포암 1예

이화여자대학교 의과대학 피부과학교실
이민재 · 임연순 · 조소연 · 강형철 · 함정희

= Abstract =

A Case of Merkel Cell Carcinoma

Min Jae Lee · Yoen Soon Lim · So Yun Cho · Hyung Chul Kang · Jeong Hee Hahm

Department of Dermatology, College of Medicine, Ewha Womans University

Merkel cell carcinoma is a rare aggressive tumor of uncertain origin. The tumor occurs most commonly in the head and neck region of the elderly.

The patient was a 62-year-old female with a reddish nonulcerative movable hard nodule on her left temple area for 2 months. Histopathologically, the tumor cells with large vesicular nuclei and scanty cytoplasm were arranged in trabecular and cord-like pattern in the dermis. The majority of the tumor cells were positive for neuron specific enolase, chromogranin and neurofilament.

서 론

Merkel 세포암은 1972년 Toker¹⁾ 등에 의해 "Trabecular carcinoma of the skin"으로 처음 기술된 이래 현재까지 약 650예가 보고²⁾된 비교적 드문 종양으로 국내에서는 1988년 안³⁾ 등과 1991년 김⁴⁾ 등에 의해 2예가 보고된 바 있다.

임상적으로는 주로 노년층의 두경부에 홍색 또는 자색의 무통성 결절의 형태로 발생하며, 국소 재발과 임파선 전이 및 원격 전이되는 악성 종양으로 진단 및 치료가 어렵고 희귀한 질환이다. 최근 방사선 치료로 병변이 소실된 Merkel 세포암 1예를 경험하고 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자 : 이○○, 62세, 여자.

주 소 : 좌측 측두부의 무통성 결절.

현병력 : 2개월전 좌측 측두부에 무통성 구진이 발생하여 신속하게 크기가 증가함.

과거력 : 특기 사항 없음.

가족력 : 특기 사항 없음.

이학적소견 : 전신 상태 비교적 양호하였으며, 림프절도 축적되지 않았고, 피부소견외에 특기 사항 없었다.

피부소견 : 좌측 측두부에 2×1×1cm 크기의 무 궤양성, 가동성의 경성, 홍색 결절이 관찰되었다 (Fig. 1).

검사소견 : 일반 혈액 검사, 간기능 검사, 뇨검사, 흉부 X-선 촬영 및 심전도 등은 모두 정상범위였다.

병리조직학적소견 : 진피내에서 종양 세포들이 지주양 도는 군집양상을 나타내며 서로 문합하는 소견을 보이며, 표피와 종양세포 사이에는 접촉이 없었다 (Fig. 2). 각각의 세포들은 크고 둥근 낭상의 핵과 소량의 세포질을 가지면서 서로 근접되어 있었고 다수의 유사분열을 관찰할 수 있었다 (Fig.

3). 면역조직화학 염색상 neuron specific enolase (Fig. 4), chromogranin(Fig. 5), neurofilament(Fig. 6)에 양성 소견을 보였으며, leukocyte common an-



Fig. 1. 2×1×1cm-sized reddish nonulcerative movable hard nodule on the left temple area.

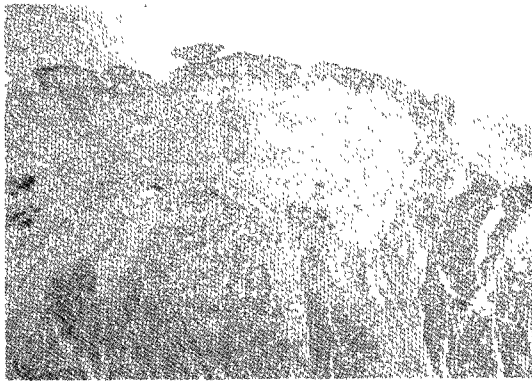


Fig. 2. The tumor cells are arranged in trabecular and cord-like pattern in the dermis sparing the epidermis(H & E, ×100).

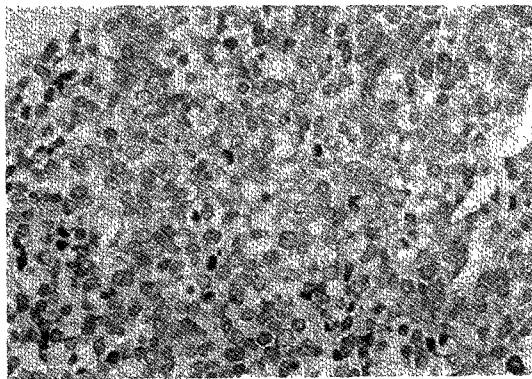


Fig. 3. The tumor cells have large vesicular nuclei with scanty ill-defined cytoplasm(H & E, ×400).

tigen과 S-100 protein은 음성 소견을 보였다.

치료 및 경과 : 수술을 위해 성형외과로 전과되었으나, 환자가 치료를 거부하고 퇴원하였다. 전화에 의한 추적관찰상 타병원에서 방사선치료 받은 후 현재 병변 소실된 상태라고 한다.

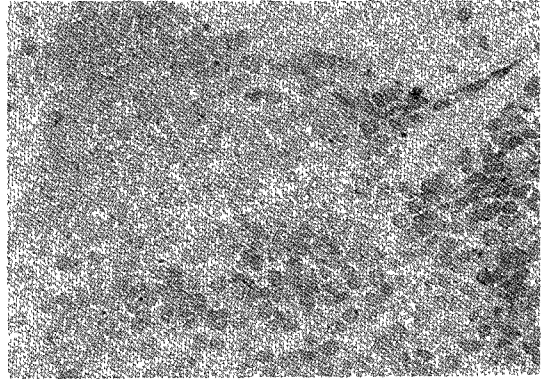


Fig. 4. Neuron-specific enolase, positive(×400).

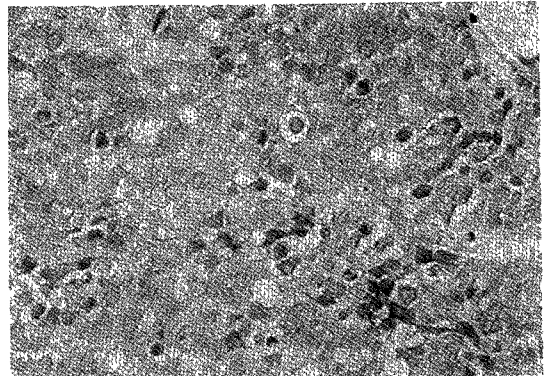


Fig. 5. Chromogranin, positive(×400).

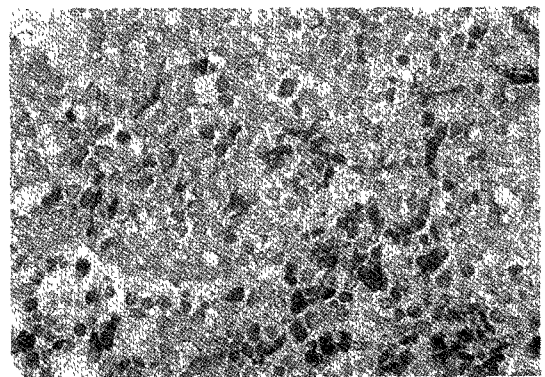


Fig. 6. Neurofilament, positive(×400).

고찰

1972년 Toker¹⁾ 등에 의해 “Trabecular carcinoma of the skin”으로 처음 기술되었을 당시에는 원시한관 세포 기원의 종양으로 생각되어졌으나, 1978년 Tang과 Toker⁵⁾ 등은 전자 현미경 소견상 신경 분비 과립을 발견하고 이것이 신경릉 기원의 세포에 의한 종양이며 가장 합당한 것이 Merkel 세포라고 보고한 이후 Merkel 세포 기원으로 생각되어 Merkel 세포암으로 불리워지고 있다. 그러나, 아직도 정확한 기원은 밝혀져 있지 않으며 primary cutaneous neuroendocrine carcinoma⁶⁾, primary small cell carcinoma of the skin⁷⁾, cutaneous APUDoma⁸⁾ 등의 여러 이름을 가지고 있다.

Merkel 세포는 정상적으로 표피내에 존재하며 진피내의 신경섬유와 함께 복합체를 이루어 촉각에 관여하는 것으로 알려져 있다. 면역 조직 화학 염색과 전자 현미경 소견에 따르면 Merkel 세포는 표피 세포와 신경 분비 세포의 특성을 모두 보여⁹⁾ 그 기원에 대해 논란이 많다. 즉, 신경릉 기원의 세포가 표피내로 이주하였다는 설¹⁰⁾과 신경분비계의 일부인 APUD(amine precursor uptake and decarboxylation system) 세포에서 기원하였다는 설⁸⁾ 등이 있으나 최근에는 신경분비세포와 표피세포로 모두 분화할 수 있는 원시 표피 모세포로부터 기원되었다는 설²⁾¹¹⁾¹²⁾이 지배적이다.

Merkel 세포암의 기원도 Merkel 세포의 기원이 확실하지 않은만큼 여러가지 학설이 있으나 Merkel 세포암이 기저세포암¹³⁾¹⁴⁾, 편평상피세포암⁶⁾¹⁵⁾ 등의 다른 표피세포암과 동반되어 나타나는 경우가 다수 보고된 바 있고, 한선양 분화¹⁶⁾를 나타낸 경우도 보고되어 있는 것 등으로 역시 원시 표피 모세포로부터 기원된 것으로 보인다¹¹⁾.

Merkel 세포암은 임상적으로 주로 60세 이상의 노년층에 발생하며 두경부등의 광선 노출부에 가장 호발하고 그의 사지에 흔히 발생하나 18세 여환의 족지¹⁷⁾, 23세 여환의 배부¹⁸⁾, 15세 외배엽 이형성증 환자의 상안검¹⁹⁾ 등 어린 나이에서 비호발부에 발생한 예도 보고된 바 있으며, 점막²⁰⁾에서 발생한 예도 보고되었다. 본 증례에서도 62세 노파에서 좌측 측두부에 발생하여 흔히 보고된 임상 양상과

일치된 소견을 보였다.

병변은 주로 홍색, 자색 또는 청색의 신속하게 커지는 무통성 결절로 나타나며 표면은 광택성이고 모세 혈관 확장이나 궤양이 있을 수도 있다. 국소 림프절 전이와 원격 전이가 흔하며 국소 재발이 흔하여 경과가 나쁜 종양이며 남자의 경우 경과가 더욱 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 그러나, 1986년 O'Rourke²¹⁾ 등에 의해 자연소실된 예가 처음 보고된 이후 수 예²²⁾에서 자연소실이 보고되어 Merkel 세포암도 각화극세포종, 기저세포암, 악성 흑색포암 등과 같이 자연소실이 가능한 종양으로 분류되게 되었다. 자연소실은 여성에게서 더욱 흔한 것으로 생각되나, 보고된 예가 소수이며 정확한 기전이나 임상 양상은 밝혀지지 않았다.

진단은 병리조직 소견에 의하며 면역 조직 화학 염색이나 전자 현미경 소견으로 확진한다. 병리조직학적 검사상 비교적 일정한 모양의 크고 둥근 낭상의 핵을 가진 세포질이 적은 소세포들이 진피내에 지주양 또는 군집 양상을 나타내며 서로 문합하고 있으며 다수의 유사 분열이 관찰된다. 종양 세포들과 표피 사이에는 Grenz zone이 관찰된다. Gould¹²⁾ 등은 본 종양을 조직학적인 면에서 세가지 형 즉, 지주형, 중간형 및 소세포형으로 분류하였는데 각 형에 따라 임상 양상과 예후에 약간씩 차이가 있다. 지주형은 Toker가 처음 보고 하였던 형으로 유사분열이 거의 관찰되지 않고 비교적 크고 분화된 세포들이 지주양상을 나타내는 형이며, 비교적 드물고 다른 형에 비해 경과가 좋다. 중간형은 가장 흔한 형으로 중간 크기의 세포들로 구성되어 유사분열이 흔히 관찰된다. 본 증례는 중간형에 속하는 것으로 생각된다. 소세포형은 과염색성 핵을 가진 작고 미분화된 세포들로 이루어진 형으로 중간형과 함께 예후가 좋지 않다. 면역조직 화학 염색상 표피 세포의 특성을 나타내는 low-molecular weight cytokeratin, epithelial membrane antigen과 신경분비세포의 특성을 나타내는 neuron specific enolase, chromogranin, neurofilament가 양성으로 나타나며, leukocyte common antigen이 음성인 것으로 악성 림프종과 감별할 수 있고 S-100 protein이 음성인 것으로 악성 흑색종과 감별할 수 있다⁹⁾. 전자 현미경 소견상 세포질 내의 신경 분비 과립과 핵 주위의 중간 세섬유들이 관찰된다⁵⁾. 본

중례에서는 전자 현미경은 시행하지 못하였으나 면역 조직 화학 염색상 neuron specific enolase, chromogranin, neurofilament가 양성이었다고 leucocyte common antigen과 s-100 protein이 음성이었다.

Merkel 세포암은 자연소실이 가능한 종양이기는 하지만 경과가 악성이며 자연소실은 아주 드문 현상이므로 자연소실을 기대하고 치료를 미루어서는 안된다. 국소 림프절 전이 없이 피부에만 국한되어 있는 경우에는 3cm 이상의 광범위 절제후 예방적 방사선 조사를 하는 것이 국소 재발을 방지하는데 도움이 되며²³⁾²⁴⁾, 림프절이 축적되지 않을 때에는 예방적 림프절 절제까지는 보통 필요치 않으나 종양의 크기가 2cm 이상이거나 고배율에서 유사분열이 10개 이상 관찰되거나 소세포형인 경우, 또한 환자가 젊고 남성인 경우와 종양이 두경부에 위치한 경우에는 예후가 좋지 않아 림프절 절제를 고려해 볼만하다²⁾²⁵⁾. 환자의 전신 상태가 불량하여 수술이 어렵거나, 고령인 경우, 또한 종양의 크기가 매우 커서 절제가 어려울때나 수술이 곤란한 위치에 종양이 위치한 경우에는 방사선 치료를 우선 생각해 볼 수 있다. 림프절 전이가 있는 경우는 치료적 림프절 절제를 시행하며 원격 전이가 있는 경우에는 화학 요법을 시행한다. 화학 요법은 아직 정립된 것은 없으나 doxorubicin/cyclophosphamide 병합, 요법, cisplatin/etoposide 병합 요법등 폐의 소세포암 치료에 이용되는 요법을 이용한 보고들²⁶⁾²⁷⁾이 있으며 재발한 Merkel 세포암을 interferon- α -2b를 이용하여 치료한 예²⁸⁾도 보고되었다.

결 론

62세 노파의 측두부에 발생하여, 방사선 치료로 병변이 소실된 비교적 희귀한 종양인 Merkel 세포암 1예를 경험하고 문헌 고찰하여 보고한다.

References

- 1) Toker C : *Trabecular carcinoma of the skin. Arch Derm* 1972 : 105 : 107-110
- 2) Ratner D, Nelson BR, Brown MD : *Merkel cell carcinoma. JAAD* 1993 : 29 : 143-156
- 3) 안성구 · 한승경 · 조무연 · 이승현 : *Merkel 세포암 1예. 대한피부과학회지* 1988 : 26 : 436-441

- 4) 김종순 · 원영호 · 국연근 · 전인기 · 김영표 : *국소 재발을 보인 Merkel 세포암 1예. 대한피부과학회지* 1991 : 29 : 855-860
- 5) Tang CK, Toker C : *Trabecular carcinoma of the skin. An Ultrastructural Study. Cancer* 1978 : 42 : 2311-2321
- 6) Heenan PJ, Cole JM, Spagnolo DV : *Primary cutaneous neuroendocrine carcinoma(Merkel cell tumor). American Journal of Dermatopathology* 1990 : 12(1) : 7-16
- 7) Taxy JB, Ettinger DS, Wharam MD : *Primary small cell carcinoma of the skin. Cancer* 1980 : 46 : 2308-2311
- 8) De Wolf-Peeters C, Marien K, Mebis J, Desmet V : *A cutaneous APUDoma or a Merkel cell tumor? Cancer* 1980 : 46 : 1810-1816
- 9) Johansson L, Tennvall J, Akerman M : *Immunohistochemical examination of 25 cases of Merkel cell carcinoma : A comparison with small cell carcinoma of the lung and esophagus and a review of the literature. APMIS* 1990 : 98 : 741-752
- 10) Hashimoto K : *The ultrastructure of the skin of human embryos. J Anat* 1972 : 111 : 99-120
- 11) Merot Y : *Is the neuroendocrine carcinoma of the skin a Merkel cell tumor? International Journal of Dermatology* 1990 : 29 : 102-104
- 12) Gould VE, Moll R, Moll I, et al : *Biology of disease : neuroendocrine(Merkel) cells of the skin : hyperplasia, dysplasia and neoplasms. Lab Invest* 1985 : 52 : 334-353
- 13) Wick MR, Goellner JR, Scheithauer BW, et al : *Primary neuroendocrine carcinoma of the skin(Merkel cell tumor) : a clinical, histological and ultrastructural study of thirteen cases. Am J Clin Pathol* 1983 : 79 : 6-13
- 14) Rocamora A, Badia N, Vives R, et al : *Epidermotropic primary neuroendocrine(Merkel cell) carcinoma of the skin with Pautrier-like microabscesses. J Am Acad Dermatol* 1987 : 16 : 1163-1168
- 15) Gomez LG, DiMaio SM, Silva EG, et al : *The association between neuroendocrine(Merkel cell) carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. Lab Invest* 1981 : 44 : 24
- 16) Urso C : *A tumor, a cell, a misunderstanding : Trabecular(Merkel cell) carcinoma of the skin. J Clin Pathol* 1991 : 44 : 781

- 17) Goldenhersh MA, Prus D, Ron N, Rosenmann E : *Merkel cell tumor masquerading as granulation tissue on a teenager's toe. American Journal of Dermatopathology* 1992 : 14(6) : 560-563
- 18) Chao TC, Park JM, Rhee H, Greager JA : *Merkel cell tumor of the back detected during pregnancy. Plastic and Reconstructive Surgery* 1990 : 86 : 347-351
- 19) Gherardi G, Marveggio C, Stiglich F : *Parotid metastasis of Merkel cell carcinoma in a young patient with ectodermal dysplasia. Acta Cytologica* 1990 : 34 : 831-835
- 20) Vigneswaran N, Muller S, Lense E, Stacey B, et al : *Merkel cell carcinoma of the labial mucosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992 : 74 : 193-200
- 21) O'Rourke MGE, Bell JR : *Merkel cell tumor with spontaneous regression. J Dermatol Surg Oncol* 1986 : 12 : 994-997
- 22) Kayashima K, Ono T, Johno M, Kojo Y, et al : *Spontaneous regression in Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma of the skin. Arch Dermatol* 1991 : 127 : 550-553
- 23) Marks ME, Kim RY, Salter MM : *Radiotherapy as an adjunct in the management of Merkel cell carcinoma. Cancer* 1990 : 65 : 60-64
- 24) Wilder RB, Harari PM, Graham AR, et al : *Merkel cell carcinoma. Improved locoregional control with postoperative radiation therapy. Cancer* 1991 : 68 : 1004-1008
- 25) Shaw JHF, Rumball E : *Merkel cell tumor : clinical behaviour and treatment. Br J Surg* 1991 : 78 : 138-142
- 26) Sharma D, Flora G, Grunberg SM : *Chemotherapy of metastatic Merkel cell carcinoma : Case report and review of the literature. Am J Clin Oncol* 1991 : 14(2) : 166-169
- 27) Redmond III J, Perry J, Sowray P, et al : *Chemotherapy of disseminated Merkel-cell carcinoma. Am J Clin Oncol* 1991 : 14(4) : 305-307
- 28) Durand JM, Weiller C, Richard MA, et al : *Treatment of Merkel cell tumor with interferon- α -2b. Br J Derm* 1991 : 124 : 509