

Mucosal Melanoma of the Sinonasal Tract: Retrospective Analysis of 38 Patients of a Single Institution

Hwan Seo Lee, Jong Sook Yi, and Bong-Jae Lee

Department of Otolaryngology, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

비부비동 악성흑색종: 38명 환자의 임상 양상 및 치료 결과

이환서 · 이종숙 · 이봉재

울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실

Received January 13, 2014

Revised March 1, 2014

Accepted March 14, 2014

Address for correspondence

Bong-Jae Lee, MD, PhD

Department of Otolaryngology,

Asan Medical Center,

College of Medicine,

University of Ulsan,

88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu,

Seoul 138-736, Korea

Tel +82-2-3010-3714

Fax +82-2-489-2773

E-mail bjlee@amc.seoul.kr

Background and Objectives Mucosal melanoma comprises 1.3% of all malignant melanomas and mainly occurs at the oropharynx and the sinonasal cavity in the head and neck area. Five year survival rate is about 10–46%. We aimed to investigate the clinical features and treatment outcomes of 38 patients with sinonasal malignant melanoma (SNMM).

Subjects and Method A retrospective review of medical records was carried out on 38 patients who were diagnosed as SNMM between August 1995 and December 2012. Clinical features were evaluated and tumors were staged according to the TNM staging system. The Kaplan-Meier method was used to assess survival in the cohort.

Results The 38 patients consisted of 18 males and 20 females, ranging in age from 36 to 91 years, with a median age of 59 years at diagnosis. Common symptoms were nasal obstruction and epistaxis, and mean symptom duration to diagnosis was 2.0 months. The main treatment modalities were surgery only (n=18) or surgery plus adjuvant radiotherapy (n=9). Distant metastases were detected in 15 patients (39.5%) at 8 months after initial therapy. Overall 5-year survival rate was 45.6%. There was no significant difference in survival rate between patients who underwent surgery only and those who had surgery with postoperative radiation ($p=0.359$).

Conclusion Sinonasal mucosal melanoma is a highly recurrent tumor (80% recurrence rate) with poor prognosis (5-year survival rate; 46%). As radiation treatment and/or chemotherapy are not so effective for the recurrent tumor, early detection and surgical resection are mandatory at present. New treatment modality should be developed to improve the survival rate.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57(6):384-9

Key Words Melanoma · Survival rate · Treatment modality.

서론

점막형 악성 흑색종은 신경능에서 기원한 멜라닌 세포의 악성화의 형태로 피부형 악성 흑색종과 비교하여 자외선과는 관계가 없으나 예후는 더 나쁜 것으로 알려져 있다.¹⁾ 점막형 악성 흑색종은 전체 악성 흑색종의 1.3%에 해당하며 20%는 두 경부에 발생하는데 비강에서 가장 흔히 발생하고 그 중에서도 비중격과 하비갑개가 호발부위이며, 두 번째로 흔한 부위는 구강이다.^{1,2)}

점막형 악성 흑색종은 대부분 40세 이후에 진단되며, 피부형 악성 흑색종에 비해 20년 정도 늦은 60, 70대에 흔하고, 여성에 비해 남성에서 발병률이 조금 더 높은 것으로 보고되어 있다.^{1,3-5)}

점막형 악성 흑색종의 치료에 대하여 아직 일치된 의견은 없으나 수술과 방사선 치료가 주로 시행되며, 수술적으로 완전 제거를 하였다고 판단되더라도 잦은 국소 재발과 원격전이로 인하여 예후는 지극히 불량하여 5년 생존율은 10~15%로 알려져 있다.^{6,7)} 앞서, 수술 단독 치료, 수술 후 방사선 치료,

방사선 단독 치료 등을 비교한 연구가 시행되었는데, 일반적으로 수술이 방사선 단독 치료보다 우월하며, 수술 후 방사선 치료에 대해서는 이견이 있어 확실하지 않다.⁸⁾ 비록, 생존율 향상에 기여하는 것은 증명되지 않았으나 수술 후 방사선 치료를 시행할 경우 국소 조절(local control)에 도움이 된다는 연구 결과가 있어 치료에 어느 정도 역할을 할 것으로 보고 있다.⁹⁻¹¹⁾

국외에서는 점막형 악성 흑색종에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으나 국내에서는 증례보고 위주로 발표될 뿐이다. 본 연구에서는 본원에서 경험한 38명의 비부비동 악성 흑색종 환자를 대상으로 임상 양상, 치료 방법 및 그에 따른 결과, 예후 등을 분석하고자 한다.

대상 및 방법

1995년 8월부터 2012년 12월까지 본원을 방문하여 조직학적으로 비부비동 악성 흑색종으로 진단받은 환자들을 후향적 의무기록분석을 통해 임상 양상과 치료 결과, 생존율을 조사하였다. 연구기간 동안 악성 흑색종으로 진단받은 환자는 38명이었으며, 이 중 본원에서 진단 및 치료까지 받았던 환자는 31명이었다. 나머지 7명의 정보는 임상 양상 분석에는 사용하였지만, 생존율 분석에서는 제외하였다. 환자들은 조직 검사를 통하여 점막형 악성 흑색종으로 확진되었으며 영상 의학적 검사로 부비동컴퓨터단층 검사(paranasal computed tomography), 혹은 자기공명영상 검사(paranasal magnetic resonance imaging)를 시행하였다. 원격전이 유무를 확인하기 위하여 골주사 검사(bone scan)와 양전자단층 촬영(¹⁸fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography)을 하였으며, American Joint Committee on Cancer(AJCC) 7th edition의 TNM staging을 통해 병기를 설정하였다. 수술을 받은 환자들은 절제 변연의 상태와 종양의 범위를 고려하여 종양내과 및 방사선 종양학과와 협진하여 추가 보조요법의 시행여부와 방법을 결정하였다. 생존율은 SPSS version 20(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 Kaplan-Meier 방법으로 시행하였고 통계적인 차이는 Mantel-Cox test로 검증하여 1년, 2년, 5년 생존율을 분석하였다.

결 과

환자들의 중간 나이는 59.5세(36~91세)였으며 남녀의 비율은 각각 18:20명으로 차이가 없었다. 첫 증상이 발생한 이후 환자가 내원하기까지 평균 2.0개월이 걸렸으며, 내원 당시 증상으로 비폐색이 가장 흔하였고(24명) 비출혈(20명), 비루(6명), 비통증(6명) 등을 호소하였다. 진단 당시에 내시경 소견상 발생

부위는 우측이 17명(45%), 좌측이 21명(55%)이었으며, 양측에 동시에 발생한 경우는 없었다(Table 1). 점막의 색소침착은 38명 중 37명(97%)에서 관찰되어 대부분의 환자가 melanotic type이었다. 병변의 형태에 따라 분류하였을 때 종괴형이 26명(68%)이었고 점막형이 2명(6%)이었으며, 혼합된 형태가 10명(26%)이었다. 비연속 병변(skipped lesion)은 13명(34%)에서 관찰되었고 이들은 종괴형(6명), 혼합형(6명), 점막형(1명)으로 발견되었다. 종양의 크기는 수술을 받은 29명(76%)의 경우 수술 후 병리 기록지에 따라 장경을 측정하였고, 수술을 시행하

Table 1. Characteristics of patients

Characteristics	Value
Sex, n (%)	
Male	18 (47.4)
Female	20 (52.6)
Median (range) age, year	59.5 (36~91)
Smoking, n (%)	
Never smoker	29 (76)
Current smoker	9 (24)
Initial presentation symptom, n	
Nasal obstruction	24
Epistaxis	20
Nasal discharge	6
Nasal pain	6
Nasal cavity mass	3
Diplopia	1
Recurrent otitis media	1

Table 2. Subsite of tumor involvement and characteristics of tumor

Subsite & characteristics of tumor	Value (%)
Subsite of involvement	
Sinus	
Maxillary sinus	18
Ethmoid sinus	9
Nasal cavity	
Septum	16
Choana	10
Inferior turbinate	22
Middle turbinate	7
Vestibule	2
Nasal floor	2
E-tube	1
Orbit	3
Lacrimal duct	2
Skull base	2
Dura	1
Pigmentation, skipped lesion of tumor	
Melanotic/amelanotic lesion	37 (97)/1 (3)
Skipped lesion	13 (34)

지 않은 환자들은 치료 전 시행한 CT 혹은 MR을 통해 측정하였다. 종양의 평균 직경은 2.6 cm였으며, 이들을 크기에 따라 분류하였을 때 1 cm 미만인 1명, 1~3 cm가 22명, 3 cm 이상이 15명으로 대부분이 1 cm 이상이었다. 종양의 침범부위는 하비갑개 침범이 22명(58%)으로 가장 흔하였으며, 상악동이 18명(47%), 비중격이 16명(42%), 후비공이 10명(26%) 등의 순서였다(Table 2).

이들의 병기를 AJCC 7th edition에 따라 분류하였을 때, 26명(68%)이 T3에 해당하였고, 9명(24%)이 T4a, 3명(8%)이 T4b에 해당하였다. 진단 당시 경부 림프절 전이는 T3의 3명(8%)에서 관찰되었고, 원격전이는 4명(10.5%)의 환자에서 관찰되었으며 폐 3명, 골 1명이었다(Table 3).

38명의 환자 중 본원에서 치료 받은 환자는 31명으로 이 중 29명(76%)이 초치료로 수술을 시행 받았다. 수술은 병변의 범위에 따라 전상악절제술(total maxillectomy) 10명, 측비절개를 통한 내상악절제술(medial maxillectomy via lateral rhinotomy) 9명, 비내 내시경절제술(endonasal endoscopic resection) 6명, Caldwell-Luc 수술 1명, midface degloving 접근법을 통한 부분 상악절제술 1명, 두개안면절제술(craniofacial resection) 1명, lateral alotomy를 통한 절제술이 1명에서 시행되었으며, 원격전이가 발견된 4명도 고식적 목적으로 원발 부위의 수술을 받았다. 수술을 거부하여 항암 치료를 받았던 환자는 2명(stage III 1명, IVa 1명)이었다. 수술 후 종양 내과 및 방사선 종양학과와 상의하여 9명에서 추가적인 방사선 치료가 시행되었고, 1명은 항암 치료를 받았으며, 나머지 1명은 술 후 항암방사선 치료를 동시에 받았다(Table 3).

치료 후 관찰기간 동안 25명(81%)에서 재발하였으며, 초치

료 종료 후 재발까지의 평균기간은 11.3개월(2~96개월)이었다. 국소 재발은 14명에서, 경부 림프절 전이는 5명에서 발생하였는데, 병변측 부인두 공간에 발생이 2예, 병변측 1, 2구역(level I, II)에 발생이 2예, 양측 1구역(level I)이 1예였다. 초치료 후 각각 22.9개월, 29.2개월로 비슷한 시기에 발견되는 것을 알 수 있었다. 원격전이가 15명(48%)에서 발생하였는데 폐(11명), 간(6명), 골(5명)의 순이었으며 원격전이 환자 중 11명(73%)에서 다발성 전이가 관찰되었고 원격전이까지의 평균기간은 8.5개월이었다.

14명의 국소 재발 환자에 대하여 6명은 재수술, 3명은 재수술 후 방사선 치료를, 1명은 방사선 치료를 하였다. 4명의 환자는 치료를 거부하였다. 림프절 전이가 발생한 환자 5명 중 2명은 경부 림프절 절제술을 시행 받았고 1명은 방사선 치료를 받았으며 2명의 환자는 치료를 거부하였다. 원격전이가 발생한 15명 중 6명(40%)이 항암 치료를 받았으며, 뇌전이가 있었던 1명이 감마나이프 치료를 받았고, 나머지는 치료를 거부하였다.

관찰기간 동안 21명이 질병으로 인하여 사망하였고, 첫 진단부터 사망까지의 평균기간은 73.6개월이었다. 질병으로 인해 사망한 환자의 생존을 분석 결과, 1년 생존율은 90.0%, 2년 생존율은 82.9%, 5년 생존율은 45.6%로 나타났다(Fig. 1). 무병 생존율의 경우에는 1년 무병 생존율 36%, 2년 8%, 5년 4%로, 6명을 제외하고는 대부분이 2년 내에 재발하였다(Fig. 2). 수술만 시행한 군과 수술 후 방사선 치료를 시행한 군의 5년 생존율을 비교해 보았을 때, 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았고($p=0.359$)(Fig. 3), 또한 절제 변연 침범 여부를 비교하였을 때도 유의한 차이는 관찰되지 않았다($p=0.724$)

Table 3. Tumor staging & treatment of modality

Initial stage and treatment modalities	Value (%)
Clinical TNM stage	
T3/T4a/T4b	26 (68)/9 (24)/3 (8)
N0/N1	35 (92)/3 (8)
M0/M1	34 (89)/4 (11)
Overall III/IVA/IVB/IVC	22 (58)/11 (29)/2 (5)/3 (8)
Primary treatment	31 (82)
Surgery	
Surgery only	18 (58)
Surgery plus adjuvant radiotherapy	9 (29)
Surgery plus adjuvant chemotherapy	1 (3.5)
Surgery plus adjuvant chemoradiotherapy	1 (3.5)
Non-surgery	
Chemotherapy only	2 (6)

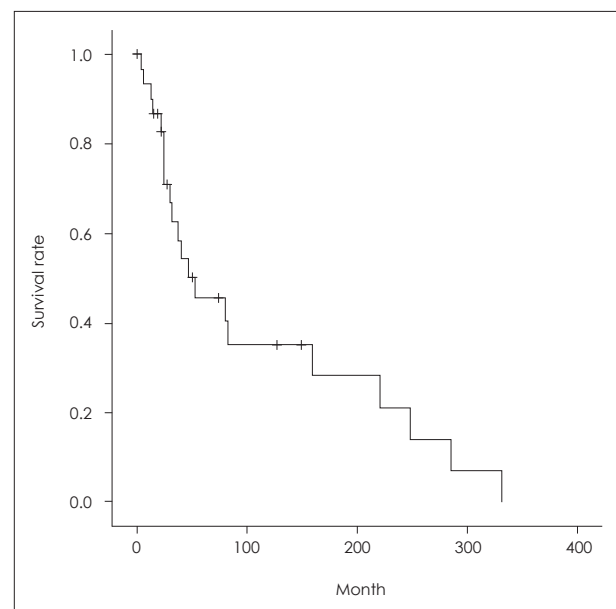


Fig. 1. Overall survival rate of study patients.

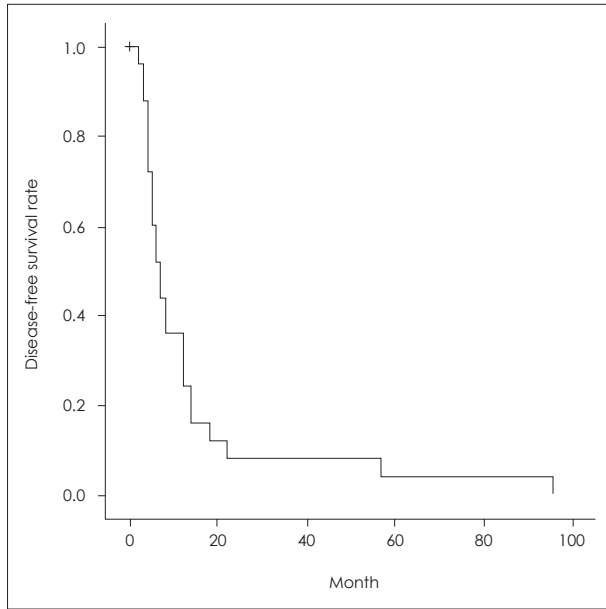


Fig. 2. Disease-free survival rate of study patients.

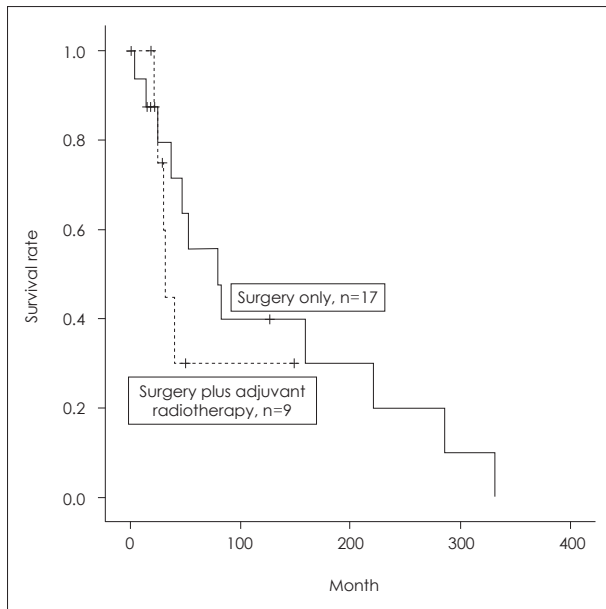


Fig. 3. Survival rate of surgery only group versus surgery plus adjuvant radiotherapy group. There was no significant difference between treatment modalities.

(Fig. 4). 초치료 후에 원격전이가 발생한 15명과 원격전이가 없는 경우를 비교하였을 때도 5년 생존율에서 통계적인 차이는 없었다($p=0.205$)(Fig. 5).

고 찰

비부비동에 발생하는 점막형 악성 흑색종은 2006년에 보고된 연구에 따르면 70%가 비강에서 발생하며, 30%가 부비

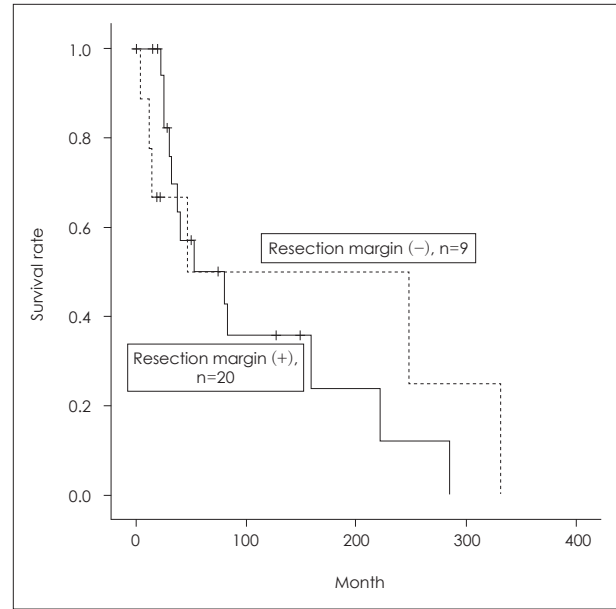


Fig. 4. Survival rate according to status of resection margin. There was no significant difference between resection margin involvements. (-): negative, (+): positive.

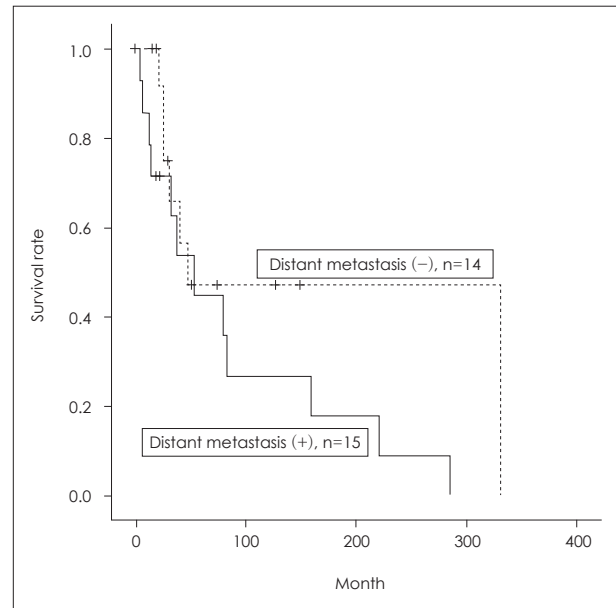


Fig. 5. Survival rate according to distant metastasis after initial treatment. There was no significant difference between two groups. (-): negative, (+): positive.

동에 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 본 연구에서도 26명(68%)이 비강에서 발생하였으며, 10명(26%)이 부비동에 발생하여 주로 비강이 주된 발생 부위임을 알 수 있다. 환자의 증상은 병변의 발생 위치에 따라 나타나게 되는데, 비폐색이 가장 흔한 증상이었으며 반수 이상의 환자가 비출혈을 호소한 것은 특징할 만하다. 비폐색이 대부분의 비강 질환에서 발생하는 비특이적인 증상인데 비하여 비출혈은 일반적으로 비부비동 종양

에서 흔한 증상이 아니기 때문이다.¹²⁾

병변의 발생부위 역시 비중격이 가장 흔하며, 중비갑개, 하비갑개 순으로 알려져 있으나,^{13,14)} 본 연구에서는 대개 병변이 진행된 상태로 내원하여 많은 환자에서 원발 부위만을 특정하기 어려웠다. 이에 침범부위를 기준으로 평가하였을 때, 하비갑개가 22명(58%)으로 가장 흔히 침범되는 것으로 나타났으며, 상악동, 비중격, 후비공의 순서였다. 일반적으로 점막형 악성 흑색종의 색소침착(pigmentation, melanotic type)과 관련하여 구강에서는 75%에서 색소침착이 있는 반면 비부비동에서는 50%에서 색소침착이 있다고 알려진 것에 비하여,²⁾ 본 연구에서는 37명(97%)의 환자에서 색소침착이 관찰되어 진단에 도움이 되었다. 대부분의 종양이 하나의 연결된 종괴로 나타나는데 비하여 점막형 악성 흑색종은 일부에서 비연속 병변으로 두 개 이상의 병변이 있는 것이 특징이다. 본 연구에서도 13명(34%)의 환자에서 비연속 병변이 발견되어 영상의학적 검사와 내시경검사시 비연속 병변에 주의 깊은 관찰이 요구된다.

악성 흑색종은 평균적으로 60대에 진단되는 것으로 알려져 있으며 본 연구에서 진단시 연령의 중간값은 59.5세였다.^{1,3-5)} 이는 타연구에 비하여 조금 이른 것으로 진단이 빨라진 것은 위에서 언급한 비폐색과 비출혈의 증상과 거의 모든 환자에서(97%) 색소침착이 관찰되었기 때문이라 볼 수 있다. 따라서, 40대 이후의 성인이 비폐색과 함께 점차 증가하는 비출혈을 호소할 때 주의 깊게 비강을 관찰하여야 할 것이다.

환자의 예후에 있어 림프절 전이나 종양의 침범 깊이는 관련이 없는 것으로 알려져 있으며, 대부분의 환자가 점막에 국한된 병변이라도 재발이 흔하기 때문에 병변의 범위에 따른 예후에 차이가 없는 것으로 알려져 있다.^{1,2,15)} 본 연구에서도 대부분의 환자가 T3에 해당하였으나 약 20명(64%)의 환자에서 초치료 후 1년 이내에 재발하였다. 재발에 있어 악성 흑색종은 원격전이가 림프절 전이보다 흔한 것으로 알려져 있는데,¹⁶⁾ 이는 본 연구에서도 동일하게 관찰되었다. 특히 원격전이가 초치료 후 처음 1년 이내에 대부분 발견된다는 결과를 통해 초치료 후 전신에 대한 철저한 검사가 내시경을 통한 국소 부위의 평가만큼 중요함을 알 수 있다. 따라서 원격 재발 여부를 감시하기 위해 국내의 점막형 악성 흑색종에 대한 통일된 검진의 프로토콜이 필요함을 알 수 있다. 다만 본 연구에서는 원격전이를 하더라도 생존율의 차이가 없는 것으로 나타났다. 비록 5년 생존율에서는 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았으나 장기적인 생존율을 확인했을 때 전신전이가 있는 환자에서 생존율이 감소함을 알 수 있었다.

본 연구의 5년 생존율은 45.6%로 높은 결과를 보였다. 이는 5년 생존율이 46%로 보고한 연구와 비교해 볼 만하다.⁵⁾ 이 연구에서는 비연속 병변을 고려하여 주된 치료로 광범위 수술

을 선택하였고 재발하였을 경우에도 합병증이 남더라도 수술에 우위를 두었다. 이는 본 연구에서 치료받은 환자들의 치료 방침과도 일치하는 것으로 절제가능성이 있다고 판단될 경우 환자가 거부하지 않을 경우 수술적 치료를 선택하여 14명의 국소 재발 환자 중에 9명이 수술을 받았다. 비록 통계적인 근거는 증명되지 않았지만, 과감한 수술적 치료를 선택한 것이 환자에 생존에 영향을 끼쳤을 것으로 본다.

점막형 악성 흑색종의 주된 치료는 수술이며 보조 치료로 방사선 치료나 항암 치료를 할 수 있다고 알려져 있다.^{1,2,16)} 본 연구에서도 수술 후 보조 치료여부 결정은 종양내과와 방사선 종양학과에 자문 후 환자의 상태에 따라 결정되었는데, 수술 단독 치료를 받은 군과 수술 후 방사선 치료를 받은 군의 생존율을 비교한 결과 통계적으로 차이는 없었다. 그러나 이러한 결과가 수술과 방사선 치료의 결과를 직접 비교한 것은 아니므로 방사선 치료의 유용성에 대해서 결론을 내리기 어렵다. 실제 점막형 악성 흑색종의 치료에 있어 방사선 치료의 효용성에 대하여 논란이 있으며, 수술 후 절제 변연에 침범이 있을 경우에 도움이 될 수 있다는 연구 결과가 보고된 바 있다.²⁾ 본 연구에서 절제 변연의 침범여부에 따른 생존율 분석 결과 통계적으로 유의한 차이가 없었는데, 이는 질병의 특성과 무관하지 않은 결과이며 육안적, 현미경적으로 완전 절제를 하더라도 원격전이 및 국소 재발을 안심할 수 없다는 것을 시사한다.

초치료에 있어 아직까지 수술과 항암 치료를 비교한 연구는 없는 실정이며, 수술 후에 보조 치료로 항암 치료나 면역 치료를 시행한 연구는 있으나 아직까지 효과에 논란이 있으며 정립되지 않았다. 특히 수술 후 보조 치료로 면역 치료가 시도되고 있으며, 악성 흑색종에 대한 생물학적인 이해가 증대된다면 환자에 생존이 향상될 것이다.^{4,17)}

REFERENCES

- Schmalbach CE, Johnson TM, Bradford CR. The management of head and neck melanoma. *Curr Probl Surg* 2006;43(11):781-835.
- Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall NP. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol* 2005;28(6):626-30.
- Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5):828-34.
- Gavriel H, McArthur G, Sizeland A, Henderson M. Review: mucosal melanoma of the head and neck. *Melanoma Res* 2011;21(4):257-66.
- Bridger AG, Smee D, Baldwin MA, Kwok B, Bridger GP. Experience with mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses. *ANZ J Surg* 2005;75(4):192-7.
- Lengyel E, Gilde K, Remenár E, Esik O. Malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Pathol Oncol Res* 2003;9(1):7-12.
- Tiwari D, Plater M, Partridge R, Weston-Simons J. Primary malignant melanoma of the nose: a rare cause of epistaxis in the elderly. *Age Ageing* 2005;34(6):653-4.
- Gal TJ, Silver N, Huang B. Demographics and treatment trends in sinonasal mucosal melanoma. *Laryngoscope* 2011;121(9):2026-33.
- Bhattacharyya N. Cancer of the nasal cavity: survival and factors

- influencing prognosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(9):1079-83.
- 10) Brandwein MS, Rothstein A, Lawson W, Bodian C, Urken ML. Sinonasal melanoma. A clinicopathologic study of 25 cases and literature meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(3):290-6.
- 11) Dauer EH, Lewis JE, Rohlinger AL, Weaver AL, Olsen KD. Sinonasal melanoma: a clinicopathologic review of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138(3):347-52.
- 12) Yousem DM, Li C, Montone KT, Montgomery L, Loevner LA, Rao V, et al. Primary malignant melanoma of the sinonasal cavity: MR imaging evaluation. *Radiographics* 1996;16(5):1101-10.
- 13) Bradley PJ. Primary malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14(2):100-4.
- 14) Nandapalan V, Roland NJ, Helliwell TR, Williams EM, Hamilton JW, Jones AS. Mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23(2):107-16.
- 15) Lentsch EJ, Myers JN. Melanoma of the head and neck: current concepts in diagnosis and management. *Laryngoscope* 2001;111(7):1209-22.
- 16) Medina JE, Ferlito A, Pellitteri PK, Shaha AR, Khafif A, Devaney KO, et al. Current management of mucosal melanoma of the head and neck. *J Surg Oncol* 2003;83(2):116-22.
- 17) Halama N, Zoernig I, Jaeger D. Advanced malignant melanoma: immunologic and multimodal therapeutic strategies. *J Oncol* 2010;2010:689893.