

상안검에 국한되어 발생한 Merkel 세포 종양 1예

이우석 · 김상원 · 노주현

성모안과병원

목적: 전이 소견 없이 상안검에만 국한된 Merkel 세포 종양을 수술적 절제술과 예방적 방사선 요법만으로 좋은 치료 결과를 보인 1예를 면역조직화학적 염색 소견과 함께 보고하고자 한다.

증례요약: 76세 여자환자가 2개월 전부터 발생한 좌측 상안검의 0.6×0.9 cm 크기의 급속히 커지는 자홍색의 무통성 종괴를 주소로 내원하였다. 수술적 절제를 시행하였으며 면역조직화학적 검사에서 synaptophysin에 양성 소견을 보였고 LAC (leukocyte common antigen), cytokeratin에는 음성 소견을 보여 Merkel 세포 종양으로 진단되었다. 절제 경계면이 침범되어 추가적인 절제 수술을 시행하였으며 국소적 재발 및 전이 소견은 관찰되지 않았다. 국소적 방사선 요법이 시행되었고 수술 후 10개월 경과관찰 동안 재발 소견이 관찰되지 않았다.

〈대한안과학회지 2012;53(6):856-860〉

Merkel 세포 종양은 진피표피접합부(dermo-epidermal junction)에 위치한 Merkel 세포의 악성 변화로 생기는 신경 내분비종양이다. 1972년 Toker¹에 의해 처음으로 Merkel 세포 종양이 기술되었으며 발생률은 미국기준으로 10만 명당 0.45명으로 매우 드물게 발생한다.² 일광에 노출되는 부위인 얼굴과 목에 주로 발생을 하며 무통성의 보라색 빛깔로 빠르게 자라는 양상을 띤다. 수술적 제거 후 국소재발(27-60%), 주위 림프절전이(45-90%), 원격전이(18-52%) 발생으로 예후가 좋지 않으므로 조기 진단 및 적절한 치료가 필요하다.³

종양이 국한되어 있을 때 방사선 치료를 포함한 수술적 절제가 도움이 되며 특히 조기 진단 및 치료가 예후를 향상시키는 데 도움이 된다. 저자들은 상안검에만 국한된 Merkel 세포 종양을 수술적 절제술과 예방적 방사선 요법만으로 좋은 치료 결과를 보인 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례보고

76세 여자가 2개월 전에 발생한 좌측 상안검의 종양을

■ 접수 일: 2011년 6월 8일 ■ 심사통과일: 2011년 9월 23일
 ■ 게재허가일: 2012년 4월 18일

■ 책임저자: 노 주 현

부산광역시 해운대구 해운대로 409-1

성모안과병원

Tel: 051-743-0775, Fax: 051-743-0776

E-mail: rhoahn@yahoo.co.kr

* 본 논문의 요지는 2011년 대한안과학회 제105회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.

주소로 본원에 내원하였다. 내원 당시 종괴는 좌측 상안검 종양에 0.6×0.9 cm 크기로 비교적 경계가 분명하였으며 상안검 검판에 고정되어 있었다. 자홍색을 띄고 다소 단단하고 융기된 무통성의 종괴로 주위 모세혈관이 확장되고 침모의 소실이 있었으나 종괴를 덮고 있는 피부는 괴사, 출혈 등의 소견은 관찰되지 않았으며 매끈하였다. 그 외 다른 안과검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았으며 흉부 방사선 검사, 혈액검사에서도 특이 소견은 보이지 않았다. 초진 후 수술적 절제까지 기간은 16일이었는데 수술 당일 측정한 종양의 크기는 0.9×1.3 cm으로 매우 빠르게 성장하였다 (Fig. 1).

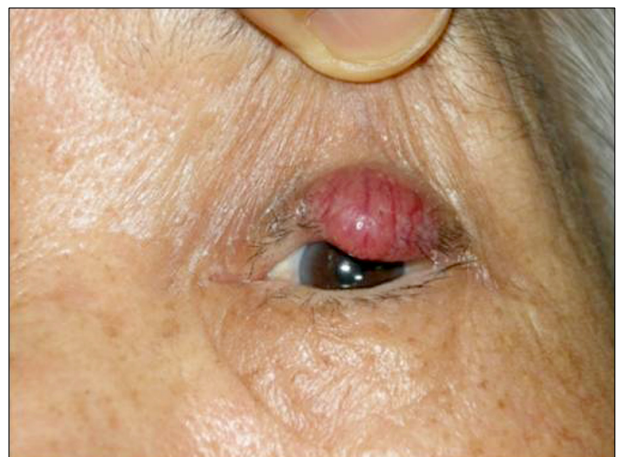


Figure 1. The lesion of the eyelid was nodular, nontender, and had relatively well-defined margins, measuring about 0.9 × 1.3 cm. It was fixed to tarsus and purplish-red in color. The overlying skin was intact with telangiectasia.

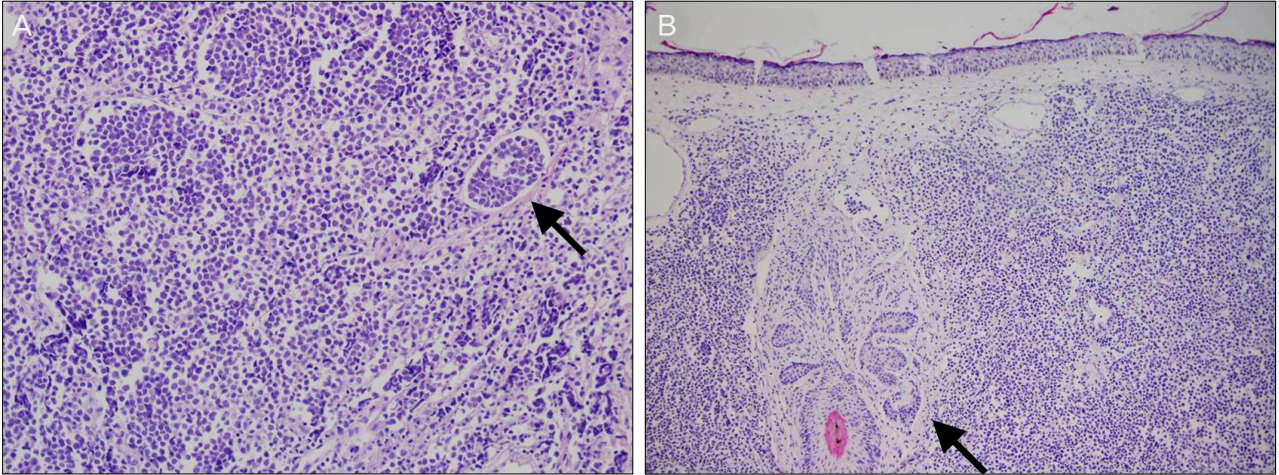


Figure 2. (A) The tumor cells show uniform size with a round to oval nucleus and scanty cytoplasm. Arrow indicates vascular invasion (H&E stain, $\times 200$). (B) The blue tumor cells infiltrate into the hair follicle. Arrow indicates hair follicle (H&E stain, $\times 100$).

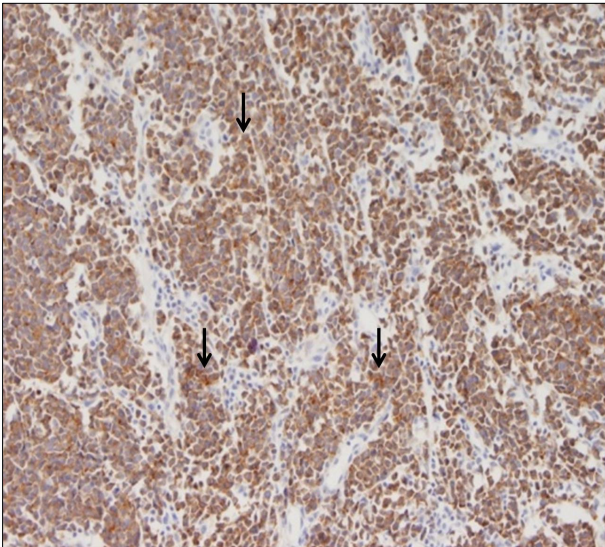


Figure 3. Immunohistochemistry for synaptophysin indicating neuroendodermal origin, show brown positive staining on the tumors ($\times 100$).

진단 및 치료 목적으로 악성 종양 의심하에 수술적 절제 및 절제생검을 시행하였다. 좌측 상안검의 종양 제거 후 가쪽눈구석절개술 및 눈구석인대절단술을 시행하여 직접봉합법으로 안검재건술을 시행하였다. 광학현미경 소견에서 종양조직은 유사분열이 많고 과염색질의 작고 균일한 세포로 이루어져 있었다. 세포질이 적고 둥근 핵을 가진 세포들이 특징적으로 관찰되었다(Fig. 2A, B). 면역조직화학염색에서 신경내분비종의 특징을 나타내는 synaptophysin에 양성(Fig. 3), 림프종에서 중요한 진단 표식자인 leukocyte common antigen (LCA)에 음성(Fig. 4), 악성흑색종에서 진단 표식자인 S-100에 음성, CD20 및 cytokeratin에(Fig. 5) 음성 소견을 보여 Merkel 세포 종양으로 진단되었다.

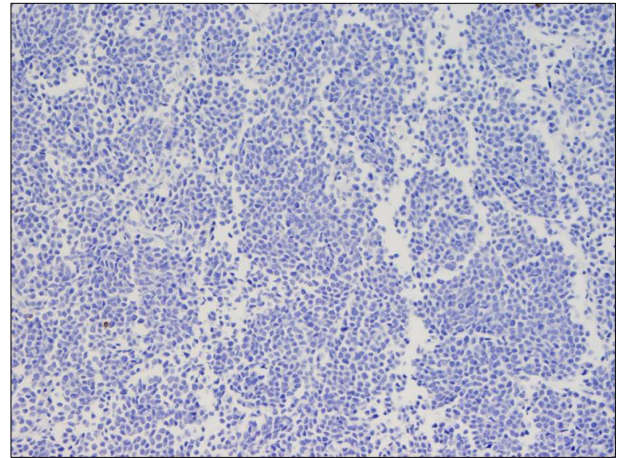


Figure 4. Immunohistochemistry for leukocyte common antigen shows negative ($\times 100$).

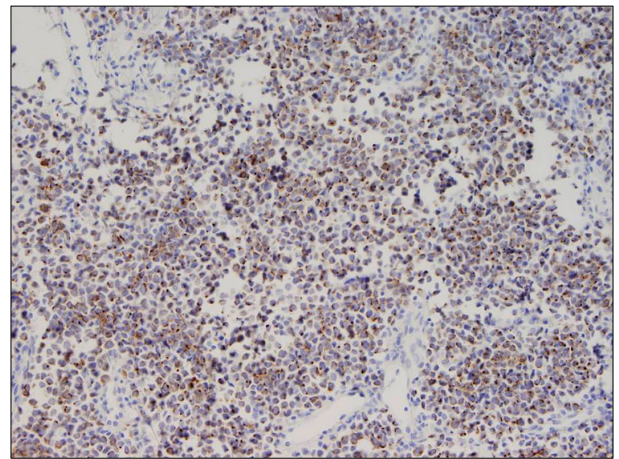


Figure 5. Tumor cells are negative for cytokeratin ($\times 100$).

절제 경계면이 침범되어 추가적인 절제 수술을 시행하였으며 Merkel 세포 암종의 전이를 배제하기 위해 PET CT



Figure 6. Eight-month postoperative view. Functionally and cosmetically satisfactory results were obtained without any recurrence.

검사를 시행하였다. 국소 림프절전이 및 간, 폐를 포함한 원격전이 소견은 관찰되지 않았다. 술 후 2주 후부터 5주 동안 5040 cGy단위로 주 5회 좌측 상안검에 방사선 치료를 시행 받았다. 술 후 10개월인 현재까지 재발이나 전이 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 6).

고 찰

원발성 Merkel 세포 종양은 피하지방에서 발생했다는 보고도 있으나⁴ 거의 대부분의 경우 진피의 신경내분비세포에서 기원하며 무통성의 2 cm 미만의 붉은색 또는 자주색의 빗갈을 띄는 융기된 종양이다. 표면은 드물게 껴사되는 경우도 있으나,⁵ 종양을 덮고 있는 피부는 온전하여 대개 매끈하며 모세혈관의 확장이 특징적으로 나타난다.⁶ 종양은 빠른 성장 패턴을 보여 종양의 출현과 조직검사는 3개월 이내에 이루어진다. 비록 Merkel 세포 종양이 매우 침습적이지만 만성림프구성백혈병 환자에서 자연퇴행(spontaneous regression)된 1예⁷를 포함한 몇몇 보고가 있으며 대략 1.7%에서 자연퇴행의 경과를 보일 수 있다.⁸

임상적으로 안검의 Merkel 세포 종양은 양성 또는 덜 침습적인 악성종양과 유사하며 흔히 초기에 산립종, 낭종, 각질가시세포종, 안검에 발생한 기저세포암 등으로 오진되어 진단 및 치료가 늦어질 수 있다.⁹⁻¹⁵

Merkel 세포 종양의 흔한 임상적 특징인 무통성 종양(asymptomatic/lack of tenderness), 빠른 성장 패턴(expanding rapidly, 3 months 이하), 면역저하환자(immunosuppression) 및 고령(older than age 50)에서 호발, 자외선 노출 부위에 발생(location on a UV-exposed site) 등의 5가지 증상을 종합하여 “AEIOU”라고 명명하였

으며 85% 이상의 환자에서 세 가지 이상을 만족한다.¹⁶

Merkel 세포 종양의 위험인자로 일광 또는 자외선 B(UVB) 노출 등이 알려졌다. 임상적으로 얼굴이나 목과 같은 햇빛 노출 부위에 흔히 발생하며 두정부(50%), 상·하지(40%), 몸통 및 둔부(10%) 순으로 호발한다.¹⁷ 전체 발생 부위 중 안검은 약 10%로 가장 호발하는 부위 중 하나이며, 대부분 상안검에서 발생한다.¹⁸⁻²⁰ 본 증례에서도 상안검에만 국한되어 Merkel 세포 종양이 발생하였다.

다양한 연구결과, 결절성(nodular) 성장 패턴을 보이거나 종양의 침윤 깊이가 얇은 경우, 림프절 및 혈관 침윤이 없는 경우에 생존율이 향상되었다.²¹ 정립된 위험요인으로는 50세 이상, 유립계 선조를 가진 경우, 자외선 노출, 면역억제 상태, Merkel cell polyomavirus (MCPyV) 감염이 있다. 최근 연구에서 Merkel 세포 종양과 MCPyV 감염과의 연관성이 있음이 밝혀졌다.²² Merkel 세포 종양이 있는 환자군에서 p63의 발현은 좋지 못한 예후와 연관되어, 임상적 진행양상을 나타내는 새로운 독립적인 인자로 간주된다.²³

광학현미경 소견에서 세포질이 적고 큰 핵과 과립형 염색질을 가진 세포가 많이 관찰된다. 대개의 경우 표피층은 침범되지 않으며, 혈관과 림프관으로의 침범이 흔하여 국소 림프절 침범 및 원격전이로 간, 폐, 뼈, 뇌로 전이가 잘 일어난다.²⁴ 하지만 광학현미경으로는 다른 종양과 감별이 힘들므로 정확한 진단을 위해서는 면역조직화학적 분석이 필수적이다. Merkel 세포 종양의 기원에 따라 상피성 진단 표식자(epithelial markers)와 신경내분비성 진단 표식자(neuroendocrine markers)로 구분할 수 있다. 저분자 cytokeratin 특히, cytokeratin 20 (CK-20)은 상피성 진단 표식자의 특징을 가지며 Merkel 세포 종양에 매우 예민하게 반응을 하지만, 소세포폐암에서도 양성 소견을 보일 수 있다. Merkel 세포 종양은 갑상선, 폐, 뇌의 상피세포에서 나타나는 thyroid transcription factor 1 (TTF-1)에 음성으로 나타나는 반면 소세포폐암에서는 양성으로 나타난다. 이들 진단 표식자들은 Merkel 세포 종양의 감별진단에 동시에 사용된다.²⁵ 또한 Fli-1, CD99가 Merkel 세포 종양에서 양성으로 나타나며 이는 다른 소원형세포종양(small round cell tumor)과 감별진단에 이용할 수 있다.²⁶ 신경내분비성 진단 표식자로 neuron-specific enolase (NSE), CD56, chromogranin A (CrA), synaptophysin 등이 있다. 전자현미경에서 특징적으로 세포질 내 신경분비 과립(intracytoplasmic neurosecretory granules)을 관찰할 수 있다.¹⁶ 저자들의 증례에서는 면역조직화학검사에서 synaptophysin에 양성, cytokeratin, CD20에 음성 소견을 보여 Merkel 세포 종양으로 확진하였다.

Merkel 세포 종양은 매우 침습적인 피부 악성종양으로

진단 3년 이내 약 33%의 사망률을 보이며 이는 악성 흑색종이 15%의 사망률을 보이는 것보다 높은 수치이다.²⁷ 하지만 안검에 발생한 경우 타 부위에 발생한 경우보다 일찍 발견되고 안검에 국한될 가능성이 많아 예후가 상대적으로 좋다.^{15,28} Merkel 세포 암종의 발생률은 매년 증가하고 있으며, 이는 노령인구의 증가, 생존기간 연장으로 인한 누적 일광노출 시간의 증가, 면역억제환자의 증가 등이 원인으로 추정되고 있다.²⁹

Merkel 세포 종양의 병기(stage of disease)는 가장 중요한 예후인자이다.³⁰ 병기는 1기(원발종양<2 cm), 2기(원발종양>2 cm), 3기(주위 림프절전이), 4기(원격전이)로 나눌 수 있으며, 3년 생존율은 1기에서 약 90%로 높으나 4기에서는 20%로 낮다.³⁰ 원격전이된 4기의 경우 평균 생존기간은 10개월로 보고되고 있다.³¹

Hitchcock et al³²은 여자가 남자보다 예후가 좋다고 보고하였으며, 특히 2년 후의 생존율은 남자가 58%인 반면 여자는 80%로 높다고 하였다. 다른 예후인자로 종양의 크기, 피하지방침윤, 높은 유사분열 횟수, 과도한 림프침윤 등이 보고되었다.³³

Merkel 세포 종양의 치료 방침에 대해서는 아직 정립되어 있지 않지만 수술적 절제술이 권장되고 있다. 치료로 광범위 절제 및 주위 림프절 절제생검과 국소 방사선치료를 시행할 수 있으며 술 전 시행하는 신보조적 항암치료(neoadjuvant chemotherapy)는 추천되지 않는다.

Merkel 세포 종양은 방사선치료를 반응을 잘하며 Gillenwater et al³⁴은 수술적 절제술과 방사선 치료를 병행하는 것이 수술적 치료만 시행하는 것보다 재발을 감소시킨다고 보고하였다. 국내 보고에서 또한 Jang et al³⁵은 우측 상안검, 이하선 및 경부에 발생한 1예를 수술적 절제와 방사선 치료를 시행하였으며 장기간 경과관찰 동안 재발이나 전이된 소견은 관찰되지 않았다고 보고하였다. 저자들의 증례에서는 상안검에만 국한된 Merkel 세포 종양으로 수술적 절제와 방사선 치료로 재발 및 전이 소견이 없었다.

Merkel 세포 종양이 원격전이된 경우 여러가지 화학요법이 시행되고 있다. Cisplatin, doxorubicin, vincristine의 복합요법과 etoposide, platinum 복합요법 등이 사용되고 있으며 약 60% 정도에서 처음 치료에 반응을 보인다.³⁶ 이러한 사실에도 불구하고 전이가 된 경우 평균 생존기간은 10개월이며 거의 치료가 불가능하다.

Merkel 세포 종양이 원격전이가 된 경우는 거의 치료가 불가능하므로 조기 진단 및 치료가 예후를 향상시키는데 도움이 되므로 노년 환자에서 태양 노출 부위에 크기가 증가하는 새로운 종양이 있다면 임상적으로 양성 소견을 보더라도 조직검사를 시행하는 것이 좋을 것으로 생각한다.

참고문헌

- 1) Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol 1972;105:107-10.
- 2) Barrett RV, Meyer DR. Eyelid and periocular cutaneous merkel cell carcinoma (aka. Neuroendocrine or trabecular carcinoma). Int Ophthalmol Clin 2009;49:63-75.
- 3) Ikawa F, Kiya K, Uozumi T, et al. Brain metastasis of Merkel cell carcinoma. Case report and review of the literature. Neurosurg Rev 1999;22:54-7.
- 4) Huang GS, Chang WC, Lee HS, et al. Merkel cell carcinoma arising from the subcutaneous fat of the arm with intact skin. Dermatol Surg 2005;31:717-9.
- 5) Raaf JH, Urmacher C, Knapper WK, et al. Trabecular (Merkel cell) carcinoma of the skin. Treatment of primary, recurrent, and metastatic disease. Cancer 1986;57:178-82.
- 6) Mamalis N, Medlock RD, Holds JB, et al. Merkel cell tumor of the eyelid: a review and report of an unusual case. Ophthalmic Surg 1989;20:410-4.
- 7) Turk T, Orlic ZC, Smoljan I, et al. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma in a patient with chronic lymphocytic leukemia: a case report. J Med Case Reports 2009;3:7270.
- 8) Junquera L, Torre A, Vicente JC, et al. Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005;114:376-80.
- 9) Nicoletti AG, Matayoshi S, Santo RM, Ferreira VR. Eyelid Merkel cell carcinoma: report of three cases. Ophthalmol Plast Reconstr Surg 2004;20:117-21.
- 10) Tanahashi J, Kashima K, Daa T, et al. Merkel cell carcinoma co-existent with sebaceous carcinoma of the eyelid. J Cutan Pathol 2009;36:983-6.
- 11) Soltau JB, Smith ME, Custer PL. Merkel cell carcinoma of the eyelid. Am J Ophthalmol 1996;121:331-2.
- 12) Colombo F, Holbach LM, Junemann AG, et al. Merkel cell carcinoma: clinicopathologic correlation, management, and follow-up in five patients. Ophthalmol Plast Reconstr Surg 2000;16:453-8.
- 13) Rawlings NG, Brownstein S, Jordan DR. Merkel cell carcinoma masquerading as a chalazion. Can J Ophthalmol 2007;42:469-70.
- 14) Thakur S, Chalioulas K, Hayes M, While A. Bilateral primary Merkel cell carcinoma of the upper lid misdiagnosed as Basal cell carcinoma. Orbit 2008;27:139-41.
- 15) Peters GB 3rd, Meyer DR, Shields JA, et al. Management and prognosis of Merkel cell carcinoma of the eyelid. Ophthalmology 2001;108:1575-9.
- 16) Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. J Am Acad Dermatol 2008;58:375-81.
- 17) Liao PB. Merkel cell carcinoma. Dermatol Ther 2008;21:447-51.
- 18) Nicoletti AG, Matayoshi S, Santo RM, Ferreira VR. Eyelid Merkel cell carcinoma: report of three cases. Ophthalmol Plast Reconstr Surg 2004;20:117-21.
- 19) Peters GB 3rd, Meyer DR, Shields JA, et al. Management and prognosis of Merkel cell carcinoma of the eyelid. Ophthalmology 2001;108:1575-9.
- 20) Kivela T, Tarkkanen A. The Merkel cell and associated neoplasms in the eyelids and periocular region. Surv Ophthalmol 1990;35:171-87.

- 21) Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer* 2008;113:2549-58.
- 22) Gandhi RK, Rosenberg AS, Somach SC. Merkel cell polyomavirus: an update. *J Cutan Pathol* 2009;36:1327-9.
- 23) Asioli S, Righi A, Volante M, et al. p63 expression as a new prognostic marker in Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2007;110:640-7.
- 24) Marks S, Radin DR, Chandrasoma P. Merkel cell carcinoma. *J Comput Tomogr* 1987;11:291-3.
- 25) Hanly AJ, Elgart GW, Jorda M, et al. Analysis of thyroid transcription factor-1 and cytokeratin 20 separates merkel cell carcinoma from small cell carcinoma of lung. *J Cutan Pathol* 2000;27:118-20.
- 26) Llombart B, Monteagudo C, López-Guerrero JA, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology* 2005;46:622-34.
- 27) Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23:2300-9.
- 28) Rubsamen PE, Tanenbaum M, Grove AS, et al. Merkel cell carcinoma of the eyelid and periocular tissues. *Am J Ophthalmol* 1992;113:674-80.
- 29) Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol* 2005;89:1-4.
- 30) Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23:2300-9.
- 31) Swann MH, Yoon J. Merkel cell carcinoma. *Semin Oncol* 2007;34:51-6.
- 32) Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG 3rd, et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis, and treatment. *Ann Surg* 1988;207:201-7.
- 33) Mott RT, Smoller BR, Morgan MB. Merkel cell carcinoma: a clinicopathologic study with prognostic implications. *J Cutan Pathol* 2004;31:217-23.
- 34) Gillenwater AM, Hessel AC, Morrison WH, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: effect of surgical excision and radiation on recurrence and survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:149-54.
- 35) Jang JW, Kim TH, Kim HY, Lee SY. Two cases of Merkel cell carcinoma of eyelid and neck. *J Korean Ophthalmol Soc* 2000;41:251-7.
- 36) Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007;110:1-12.

=ABSTRACT=

A Case of Localized Merkel Cell Carcinoma on the Upper Eyelid

Woo Seok Lee, MD, Sang Won Kim, MD, Joo Heon Roh, MD, PhD

Sungmo Eye Hospital, Busan, Korea

Purpose: To report a case of Merkel cell carcinoma on the left upper eyelid without metastasis and its immunohistochemical features. The carcinoma was successfully treated with excisional surgery and prophylactic radiation therapy.

Case summary: A 76-year-old woman presented to the hospital complaining of a 0.6 × 0.9-cm-sized painless and purplish-red colored mass that had grown rapidly on her left upper eyelid margin over the previous two months. An excisional biopsy was performed. On immunohistochemical examination of the lesion, the tumor cells expressed immunoreactivity for synaptophysin and were negative for LAC and cytokeratin, confirming the diagnosis of Merkel cell carcinoma. Additional surgery was performed because the surgical margins were positive. No other primary or metastatic lesions were found. The patient was treated with local prophylactic irradiation and remained disease-free at her 10-month follow-up visit. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53(6):856-860

Key Words: Eyelid mass, Immunohistochemical study, Merkel cell carcinoma, Neuroendocrine tumor, Synaptophysin

Address reprint requests to **Joo Heon Roh, MD, PhD**
Sungmo Eye Hospital
#409-1 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 612-823, Korea
Tel: 82-51-743-0775, Fax: 82-51-743-0776, E-mail: rhoahn@yahoo.co.kr