하악에서 동시에 발생한 골육종과 편평세포암종

김정헌¹⁾, 한다울²⁾, 김동욱^{1)*}

연세대학교 치과대학 구강악안면외과학교실¹⁾
구강병리학교실²⁾

〈Abstract〉

Synchronous Osteosarcoma and Squamous Cell Carcinoma at the Mandible

Junghun Kim¹⁾, Dawool Han²⁾, Dongwook Kim^{1)*}

¹⁾Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Yonsei University College of Dentistry, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul, 03722, Republic of Korea

²⁾Department of Oral Pathology, Yonsei University College of Dentistry, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul, 03722, Republic of Korea

Parosteal osteosarcoma, a subtype of juxtacortical osteosarcoma, has a better prognosis compared to central osteosarcoma with a relatively low risk for recurrence and metastasis. Rarely, it can arise synchronously with other malignant tumors. Synchronous malignancies are defined as the occurrence of a second primary malignancy within 6 months of the appearance of the first malignancy. Here in, we introduce a 64-year-old woman who visited the Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Yonsei University Dental Hospital with a 2 year history of a whitish verrucous lesion on the palate. She presented an exophytic mass on mandible during the following visits. Histopathologic evaluation revealed a synchronous parosteal osteosarcoma and squamous cell on right mandible and a precancerous verrucous leukoplakia on the palate.

Key words: Parosteal osteosarcoma, Mandible, Squamous cell carcinoma, Synchronous

I. INTRODUCTION

골육종은 다발성골수종을 제외한 뼈에서 생기는 악성종양 중에 가장 흔한 종양이다¹⁾. 그러나 이는 대부분 장골에서 발생하고 악골에서 나타나는 경우는 전체 골육종에서 약 6-10% 정도이다^{2, 3)}. 골육종은 크게 중앙형(central type), 표면형(surface type) 그리고 골외형(extracortical type)으로 분류된다. 이 중 표면형은 골막 및 피질골 주변에서 발생하며 골수 침범은 거의 없거나 하지 않는 것으로 알려져 있다. 주로 장골에서 발생하지만 아주 드물게 악골에서 생기는 것으로 보고된다. 표면

형의 아형으로 골주위 골육종(parosteal osteosarcoma), 골막 골육종(periosteal osteosarcoma) 및 고등급 표면 골육종(High-grade surface osteosarcoma)이 있다. 여러 연구에 의하면 골주위 골육종은 상대적으로 악성도가 낮은 종양으로 완전한 절제를 하게 된다면 재발률이 낮고 예후가 양호한 것으로 보고되어 있다⁴⁾.

두정부 영역에서의 이중 원발성(double primary) 악성종양의 발생은 여러 연구에서 보고되었다. 이런 형태의 종양 발생률은 추적 관찰 기간에 따라 상이 하지만 평균적으로 두정부암 환자의 15%에서 나타난다⁵⁾. 이중 원발성 악성종양은 synchronous 또는 metachronous 하게 나타날 수 있다. Synchronous double primary malignancies (SDPM)는 첫번째 인덱스 종양의 발생 후 두번째 원발성 종양이 6개월 이내에 나타나는 경우이고, metachronous double primary malignancies (MDPM)는

* Correspondence: Dongwook Kim, Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Yonsei University College of Dentistry, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul, 03722, Republic of Korea
Tel.: +82-2-2228-3138, Fax: +82-2-2227-7825
Email: DWKIMOMFS@yuhs.ac
ORCID: 0000-0001-6167-6475
Received: Oct. 10, 2020; Revised: Nov. 6, 2020; Accepted: Dec. 4, 2020

두번째 원발성 종양이 나타나기까지 7개월 이상의 시간 간격이 있을 때이다⁶⁾.

이번 증례 보고에서는 synchronous하게 발생한 하악골 체부의 골주위 골육종, 편평세포암종 및 우측성 백반증 증례의 진단과 치료 과정에 대해 다루고자 한다.

II. REPORT OF A CASE

1. 임상 소견

64세 여자 환자가 경구개의 백색 병소를 주소로 개인 치과 의원으로부터 연세대학교 치과대학병원 구강악안면외과로 의뢰되었다. 증상은 약 2년 전부터 시작되었다고 하며 통증은 없지만 불편감이 있었다고 한다. 구강 검사 결과, 우측 경구개에 발생한 백색 병소는 크기가 약 1cm이었다. 병소는 우측상 형태의 중앙 부위와 불규칙한 플라그 형태의 주변 부위로 구성되어 있었다. 궤양이나 출혈은 관찰되지 않았다 (Fig. 1A). 경구개 병소의 제거 후 주기적 검진을 하던 중, 경구개 병소를 발견한지 약 3개월 만에 우측 하악에 별개의 연조직 병소가 확인되었다. 하악 우측 구치부 협설측 치은부에 약 3.0 x 2.0 cm 크기로 단단하게 부풀어 오르는 병소가 구치부 임플란트들을 감싸는 형태로 관찰되었다 (Fig. 1B). 병소의 표면은 대

체로 궤양화 되어있었다. 환자는 하악 병소에 대해 별다른 통증이나 감각저하를 호소하지 않았으며 병소에 포함된 또는 인접한 임플란트 및 치아들의 동요도는 없었다. 임상 가진은 임플란트 주변부에서 발생한 화농성 육아종이었다. 다음과 같이 영상 검사를 진행하였다.

2. 영상 소견

초진 파노라마 영상은 별 다른 특이사항이 없었다 (Fig. 2A). 경구개의 백색 병소의 하방 골 침윤 여부를 평가하기 위해 상악 전산화 단층촬영을 추가로 시행하였으나 병소의 골 침윤 소견은 없었다 (Fig. 2B-C). 하악 우측 병소가 발생한 후에는 하악 컴퓨터 전산화 단층촬영을 추가 시행하였다. 협측 피질골에 미약한 골 파괴 소견이 의심되었으나 뚜렷하지 않았고 골막반응 및 골수 침윤 양상은 관찰되지 않았다 (Fig. 3A). 조영 자기공명영상 촬영을 시행하였고 우측 하악 병소 부위 인접 협설측에서 미약한 증강소견이 있었으나 이는 수술 후 반응성 변화에서 나타나는 소견과 명확히 감별이 어려웠고 비정상적인 골수 내 신호의 변화는 없었다 (Fig. 3B). 원격 전이 및 경부 림프절 전이 여부를 확인하기 위해 PET-CT을 촬영하였고 하악 우측 병소를 중심으로 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) uptake가 관찰되었으나 그 외 림프절이나 타장기에서의 비정상적인 FDG uptake는 관찰되지 않았다 (Fig. 3C).

Fig. 1. (A) Whitish hyperplastic lesion of palate on the day of first visit.
(B) Newly formed 3.0x2.0 cm sized exophytic mass with induration tendency on right mandible after 3 months.

Fig. 2. (A) Panoramic image on the day of first visit. No definite abnormality was found.
 (B) Computed tomography(CT) image of maxilla on the day of first visit. (Axial view) No evidence of pathologic change was found on bone.
 (C) Computed tomography(CT) image of maxilla on the day of first visit. (Coronal view)

3. 조직병리 소견

1) 경구개 백색 병소

주호소였던 경구개의 백색 병소에 대해 절개 생검이 먼저 시행되었다. 조직병리학적 평가 시 구개부 점막상피의 우체상 과증식이 관찰되었고 경도에서 중등도 사이의 상피 이형성이 동반되었다 (Fig. 4A). 상피의 결합조직 침윤 소견은 없었다. 그 결과, 병리적으로는 우체상 과증식, 임상적으로는 우체상 백반증으로 진단되었다.

2) 우측 하악 병소

3개월 후 발생한 하악 우측의 외성장성 연조직 병소는 화농성 육아종이라는 임상 가진 하에 연조직 부위에 한하여 보존적으로 절제하였고 조직 병리 검사를 보냈다. 하방 하악골은 생검에 포함되어 있지 않았다. 저배율 소견에서 병소 중앙부에는 바깥 방향을 향하며 분지하는 미숙한 직골 (woven bone) 가지들과 유골 성분이 관찰되었다 (Fig. 4B). 고배율에서는 직골 배열을 둘러싸는 골모세포들과 직골 가지들 사이에 위치한 방추형 세포들의 증식이 점액성 간질 상에 관찰되었다. 방추형 세포들은 경도의 세포 이형성을 지니고 있었다. 조직의 일부에서는 방추형 세포들이 이형성을 지닌 상태로 불규칙한 유

Fig. 3. Images taken 1week after excisional biopsy of lesion on right mandible.
 (A) Axial view of computed tomography(CT) showing minimal erosion on buccal cortex
 (B) Axial T1- weighted MRI image. There were no abnormal bone marrow signal changes in bone marrow
 (C) Axial PET-CT image showing focal 18F-FDG uptake on right mandible

Fig. 4. Histopathologic examination of the surgical specimen (A: palate, B-D: mandible-first conservative soft tissue excision, hematoxylin and eosin)

- (A) Verrucous proliferation, hyperkeratosis, acanthosis with mild to moderate epithelial dysplasia is seen and was diagnosed as verrucous hyperplasia (original magnification, x40)
- (B) Woven bone and osteoids branching in a parallel fashion forming an ulcerated mass. (original magnification x40)
- (C) On high power magnifications, atypical spindle cell proliferation creating irregular areas of osteoids were seen within the more well-organized woven bone mass (not included in the figure). Comprehensive consideration with radiologic results lead to the diagnosis of parosteal osteosarcoma (original magnification x200).
- (D) Adjacent to the ulcerated oral mucosa, focal areas of epithelial downward growth, resembling pseudoepitheliomatous hyperplasia, was seen in the overlying oral mucosa. Cellular atypia was minimal in the epithelium. (original magnification x40, x200).

골 (osteoid)을 형성하고 있었다 (Fig. 4C). 연골 분화 조직이나 심도 고등급 세포 이형성은 관찰되지 않았다. 골 병소는 저등급 골육종으로 진단되었고 영상 소견과 종합하였을 때 골주위 골육종으로 진단되었다. 한편, 대부분의 점막 표면은 궤양화되어 있었으나 일부 남아있는 점막에서 하방으로 증식하는 상피 소견이 관찰되었다 (Fig. 4D). 하방으로 증식하는 상피 세포

들은 전반적으로 연결된 형태로 분지하는 형상이었으며 세포 이형성은 없었다. 하방 골 종양에 대한 반응성 상피 증식인 거짓상피종증식으로 판단이 되었다.

골주위 골육종의 진단 후, 우측 하악 병소에 대하여 하악골 주변부 절제술(marginal mandibulectomy)을 시행하여 남은 병변을 제거하고 추가 조직병리 검사를 받았다. 병리 검사 결과,

Fig. 5. Histopathologic examination of the marginal mandibulectomy specimen (Hematoxylin and eosin)

- (A) Residual parosteal osteosarcoma with downward growth of the overlying mucosa was seen. On high power magnification, dysplastic islands of dysplastic keratinized squamous epithelium islands were seen infiltrating within the malignant osteoids and woven bone tissue (inset) (original magnification x12.5, inset x200)
- (B) Dysplastic squamous epithelial islands were found within the marrow tissue of the excised surface mandible, while osteosarcoma cells were not identified within the mandibular body specimen. (original magnification x100)
- (C) The mandibular oral mucosa of the excised specimen showed mild to moderate dysplasia, regardless of the presence of direct underlying osteosarcoma. (original magnification x100)

골육종은 피질골과 골수를 침범하지 않은 채로 하악골 표면에 국한되어 있었다. 앞서 절제한 우측 하악 병변에서 확인되었던 상피 증식이 재차 확인되었는데, 이번에는 점막 직하방부 이외에 골육종의 직골과 유골 사이 사이 및 정상 하악골 골수 공간 내에 침윤하는 상피 섬들이 관찰되었다 (Fig. 5A-B). 상피 섬들은 정도의 이형성과 중앙부 각질 형성을 보였다. 이외 절제된 검체의 점막 상피에 경도에서 중등도의 상피 이형성이 관찰되었다 (Fig. 5C). 환자의 경구개 상피 전암 병소 병력과 우측 하악 병소의 골내 침윤성 상피 조직 소견을 종합하여 우측 하악부의 상피 병변을 거짓상피종증식이 아닌 진성 상피 종양으로 판단하였다. 이에 하악 우측부의 편평세포암종을 추가 진단하였다.

4. 수술 과정

위 병소들 중 경구개 상피 병소는 완전 절제를 시행하였고 골육종 및 편평세포암종으로 진단 받은 우측 하악골의 수술 과정에 대한 구체적인 절차는 다음과 같았다. 주변부 절제술 병소를 광범위 절제하로 계획을 한 후 우선 #45 치아 발거 및 #46, 47 위치의 임플란트를 모두 제거하고 #45 원위부 치조골에서 하악골 하연1cm 상방까지 수직 골 절단한 후 술평 골절제를 후방으로 하악골 상행지 전연까지 연장하였다 (Fig. 6A-B). 재발의 가능성을 최소화 하기 위해 병소의 협측, 설측, 근심, 원심 및 기저부 경계로부터 1cm의 안전 한계를 설정하여 절제하였고 이 범위에는 영상 상에 정상 소견을 보이는 병

Fig. 6. (A) Gross photograph of operation site after excision of the mass, Wide excision of the mass was done from #45 medial to anterior border of ramus and 1cm upper from inferior border of mandible vertically
(B) Specimen involving explantation socket of #46, 47

변 하방의 하악골도 포함하였다. 절단면의 6개 영역에서 동결 절편생검을 시행하여 모두 종양세포 없음을 보고 받고 일차 봉합하여 수술을 마무리하였다. 이후 조직 병리 검사 결과에서 최종 수술 검체의 모든 절제 변연에 골육종과 편평세포암종을 포함한 모든 종류의 종양세포가 없음을 확인하였다.

III. DISCUSSION

이 증례 보고는 64세 여자 환자의 하악골에서 나타난 synchronous 골주위 골육종과 편평세포암종 및 경구개의 상피 전암병소의 진단 과정과 치료에 대한 보고이다. 구강 점막 내 1개 이상의 상피 전암 병변 또는 편평세포암종이 관찰될 경우 필드 종양화 (field cancerization)의 가능성이 있다. 필드종양화의 개념은 Slaughter 등에 의해 1953년 처음 사용하게 된 용어로서 처음에는 조직학적 접근으로 이를 설명하려 했으나 현재는 분자생물학적인 접근을 통해 그 과정의 유전적 기초를 이해하고 있다⁷⁾. 이런 환자들은 더 자세하고 빈번한 검사를 통해 적절한 조치를 취해주면 초기에 제거 또는 예방할 수 있으나 일부 환자에서는 빠른 진행으로 불량한 예후가 나타나기도 한다⁸⁾. 두경부의 synchronous malignancy, 특히 한 부위에서 골주위 골육종과 편평세포암종의 synchronous하게 발생할

가능성은 매우 낮으므로 우측 하악부에 편평세포암을 추가로 병리 진단하는데 신중함이 요구되었다. Fig. 5A에서 관찰된 골육종 내 상피세포 침윤 소견은 비교적 점막 직하방에서 확인된 것으로 골육종 병변의 상방 증식에 의해 종양 골가지 내 '간헐', 거짓상피종증식에서 유래된 상피 돌기 여부를 완전히 배제하기 어려웠다. 그러나 Fig. 5C에서 확인된, 골육종 병변의 직상방 점막 부위 이외 주변 구강 점막 상피의 뚜렷한 상피 이행성 소견은 독립적으로 발생한 구강 점막 병변의 가능성을 시사하였다. 이에 더해 골육종 병변이 없는 하악의 피질골 직하방의 골수 공간에 침윤하는 상피조직이 발견되어 편평세포암의 진단을 뒷받침하여 주었다. 하악골 점막의 상피 병변은 편평세포암으로 진행했다는 점 이외에는 경구개 점막에 확인되었던 상피 병변과 조직학적으로 일관된 소견이었다. 다른 질환으로 진단되지 않는 우측성 백반증은 전암 병변의 일종으로 여겨지며 70.3%의 환자에서 구강 점막의 편평세포암종으로 진행되는것으로 보고되었다⁹⁾. 다발성으로 나타나는 우측 상 형태의 백반증은 증식성 우측양 백반증 (proliferative verrucous leukoplakia, PVL)이라고 하며 생검 시 일부 병변 내 편평세포암으로의 진행이 관찰되기도 한다¹⁰⁾.

이 증례는 편평세포암으로 진행한 PVL과 골주위 골육종이 synchronous하게 발생한 매우 드문 사례이다. 보통의 골육종 치료에 있어서 수술적 절제가 가장 우선시되어 이루어지고 항

암방사선 요법을 병행하는 것이 장기 생존률에 있어 더 양호한 결과를 나타내는 것으로 보고된다¹¹⁻¹³⁾. 하지만 본 증례에서 같은 골주위 골육종의 경우 적절한 범위의 절제가 이루어졌다면 재발 및 전이가 드물기 때문에 추가 치료 조치 없이 양호한 예후를 기대해 볼 수 있다⁴⁾. 따라서 골주위 골육종 단독으로 있는 병소였다면 조직병리학적 검사 결과 절제연에서 모두 암세포가 발견되지 않았기 때문에 수술적 처치만으로 치료가 마무리 되었겠지만 이 증례는 synchronous하게 발생한 편평세포암을 비롯한 구강 상피 전암 병변 부위들이 관찰되고 필드 종양화의 가능성이 의심되는 환자였으므로 절제술로만 치료를 마무리 할 수 없었다. 편평세포암종의 골수 내 침윤도 항암화학방사선 요법의 근거가 되었다. 수술이 끝난 약 1달 후부터 동시 항암화학방사선 요법을 시행하였다. 방사선 치료는 총 42일간 총 6000cGy 방사선 조사가 이루어졌으며 항암 요법으로는 6주간 매주 Cisplatin을 투여 받았다.

편평세포암종은 적절한 경계를 설정한 광범위 절제만으로 비교적 양호한 예후를 기대할 수 있는 골주위 골육종과는 달리 병기에 따른 차이는 있기는 하지만 32.7% 환자에서 재발이 일어난다고 보고되었다¹⁴⁾. 따라서 주기적인 경과 관찰은 필수적이고 필요에 따라 레이저 치료나 추가적 절제 등을 시행하게 될 수도 있다¹⁵⁾.

본 증례의 환자는 수술 후 4개월째 편평세포암종의 재발 여부 확인을 위해 두경부 자기공명영상 및 전산화단층촬영을 시행하였으며 재발 소견은 관찰되지 않았다. 필드 종양화가 의심되는 환자이므로 병변이 재발 또는 구강내 다른 부위에 새로운 원발성 상피 병소가 나타날 가능성을 염두에 두고 짧은 간격으로 주기적인 추적 검사가 요구된다.

REFERENCES

- Lucas DR: Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 11,087 Cases. *Am J Clin Pathol* 1996;106:693.
- Caron AS, Hajdu SI, Strong EW: Osteogenic sarcoma of the facial and cranial bones: A review of forty-three cases. *Am J Surg* 1971;122:719-725.
- Garrington GE, Scofield HH, Comyn J, Hooker SP: Osteosarcoma of the jaws. Analysis of 56 cases. *Cancer* 1967;20:377-391.
- Wold LE, Unni KK, Beabout JW, Sim FH, Dahlin DC: Dedifferentiated parosteal osteosarcoma. *J Bone and Joint Surg American volume* 1984;66:53-59.
- Scholes AGM, Woolgar JA, Boyle MA, Brown JS, Vaughan ED, Hart CA: Synchronous Oral Carcinomas: Independent or Common Clonal Origin? *Cancer Res* 1998;58:2003-2006.
- Suzuki T, Takahashi H, Yao K, Inagi K, Nakayama M, Makoshi T: Multiple Primary Malignancies in the Head and Neck: A Clinical Review of 121 Patients. *Acta Otolaryngol* 2002;122:88-92.
- Braakhuis BJM, Tabor MP, René Leemans C, van der Waal I, Snow GB, Brakenhoff RH: Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: Molecular techniques provide new insights and definitions. *Head and Neck* 2002;24:198-206.
- Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna C, de Rosa G, Porter SR: Field cancerization in oral lichen planus. *Euro J Surg Onco(EJSO)* 2007;33:383-389.
- Batsakis JG, Suarez P, El-Naggar AK: Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol* 1999;35:354-359.
- Hansen LS, Olson JA, Silverman S: Proliferative verrucous leukoplakia: A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60:285-298.
- Guadagnolo BA, Zagars GK, Raymond AK, Benjamin RS, Sturgis EMJCIJotACS: Osteosarcoma of the jaw/craniofacial region: outcomes after multimodality treatment. *Cancer* 2009;115:3262-3270.
- Eilber FR, Rosen G: Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *Semin Oncol*, 1989.
- Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB: The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *New Eng J Med* 1986;314: 1600-1606.
- Wang B, Zhang S, Yue K, Wang X-D: The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer*.2013;32:614-618.
- Ishii J, Fujita K, Komori T: Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2003;39: 759-769.