

## 혀에 발생한 전이성 미분화다형태육종 증례 보고

김윤현<sup>1)</sup>, 홍진호<sup>1)</sup>, 정재환<sup>1)</sup>, 김현민<sup>1)</sup>, 한승용<sup>2)</sup>, 김현실<sup>2)</sup>, 김형준<sup>1)\*</sup>

<sup>1)</sup>연세대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

<sup>2)</sup>연세대학교 치과대학 구강병리학교실

〈Abstract〉

### Metastatic Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma on Tongue: Case Report

Yoon Hyeon Kim<sup>1)</sup>, Jin-Ho Hong<sup>1)</sup>, Jae Hwan Jung<sup>1)</sup>, Hyounmin Kim<sup>1)</sup>, Seung-Yong Han<sup>2)</sup>, Hyun Sil Kim<sup>2)</sup>,  
Hyung Jun Kim<sup>1)\*</sup>

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

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

Sarcoma is rare malignant tumors that develop from mesenchymal cells. Metastasis to the oral cavity is a rare occurrence. Undifferentiated Pleomorphic sarcoma(UPS), formerly known as Malignant fibrous histiocytoma(MFH), is rare spindle cell neoplasm that can have poorly prognosis with metastasis and local recurrence. This report describes a case of a 77-year-old man who was diagnosed with Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma of the chest wall and underwent adjuvant radiation therapy after surgical resection. Although there was success of wide excision, two years later, he presented with metastasis to the several organs including tongue. We retrospectively analyzed results of Next Generation Sequencing(NGS), and we figured out RB1 gene mutation. Until now targeted therapy of RB1 gene mutation is not established. Surgeon needs to consider metastatic tumors through identifying patients' chief complaints and past medical & dental history. We need to research through NGS, and take a step closer to find targeted therapy for tumors.

**Key words:** UPS, Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma, RB1, Tongue metastasis, Metastatic sarcoma

## I. INTRODUCTION

육종(sarcoma)은 간엽층에서 유래한 악성 신생물로, 그 기원은 근육, 섬유질, 혈관, 지방, 신경 조직뿐만 아니라 뼈와 연골을 포함할 수 있다. 육종은 크게 연조직 육종과 뼈 육종의 두가지로 분류할 수 있으며, 연조직 육종은 간엽층에서 유래되어 70개 이상의 조직학적 아형을 가진 희귀하고 이질적인 종양이다.<sup>1,2,3,4)</sup> 두경부 육종은 성인에서의 두경부 악성종

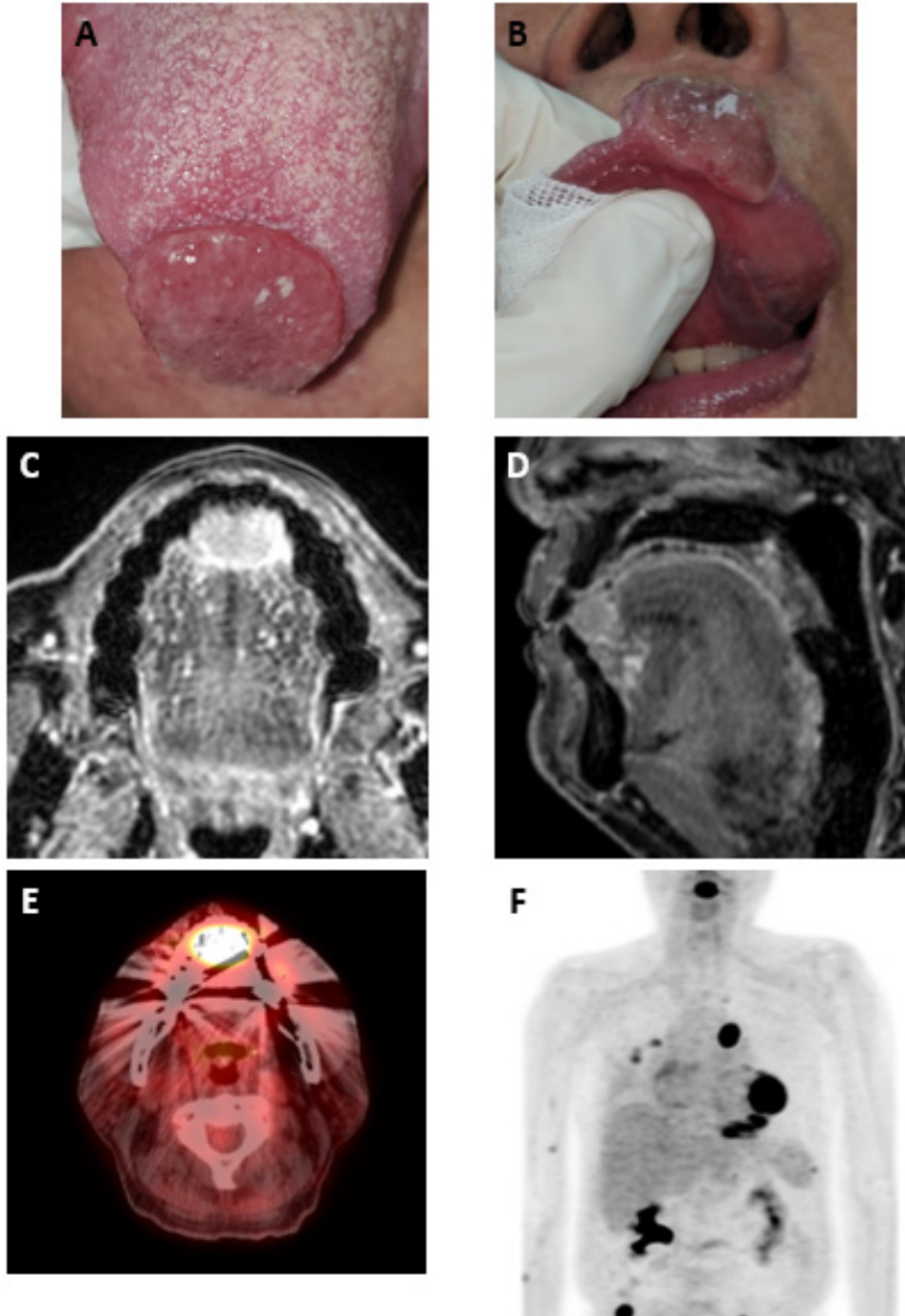
양에서 약 1%에 해당하며, 전체 육종의 약 5~15%정도로 보고될 정도로 매우 드물다. 또한 전이된 경우는 이 중 약 1%에 불과하다. 전이성 두경부암의 경우 대부분의 원발암은 폐, 유방, 신장에서 발생한다.<sup>5,6)</sup> 이번에 보고할 미분화다형태육종(undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS)의 경우, 이전에는 악성 섬유성 조직구종(malignant fibrous histiocytoma, MFH)으로 불렸으나 전자현미경의 등장 및 면역조직화학법의 발전에 따라 진단 기준이 변경되어 최근에 개정된 WHO 연조직 종양 분류에서 현재의 이름으로 바뀌었다.<sup>7)</sup> 해당 육종이 혀에 전이된 경우는 매우 드물며, 현재 보고된 바로도 그 수가 적어 본고에서는 흉벽에서 발생한 미분화다형

\* Correspondence: Hyung Jun Kim, Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Yonsei University, College of Dentistry, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea  
Tel: +82-2-2228-8750  
Email: kimoms@yuhs.ac  
ORCID: 0000-0001-8247-4004  
Received: Sept. 04, 2022; Revised: Oct. 12, 2022; Accepted: Oct. 14, 2022

태육종이 혀로 전이된 증례에 관해 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## II. CASE REPORT

77세 남환은 2021년 10월 15일, 1달 전부터 혀에 물집이 커지는 것 같다는 주소로 본원 구강악안면외과 내원했고, 입



**Fig. 1.** Clinical images of tongue mass(A, B), Magnetic resonance imaging (MRI) in axial view(C) and sagittal view(D) (Dixon method), Positron Emission Tomography(PET) in fusion axial view(E) and MIP(Maximum Intensity Projection) image(F).

상 검사 상 변연이 불명확하며 경결감이 존재하는 돌출형 종물이 관찰되었다. (Fig 1A, 1B) 환자는 2019년 7월 흉벽에 일차적으로 발생한 미분화다형태육종에 대하여 완전한 절제를 시행하였고, 술 후 보조방사선요법을 진행했으며, 약 1년 뒤 양측 폐 전이 진단되어 항암화학요법 진행 후 2020년 11월 전이된 종양의 완전한 절제를 시행한 병력이 존재하였다. 술 후 약 9개월 경과 후 심장 및 기관분지부 하방에 두번째 전이가 관찰되어 항암화학요법 진행 중이었으므로, 허의 종물에 대하여 전이성 육종 가진 하 진단정밀검사(자기공명영상검사 및 양전자방출단층촬영 영상검사)를 실시하였다.

검사 결과 관찰되는 기관 분지부 하방에 잔존하는 종물과 양측 폐로의 결절들이 폐 전이를 시사하였고, 양전자방출단층촬영 영상검사 등에서 좌측 척추주변근육들, 양측 둔부, 우측 장골, 좌측 내측 허벅지근육들과 허 끝에서 높아진 FDG 집적 소견이 관찰되어 전이로 진단하였다. (Fig 1C, 1D, 1E, 1F). 이에 허 끝 종물에 관하여 광범위 절제술 시행하였다.

조직검사 결과, 세포분열이 증가된 다형태 및 방추형 세포들이 다발 구조를 형성하고 있었으며, 다핵 세포가 관찰되었다(Fig. 2A). 이전 흉벽에 대한 중심부바늘생검(core needle biopsy) 검체에서도 유사한 병리조직학적 소견이 관찰되었다(Fig. 2B). 면역조직화학염색 결과, actin(Fig. 2C), desmin(Fig. 2D), CD34(Fig. 2E), S-100(Fig. 2F), MUC4(Fig. 2G), CK AE1/AE3(Fig. 2H)에서 모두 음성을 보였다.

이러한 병리 결과를 토대로, 다형태 및 방추형 세포를 특징으로 하는 연조직 악성 종양 가운데 평활근육종(leiomyosarcoma), 악성 고립성 섬유성 종양(malignant solitary fibrous tumor), 신경성 종양(neurogenic tumor), 저등도 섬유점액모양육종(low-grade fibromyxoid sarcoma), 윤활막육종(synovial sarcoma) 등이 배제되어 해당 병소는 미분화다형태육종으로 진단되었다.

환자는 완화 목적의 항암치료 진행 중 허를 제외한 심장 및 폐에 전이된 병소의 성장 관찰되어 호스피스 치료 진행 위해 전원하였다. 허 부위에서는 추적관찰기간 동안 재발 또는 종물의 성장은 보이지 않았으며 그 외 특기할만한 합병증은 없었다.

### III. DISCUSSION

이 보고는 흉벽에서 1차적 발생한 미분화다형태육종이 수술 시 변연에서 완전한 절제가 되었지만 2년 후 구강 내 전이가 발견된 사례이다. 해당 병소는 다형성 세포와 방추 세포가 혼재된 양상으로 그 사례도 극히 드물게 보고되고 있다.

1980년대까지 미분화다형태육종은 방추형 세포 및 대식 세포와 유사한 종양 세포의 특징으로 인하여 섬유조직구(fibrohistocytic) 기원의 악성 종양으로 판단되었다. 그러나 전이현미경의 등장 및 면역조직화학법의 발전에 따라 해당 분류가 점액섬유육종(myxofibrosarcoma) 등 다른 기원의 종양까지 포괄하는 이질적(heterogenous) 분류로 밝혀지게 되면서 진단 기준에 상당한 변형이 가해졌고, 최종적으로 미분화다형태육종은 분화 계통을 특정하지 못하는 다형성, 방추형 등의 세포 형태를 보이는 종양에만 진단 가능한 배제적 진단명(diagnosis of exclusion)으로 결정되었다.<sup>7)</sup>

2017년 WHO classification에 따르면 미분화된 연조직 육종(undifferentiated soft tissue tumor)은 이질적인 집합체(heterogenous group)로, 배제(exclusion)의 과정을 통해 진단이 이루어진다. 필수적인 진단 기준은 (1) 다형성, 방추 세포, 원형 세포, 상피양 세포의 형태 (2) 특정 분화의 형태학적 혹은 면역조직화학적 특징 부재 (3) 특정한 분자 수차(molecular aberration)의 부재이다.<sup>7)</sup>

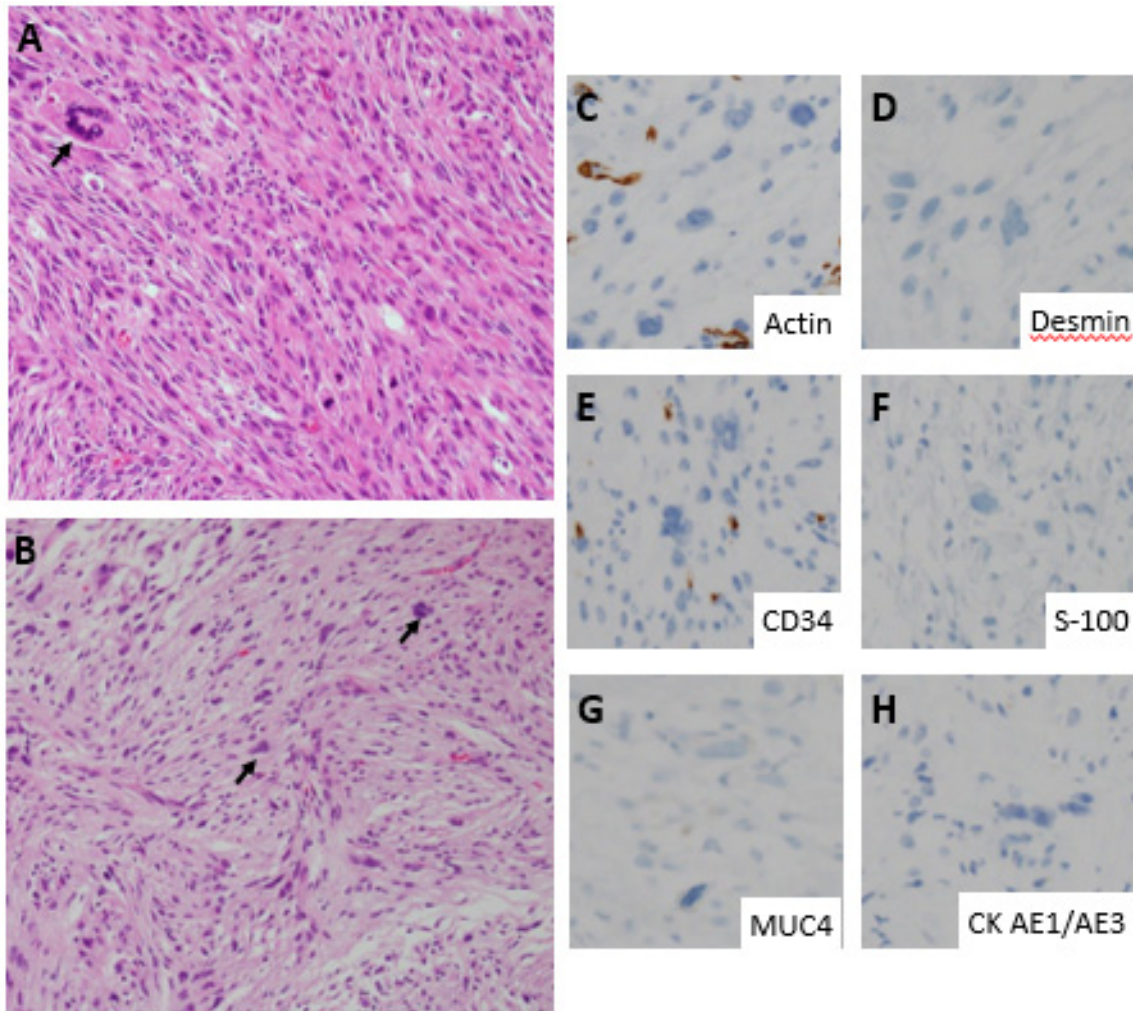
미분화다형태육종은 주로 성별에 관계없이 발병하며, 60대 이상의 연조직 심부, 특히 하지 말단과 흉부에서 주로 발병하는 것으로 알려져 있다. 치료법은 수술적 치료, 항암약물요법, 항암방사선요법 등으로 다양하며, 수술적 치료가 생존률이 좋은 것으로 알려져 있다. 하지만 사례가 드물고 정보가 부족해 항암 약물 및 방사선 요법이 도움이 되지 않는다고 보기는 어렵다.<sup>2,7)</sup>

조직학적으로 NCI(National Cancer Institute)와 FNCLCC(French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group)에서 제시한 병기 체계는 없으나, AJCC(American Joint Committee on Cancer) 또는 UICC(Union for International Cancer Control)이 제시한 TNM 체계를 사용할 수는 있다. 연조직뿐만 아니라 내장기관에도 발병할 수 있는 질환으로 두정부 영

역의 원발 병소의 생존률은 다른 영역보다 낮지만, 본 증례의 경우, 전이성 병소이기 때문에 두경부 영역의 병소에 대한 생존률과는 연관 짓기 어렵다. 하지만 호흡기계 및 순환기계까지 질환이 발병한 경우로 두경부 영역의 발병과 무관하게 예후가 좋지 않다.<sup>7)</sup>

본 증례는 차세대 염기서열 분석을 통하여 *RBI* 유전자의 돌연변이가 확인됐는데, *RBI* 유전자는 13번 염색체 장완

(13q14.2)에 위치하며 처음으로 발견된 암 억제 유전자 (tumor suppressor gene)으로 알려져 있다. 최근 누드마우스의 생쥐 배아 섬유아세포(Mouse embryonic fibroblasts MEF)을 이용하여 실험한 연구에 따르면, *Ras* 돌연변이를 동반하는 *RBI* 유전자 돌연변이는 육종 개시를 일으킬 수 있다는 근거가 되며, 육종 중에서도 방추형 세포육종이라는 특이적인 육종을 개시할 수 있다고 생각된다.<sup>9)</sup> Cancer Genome



**Fig. 2.** Histopathologic examination and molecular pathologic results of the excision specimen from tongue (A) and core needle biopsy specimen from chest wall (B-H)

A. The specimen from tongue showed pleomorphic and spindle-like tumor cells with increased number of mitosis arranged as fascicle. Multinucleated giant cells are seen as well(arrow). (Hematoxylin and eosin,  $\times 100$ )

B. The specimen from chest wall showed similar histopathologic findings of the tongue specimen, Frequent multinucleated giant cells are seen as well(arrows). (Hematoxylin and eosin,  $\times 100$ )

C-H. Pleomorphic cells are negative for actin(C), desmin(D), CD34(E), S-100(F), MUC4(G), and CKAE1/Ae3(H). (Immunohistochemical staining,  $\times 200$ )

Atlas(TCGA)의 44례의 미분화다형태육종에 관하여 분석한 최근 연구에 따르면, *TP53*, *ATRX*, *RB1* 유전자의 돌연변이가 특징적으로 나타남을 알 수 있다. 그 중 *RB1* 유전자의 돌연변이는 주로 유전자 결실의 형태로 확인되었으며, 약 78% 정도에서 확인할 수 있었다.<sup>10,11)</sup> 이러한 연구를 통해 *RB1* 유전자에 관련한 표적치료가 미분화다형태육종의 치료로 가능할 거라 사료되나 아직까진 *RB1* 유전자 돌연변이에 대해 FDA 승인 혹은 NCCN 가이드라인에서 제공하는 약제는 존재하지 않는다. 아직 *RB1* 유전자에 관해서도, *Ras*에 관해서도 활성을 안전하게 억제하는 방법은 발견되지 않았고, 현재도 계속 연구 중이다.

#### IV. CONCLUSION

두경부영역에서의 육종 발병율은 매우 적으며 이의 한 종류인 미분화다형태육종의 경우는 그 중 더욱 더 보고된 바가 적다. 특히 혀 침부에 미분화다형태육종이 전이성 병소로 발병한 경우는, 우리 지식선상으로는 본 증례가 처음이다. 임상에서 주로, 혀 침부에 발병할 것으로 고려할 수 있는 외반성 병소로는 양성인 자극성 병소 혹은 화농성 육아종 등을 생각할 수 있다. 하지만 본 증례와 같이 단기간에 급격히 자라나며 경결감이 느껴지는 병소에 있어서는 악성종양을 의심할 수 있겠으며, 환자의 의학적 병력을 고려한다면 원발 병소보다는 전이성 병소의 가능성을 염두에 두어야 한다. 따라서 저자는 술 전에 정확한 환자의 주소 파악이 필요하고, 정확한 의학적 및 치과적 병력 청취가 선행되어야 하며 매우 드물게 발병하는 병소라도 주의 깊게 감별을 요함을 다시 한번 강조하는 바이다.

#### REFERENCES

1. Delisca GO, Mesko NW, Alamanca VK: MFH and high-grade undifferentiated pleomorphic sarcoma-what's in a name? *J Surg Oncol* 2015;111: 173-177.
2. Fletcher CDM: Pleomorphic Malignant Fibrous Histiocytoma - Fact or Fiction - a Critical Reappraisal Based on 159 Tumors Diagnosed as Pleomorphic Sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16: 213-228.
3. Dei Tos AP: Classification of pleomorphic sarcomas: where are we now? *Histopathology* 2006;48:51-62.
4. Oda Y, Tamiya S, Oshiro Y: Reassessment and clinicopathological prognostic factors of malignant fibrous histiocytoma of soft parts. *Pathol Int* 2002;52: 595-606.
5. Galy-Bernadoy C, Garrel R: Head and neck soft-tissue sarcoma in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2016;133:37-42.
6. Menten K, Janssen M, Drieskens O, Lemkens P: Tongue and cheek metastases as the first clinical sign of a primary cancer. *B-Ent* 2013;9:259-262.
7. The WHO Classification of Tumours Editorial Board, WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours, 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020.
8. Liu YQ, Sanchez-Tillo E, Lu XQ: Rb1 family mutation is sufficient for sarcoma initiation. *Nature Communications* 2013;4.
9. Chibon F, Mairal A, Freneaux P: The RB1 gene is the target of chromosome 13 deletions in malignant fibrous histiocytoma. *Cancer Research* 2000;60: 6339-6345.
10. Lazar AJ, McLellan MD, Bailey MH: Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of Adult Soft Tissue Sarcomas. *Cell* 2017;171:950-965.

