

## 폐의 림프상피종양 암종 1예

계명대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>흉부외과학교실, <sup>3</sup>병리학교실

정치영<sup>1</sup>, 심상우<sup>1</sup>, 박창권<sup>2</sup>, 권건영<sup>3</sup>, 전영준<sup>1</sup>

## A Case of Lymphoepithelioma-Like Carcinoma of the Lung

Chi Young Jung, M.D.<sup>1</sup>, Sang Woo Shim, M.D.<sup>1</sup>, Chang Kwon Park, M.D.<sup>2</sup>, Kun Young Kwon, M.D.<sup>3</sup>, Young June Jeon, M.D.<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Thoracic and Cardiovascular Surgery, and <sup>3</sup>Pathology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) of the lung is a very rare tumor. Originally described in the nasopharynx as lymphoepithelioma, this carcinoma has also been found in the stomach, esophagus, thymus, cervix, urinary bladder, skin, and salivary glands. Histologically, it is an undifferentiated carcinoma that has a syncytial appearance with tumor cells and is infiltrated by numerous lymphocytes, macrophages, and plasma cells. LELC of the lung occurs more commonly in Asians, particularly Chinese. Many studies have reported the association between Epstein-Barr virus (EBV) and LELC of the lung in Asian patients. A 45-year-old man had a solitary pulmonary nodule on a routine chest X-ray examination. As a malignant tumor was suspected, surgical resection was performed to establish the correct diagnosis. The pathology of the excised tumor demonstrated LELC of the lung. This is the first report of LELC of the lung in Korea.

**Key Words:** Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Solitary Pulmonary Nodule; Lung Neoplasms; Herpesvirus 4, Human

### 서 론

폐의 원발성 림프상피종양 암종(lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC)은 매우 드문 종양으로, 비인두(nasopharynx) 조직의 림프상피종과 조직학적으로 일치하며 풍부한 림프구성 간질과 미분화된 암종으로 구성되어 있다<sup>1</sup>. 폐의 림프상피종양 암종은 1987년에 최초의 보고가<sup>2</sup> 있는 후 약 150예의 증례들이 보고되었으며<sup>1</sup>, 중국 남부<sup>3,4</sup>, 대만<sup>5</sup>과 홍콩<sup>6</sup> 등 아시아인에서 많은 보고들이 있었다. 특히 아시아인에서의 종양 발생에 Epstein-Barr virus (EBV) 감염과의 연관성이 알려져 있다<sup>1,7</sup>.

국내에서는 위<sup>8</sup>, 자궁경부<sup>9</sup>, 방광<sup>10</sup> 및 이하선<sup>11</sup>에서 발생한 증례보고들은 있었으나, 폐의 림프상피종양 암종은 보고된 적이 없었다.

이에 저자들은 폐의 원발성 림프상피종양 암종을 수술적 절제술로 진단한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

**환자:** 김○○, 45세, 남자

**주소:** 고립성 폐결절

**현병력:** 환자는 건강검진에서 우연히 발견된 흉부 X선상의 고립성 폐결절로 내원하였다. 내원 당시 기침, 객혈, 흉통 및 호흡곤란 등의 증상은 없었다.

**과거력:** 25년 전 폐결핵으로 치료받은 병력이 있었다.

**사회력:** 37.5 갑년의 현재 흡연자였다.

**가족력:** 특이 소견이 없었다.

**신체검사:** 내원 당시 혈압은 130/70 mm Hg, 맥박수

Address for correspondence: **Chi Young Jung, M.D.**

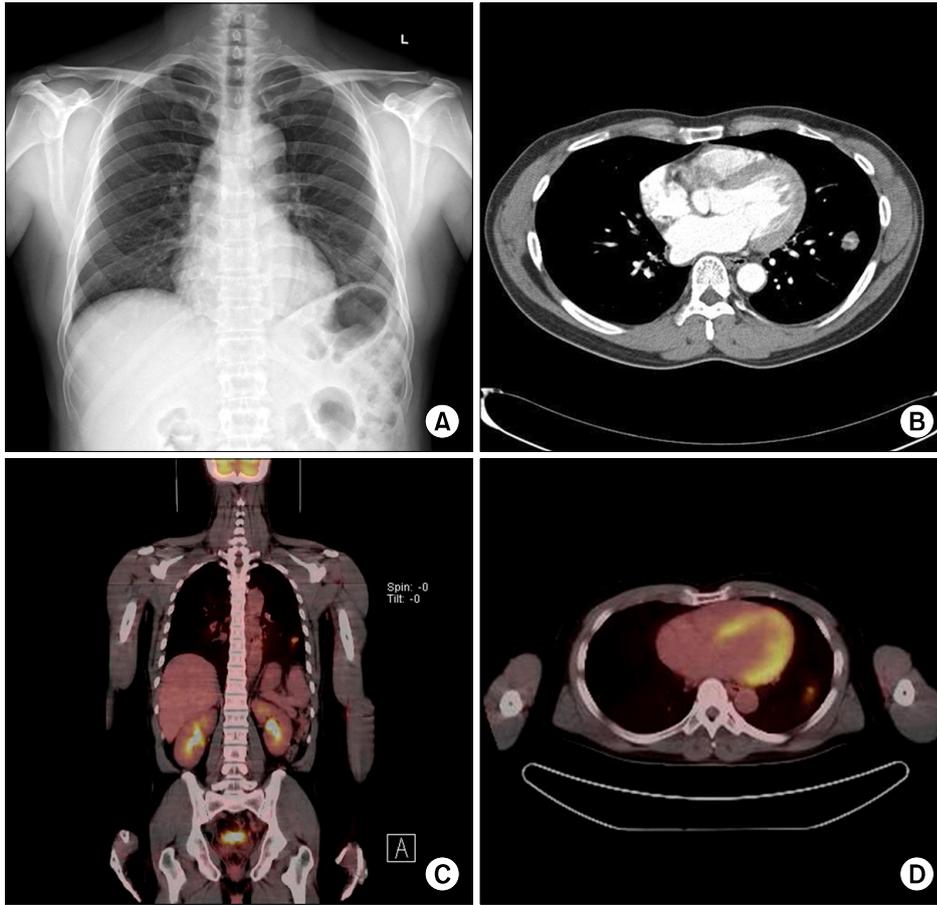
Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 56, Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Phone: 82-53-250-8095, Fax: 82-53-250-7434

E-mail: jcy2475@dsmc.or.kr

Received: Jun, 9, 2011

Accepted: Jul, 20, 2011



**Figure 1.** (A) Chest radiograph shows nodular lesion on the left lower lung field. (B) Chest CT scan shows a 2 cm sized nodule in the anterior basal segment of the left lower lobe. (C, D) F-18 FDG PET-CT scan shows hypermetabolic nodule in the left lower lobe (SUV<sub>max</sub>, 6.1). CT: computed tomography; FDG: fluorodeoxyglucose; PET-CT: positron emission tomography-CT.

88회/분, 호흡수 16회/분, 체온은 36.4°C였다. 급성 병색의 소견이 없었고 의식은 명료하였다. 흉부 청진 및 기타 신체검사에서 특이 소견은 없었다.

**검사실 소견:** 말초혈액 검사에서 백혈구 6,530/mm<sup>3</sup> (호중구 54%), 혈색소 13.4 g/dL, 적혈구 용적률 40.3%, 혈소판 227,000/mm<sup>3</sup>이었고, 생화학 검사와 전해질 검사에서도 정상이었다.

폐기능 검사에서 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC) 4.11 L (정상 예측치의 100%), 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>) 3.00 L (정상 예측치의 94%), 1초간 노력성 호기량의 노력성 폐활량에 대한 비(FEV<sub>1</sub>/FVC) 73%, 총폐용량(total lung capacity, TLC) 5.63 L (정상 예측치의 103%)로 환기장애의 소견은 보이지 않았다.

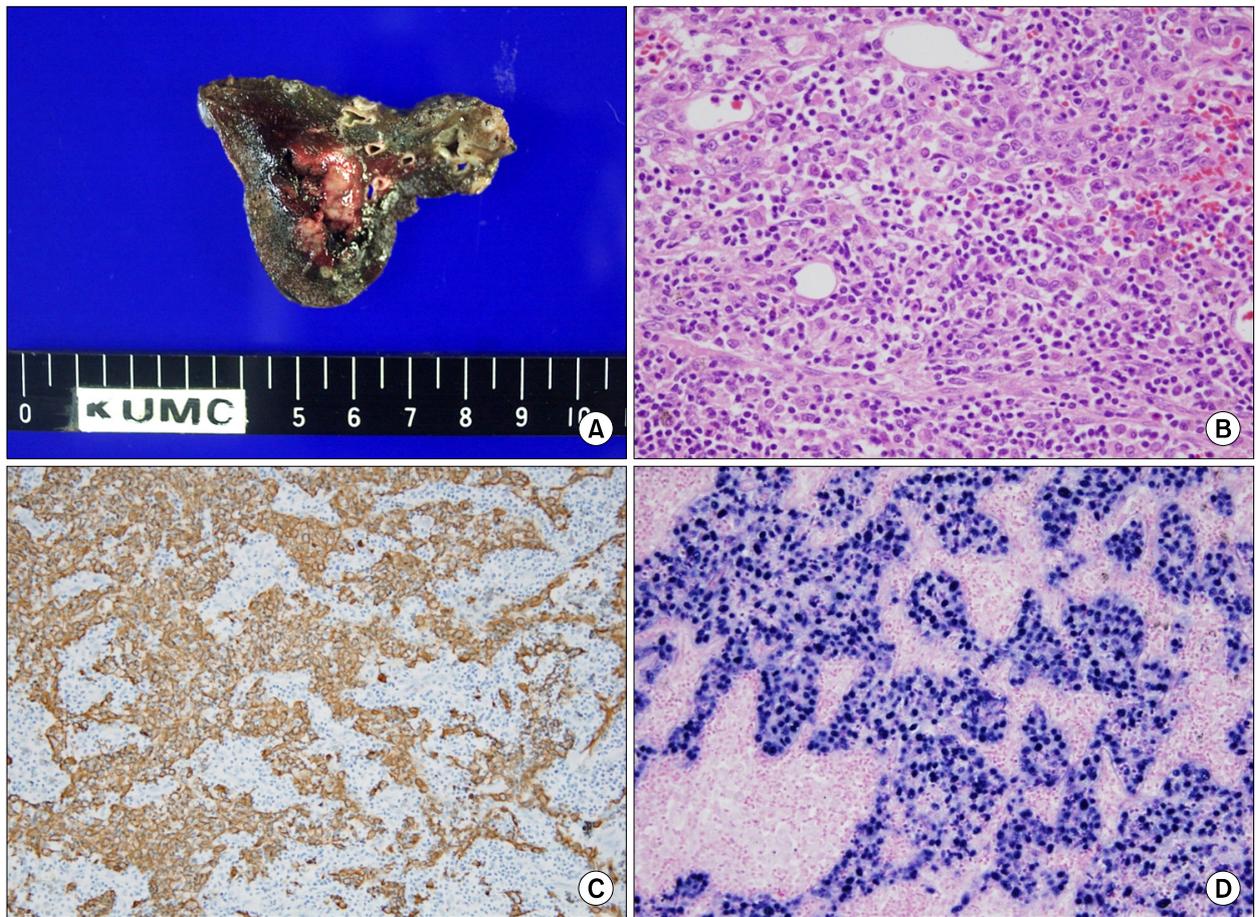
**방사선 소견:** 흉부 X선과 흉부 전산화단층촬영상 2 cm 크기의 폐결절이 좌하엽에서 보였다(Figure 1A, B). <sup>18</sup>F FDG PET-CT상 좌하엽의 폐결절에서 FDG의 섭취가 증가되어 있었다(Figure 1C, D).

**병리학적 소견:** 피부경유 바늘 생검에서는 방추세포종양(spindle cell tumor)의 소견이 의심되었으며, 확진을 위해 수술적 절제술을 시행하였다. 육안 소견으로는 2.5 cm 크기의 결절로(Figure 2A), 병리학적으로 저명한 핵소체(nucleoli)를 보이는 종양세포들이 기질의 풍부한 림프구성 세포들과 섞이는 양상을 보였다(Figure 2B). 종양세포들은 면역조직화학 염색에서 pan-cytokeratin (pan-CK)에는 양성이었다고(Figure 2C), EBV-encoded small nuclear RNA (EBER)에 대한 In situ hybridization이 양성이었다(Figure 2D).

**치료 및 경과:** 폐결절에 대한 정확한 진단과 치료를 위해 좌하엽 절제술을 시행하였고, 병리학적으로 림프상피종양 암종에 합당한 소견을 보였다. 병기는 1기로 진단되었으며 이후 재발하지 않은 상태로 추적관찰 중이다.

## 고찰

림프상피종(lymphoepithelioma)은 원래는 비인두에서



**Figure 2.** (A) Gross appearance reveals 2.5 cm sized round to oval nodule with ill demarcations in the left lower lobe. (B) H&E staining shows a sheet of tumor cells surrounded by abundant lymphoid cells in the stroma ( $\times 400$ ). (C) Pan-CK stain shows stained tumor cells (epithelial origin), whereas lymphocytes are not ( $\times 200$ ). (D) *In situ* hybridization for Epstein-Barr virus-encoded small nuclear RNA shows intense signals in tumor cell nuclei (dark blue) (EBV *in situ*,  $\times 200$ ).

기술된 것으로, 림프구 침윤이 현저한 미분화된 암종(undifferentiated carcinoma)에 속한다<sup>1</sup>. 1987년 Bégin 등<sup>2</sup>이 조직학적으로 미분화된 비인두 암종(nasopharyngeal carcinoma, NPC)을 닮은 폐의 원발성 림프상피종양 암종(lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC)을 처음으로 보고하였다. 이후 전 세계적으로 약 150예에 대한 40여 편의 논문이 발표되었다<sup>1</sup>. 이 환자들의 대부분은 아시아인으로 거의 2/3는 중국 남부, 대만과 홍콩에 거주하였고, 백인(Caucasian)은 단지 18예에 불과하였다<sup>1</sup>. 중국 남부와 대만에서 보고된 많은 증례들을 포함한 두 논문들에 따르면 폐의 림프상피종양 암종은 원발성 폐암의 0.9%를 차지한다<sup>3,5</sup>. 평균 발병연령은 다른 원발성 폐암보다 10년 낮았고, 성별에 대한 차이는 없었다. 또 비흡연자에서 많이 발생하는 경향을 보였다<sup>1</sup>.

흔한 임상 증상은 기침(47%) 또는 기침과 동반된 다른 증상들(기침과 객혈 30%)이고, 무증상으로 우연히 발견된 경우(22%)도 있다. 그 밖에 흉통(13%), 호흡곤란(5%), 체중 감소(5%), 야간 발한(3%), 관절통(3%) 및 발열(2%)을 보이기도 한다<sup>1</sup>. 보고된 증례들의 대부분은 초기 절제 가능한 병기로 1기 39%와 2기 14%였다. 국소적으로 진행된 병기인 3A기 23%와 3B기 10%였고, 원격 전이된 병기가 15%였다<sup>1</sup>. 본 증례의 경우 특이한 증상 없이 건강검진에서 우연히 발견된 폐결절로 내원하였으며 수술적 절제술 시행 후 1기로 진단되었다.

방사선학적 소견에 대한 연구에서 진행된 폐의 림프상피종양 암종의 경우 다른 비소세포폐암에 비해 유의하게 크고 중심부에 위치하였다. 또 명확한 경계를 가지는 경우가 많았고 바늘모양의(spiculated) 경계를 보이는 경우

는 드물었으며, 기관지혈관주위 림프절 전이와 혈관 감싸기(encasement)가 많았다<sup>12</sup>. 증례수는 적지만 초기 병기에 대한 연구에서는 불규칙한 경계를 가지는 주변부의 고립성 폐결절이나 종괴의 형태를 보였다<sup>13</sup>.

전형적인 병리학적 소견은 불분명한 세포질 경계를 가진 종양세포들이 합포체(syncytial) 배열의 융합된 판(sheet)이나 작은 군집을 만들고, 종양세포들 사이에 뚜렷한 림프형질세포질 세포(lymphoplasmacytic cell)의 침윤을 가진 두꺼운 기질(stroma) 조직이 산재된 소견을 보인다. 종양세포의 핵은 약간 불규칙한 경계, 얇은 염색질(chromatin)과 뚜렷한 핵소체(nucleoli)를 가진 원형, 타원형 및 길쭉한 형(elongated)을 보인다<sup>3</sup>. 종양 등지(nest)의 주변부에서는 이물질이나 결합성 육아종 반응을 보일 수도 있다. 드물게는 국소적인 편평상피 분화가 동반되거나 종양의 주변부에 울타리를 치는 배열을 한 방추세포(spindle cell)를 보이기도 한다<sup>3</sup>. 본 증례의 경우 피부경유 바늘 생검에서는 방추세포종양(spindle cell tumor)의 소견을 보였는데, 이는 종양 주변부에서 얻은 조직에서 나타난 소견으로 보인다.

폐의 림프상피종양 암종이 처음으로 보고된 이래 EBV와 인과관계의 상관성이 제시되었다<sup>12</sup>. EBV가 폐의 림프상피종양 암종의 발생에 어떤 역할을 하는지는 명확하지 않지만, 종양세포에서 EBV의 단일 클론 에피솜(episome) 형이 발견되는 것은 EBV감염이 클론 종양세포의 발생에 선행함을 제시하며, 이는 EBV가 종양발생(oncogenesis)의 초기에 중요한 역할을 한다는 것을 뒷받침한다<sup>3,14</sup>. 종양세포의 대부분에서 in situ hybridization (ISH)에 의한 풍부한 EBV-encoded small nuclear RNA (EBER)의 증명은 EBV의 종양 특이적인 관련성을 보여주는 표준검사가 되었다<sup>1,14</sup>. 본 증례의 경우에도 EBER에 대한 ISH에서 양성을 보였다.

흥미롭게도 림프상피종양 암종은 방광, 자궁경부, 간 등의 다른 장기들에서도 보고되었지만, 오직 폐, 이하선, 위와 흉선의 종양들에서만 EBV와 관련성을 보였다. 더구나 위와 흉선의 림프상피종양 암종은 명백한 인종적인 차이를 보이지 않았지만, 이하선과 폐의 종양에서는 아시아인과 관련성을 보였다<sup>7</sup>. 폐의 림프상피종양 암종의 경우 아시아인, 특히 중국인에서는 EBV와 관련성이 보고되었으나 서양인에서는 관련성이 없어서, EBV와 종양과의 상관성에 인종과 지역적인 요소가 관여할 것으로 생각된다<sup>3,7</sup>.

가는바늘흡인 세포검사(fine-needle aspiration cytol-

ogy)로 획득한 검체에 면역조직화학(immunohistochemical) 분석을 시행하면 폐의 림프상피종양 암종의 진단에 도움이 된다. 그러나 가는바늘흡인으로부터의 검체가 상대적으로 소량이어서 정확도에 제한이 있다. 대부분의 경우에 세포검사보다 조직학적 진단이 더 정확하다<sup>1</sup>. 조직학적 특징이 뚜렷한 경우 특수한 면역 염색은 림프종 등을 배제하기 위해서 시행될 수 있다. 면역조직화학 염색에서 종양세포들은 상피세포 표지자인 cell adhesion molecule 5.2 (CAM 5.2), pan-cytokeratin-MNF-116 (CKMNF 116), 및 epithelial membrane antigen (EMA)에는 양성을 보이지만, leukocyte common antigen (LCA)에는 음성이 다<sup>15</sup>. 본 증례에서는 수술적 절제술을 시행한 조직에서 전형적인 병리 소견을 보였으며 pan-CK에 양성으로 상피세포에서 기원한 암종임을 알 수 있었다.

폐의 림프상피종양 암종은 조직학적으로 미분화 비인두 암종(NPC)과 구별하기 어렵기 때문에, 비인두로부터의 전이성 림프상피종양 암종을 배제하기 위하여 비인두에 대한 내시경 검사 및 방사선학적 검사가 시행되어야 한다<sup>1</sup>.

폐의 림프상피종양 암종의 병기는 다른 비소세포폐암과 같은 TNM병기를 적용한다. 보고된 증례들의 대부분은 초기 병기였고 수술적 절제가 가능하였다. 수술 가능한 5예의 보고에서 수술 후 3예는 60개월 이상, 1예는 45개월, 1예는 38개월의 생존을 보였다<sup>16</sup>. 선택된 증례들에서 국소적으로 진행된 경우에는 수술 후 보조 방사선요법이나 화학요법이 시행되었다<sup>1</sup>.

진행된 병기에서 화학요법의 효과는 드문 증례로 인해 명확하게 입증되지 않았다. 한 연구에서 10명의 환자들에게 일차 치료로 5-플로유라실(5-fluorouracil), 류코보린(leucovorin)과 시스플라틴(cisplatin)으로 구성된 화학요법으로 치료하였다<sup>6</sup>. 이들 중 60%에서 부분 반응(partial response), 10%에서 안정적 질환(stable disease) 그리고 30%에서 진행성 질환(progressive disease)을 보였으며, 진행까지 시간의 중앙값은  $7 \pm 0.9$ 개월이었다. 일차 치료 후 질환이 진행된 환자들 중 5명은 구제(salvage) 화학요법을 받았다. 이들 중 1명은 부분 반응, 1명은 안정적 질환을 보였고, 중앙 생존기간은  $23.4 \pm 4.7$ 개월로 다른 비소세포폐암에서 백금화합물(platinum)과 다른 제제의 병합 화학요법에 비해서는 명백히 긴 생존기간을 보였다<sup>6</sup>.

수술적 절제술을 받은 폐의 림프상피종양 암종과 다른 비소세포폐암의 예후를 비교하였을 때, 2기와 3/4기의 경우 림프상피종양 암종이 통계적으로 유의하게 5년 생존율

이 높았다. 그러나 1기에서는 두 군간에 생존율의 차이가 없었다. 또 종양의 재발과 조직의 괴사는 생존에 나쁜 예후인자였다<sup>4</sup>.

림프상피종양 암종 세포들에 인접하여 풍부한 CD8-양성 세포독성 T 림프구들의 존재와 종양세포에서 p53과 c-erb B-2 종양단백(oncoprotein)의 발현저하(underexpression)는 폐의 림프상피종양 암종에서 좋은 예후를 보이는 것으로 생각되어 왔다<sup>5</sup>.

본 증례는 건강검진에서 우연히 발견된 고립성 폐결절을 수술적 절제술을 시행하여 폐의 원발성 림프상피종양 암종으로 진단한 증례이다.

### 참 고 문 헌

1. Ho JC, Wong MP, Lam WK. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Respirology* 2006;11:539-45.
2. Bégin LR, Eskandari J, Joncas J, Panasci L. Epstein-Barr virus related lymphoepithelioma-like carcinoma of lung. *J Surg Oncol* 1987;36:280-3.
3. Han AJ, Xiong M, Zong YS. Association of Epstein-Barr virus with lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung in southern China. *Am J Clin Pathol* 2000;114:220-6.
4. Han AJ, Xiong M, Gu YY, Lin SX, Xiong M. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung with a better prognosis. A clinicopathologic study of 32 cases. *Am J Clin Pathol* 2001;115:841-50.
5. Chang YL, Wu CT, Shih JY, Lee YC. New aspects in clinicopathologic and oncogene studies of 23 pulmonary lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26:715-23.
6. Ho JC, Lam WK, Wong MP, Wong MK, Ooi GC, Ip MS, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: experience with ten cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:890-5.
7. Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1995;103:308-15.
8. Cho JH, Lee WS, Lee KR, Jeong HK, Cho SB, Joo YE, et al. Gastric lymphoepithelioma-like carcinoma diagnosed and treated by endoscopic submucosal dissection: review of the literature. *Korean J Gastrointest Endosc* 2010;40:256-60.
9. Ki EY, Ro DY, Kim HJ, Park BJ, Kim YW, Kim TE, et al. A case of lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. *Korean J Obstet Gynecol* 2009;52:115-9.
10. Yun HK, Yun SI, Lee YH, Kang KM, Kwak EK, Kim JS, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *J Korean Med Sci* 2010;25:1672-5.
11. Myung JH, Hong SK, Kim HH, Park BJ. A case of lymphoepithelioma like salivary gland carcinoma. *J Clinical Otolaryngol* 2006;17:124-7.
12. Ooi GC, Ho JC, Khong PL, Wong MP, Lam WK, Tsang KW. Computed tomography characteristics of advanced primary pulmonary lymphoepithelioma-like carcinoma. *Eur Radiol* 2003;13:522-6.
13. Hoxworth JM, Hanks DK, Araoz PA, Elicker BM, Reddy GP, Webb WR, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: radiologic features of an uncommon primary pulmonary neoplasm. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1294-9.
14. Wong MP, Chung LP, Yuen ST, Leung SY, Chan SY, Wang E, et al. In situ detection of Epstein-Barr virus in non-small cell lung carcinomas. *J Pathol* 1995;177:233-40.
15. Barroso A, Nogueira R, Lencastre H, Seada J, Parente B. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2000;28:69-74.
16. Chen FF, Yan JJ, Lai WW, Jin YT, Su IJ. Epstein-Barr virus-associated nonsmall cell lung carcinoma: undifferentiated "lymphoepithelioma-like" carcinoma as a distinct entity with better prognosis. *Cancer* 1998;82:2334-42.