

# A Case of Newly Found Lymphoepithelial Carcinoma in Retropharynx of the Patient Who Had Been in the NED State of Nasopharyngeal Carcinoma: Controversy about the Recurrence of Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma

Yu-Young Park<sup>1</sup>, Eun-Jung Lee<sup>2</sup>, Jae-Gu Cho<sup>1</sup>, and Jeong-Soo Woo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Pathology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

무병 생존 상태로 경과 관찰 중이던 비인두암 환자에서 새롭게 발견된 후인두 내 림프상피암종에 대한 증례: 미분화형 비인두암의 재발에 대한 논쟁

박유영<sup>1</sup> · 이은정<sup>2</sup> · 조재구<sup>1</sup> · 우정수<sup>1</sup>

고려대학교 의과대학 구로병원 이비인후-두경부외과학교실,<sup>1</sup> 병리학교실<sup>2</sup>

Received August 22, 2017

Revised October 22, 2017

Accepted November 7, 2017

Address for correspondence

Jeong-Soo Woo, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Guro Hospital,

Korea University

College of Medicine,

148 Gurodong-ro, Guro-gu,

Seoul 08308, Korea

Tel +82-2-2626-3187

Fax +82-2-868-0475

E-mail diakonos@korea.ac.kr

Lymphoepithelial carcinoma is a rare subtype of head and neck malignancy. Histologically, it is an undifferentiated carcinoma accompanied by a prominent reactive lymphoplasmacytic infiltrate. We report a case of a newly found lymphoepithelial carcinoma in the retropharynx of a patient who had been diagnosed and treated as nasopharyngeal carcinoma with multiple metastasis; the case could not be ruled out as a recurrence of nasopharyngeal carcinoma according to recent World Health Organization pathology guideline.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2019;62(3):197-200

**Key Words** Lymphoepithelial carcinoma · Nasopharyngeal carcinoma · Undifferentiated type.

## 서 론

림프상피암종(lymphoepithelial carcinoma)은 두경부에 서 발생하는 암 중 드문 악성종양으로, 타액선에서 발생하는 종양 중에서 0.4%를 차지하는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 최근 여러 연구에서 림프상피암종은 Epstein-Barr virus(EBV)와 관

련성이 높으며, 인종지형학적으로 에스키모인, 중국인, 일본인, 대만인에서는 EBV와 관련이 있으나 서양인에서는 큰 관련이 없다는 결과가 보고되었다.<sup>2-4)</sup>

비인두암은 비인두의 상피 세포에 생기는 비립프성의 편평 상피 세포로, World Health Organization(WHO) 분류에 따라 다음과 같이 세 가지 유형으로 분류된다. 첫 번째 유형은 각질화된 분화암종, 두 번째 유형은 비각질화된 분화암종, 세 번째 유형은 미분화된 암종으로 나뉘며<sup>5)</sup> 이 중 두 번째 및 세 번째 암종은 EBV와 관련성이 있는 것으로 알려져 있다.

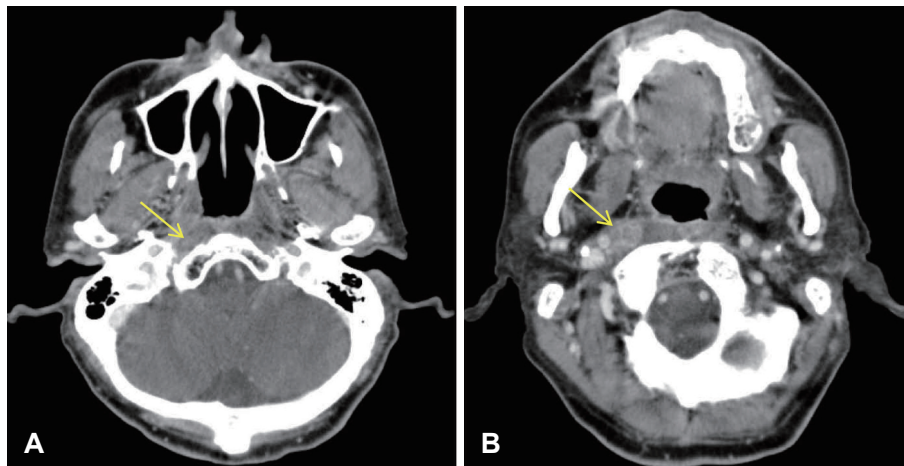
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

과거에는 림프상피암종과 비인두암에 대해 다른 질환으로 분류하였으나, 새로운 WHO guideline에 따르면 세 번째 유형인 미분화된 비인두암과 림프상피암종을 동의어로 간주하는 최신 지견이 대두되고 있다.<sup>6)</sup> 본 논문은 원발 전이된 비인두암을 진단 받고 수술 및 항암, 방사선 치료요법을 통해 무병 생존 상태로 경과 관찰하던 환자에서 새롭게 발생한 후인두 내 병변에 대한 증례로, 림프상피암종과 미분화된 비인두암의 재발에 대한 구분의 의미에 대해 고찰할 수 있기에 증례를 보고하고자 한다.

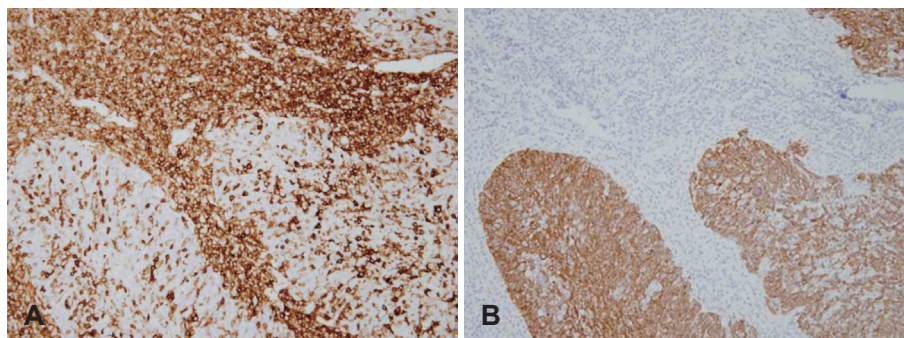
## 증 례

60세 남자가 경부 전산화단층촬영상 발견된 우측 후인두의 조영 증강되는 림프절에 대하여 조직검사를 위해 2012년 본원 이비인후과 협진 의뢰되었다. 환자는 2001년 경부 림프절 전이를 동반하는 우측 비인두암 진단 하에 타원에서 우측 변형 근치적 림프절제술 및 39회의 방사선 치료를 받고 온 상태였고 2002년 본원 중양내과로 내원한 뒤 시행한 검사상에서 척추 및 폐 전이소견을 보여 척추 전이에 대한 방사선 치료 및 1L10C 항암치료(docetaxel, cisplatin), 폐 전이에 대한 방사선 치료를 시행하였다. 그 뒤 경과 관찰하던 중 2004년

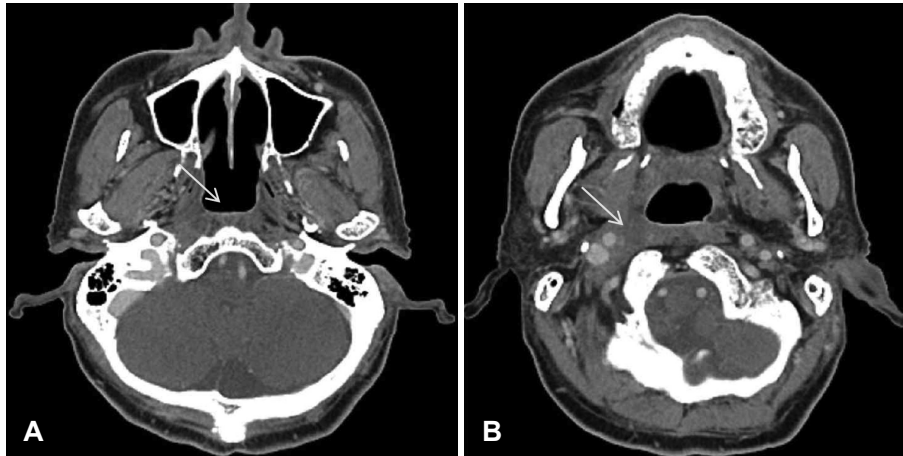
골반 뼈 전이에 대한 완화 방사선 치료와 2L8C 항암치료(cisplatin, TS-1) 및 2007년 우측 액와부와 대동맥 림프절 전이에 대한 3L8C 항암치료(docetaxel, cisplatin), 2008년 12월 대동맥 주위, 대동정맥, 문맥 대정맥 림프절 전이에 대한 4L8C 항암치료(cisplatin, TS-1)를 진행하였다. 환자는 경과 관찰하던 중 2012년 경부 전산화단층촬영상 우측 후인두 림프절의 21×21 mm 크기의 조영 증강되는 림프절을 보였고(Fig. 1), 이에 대해 이비인후과 협진 하에 전신 마취를 통한 조직 검사를 시행하였다. 병리 결과상 조직은 후인두 연부 조직에서 기원한 것으로, 조직 내 EBV 동소 부합검사상 양성 및 cytokeratin에 염색되는 상피세포와 백혈구 공통항원(CD45)에 염색되는 림프세포가 동시에 존재하는 림프상피암종으로 진단되었다(Fig. 2). 치료를 위해 다학제 진료가 진행되었고, 환자 10년간 원발 병변인 비인두에서 무병 생존 상태로 경과 관찰한 점을 고려하였을 때 비인두암의 재발보다는 새롭게 발생한 림프상피암종으로 결론지었다. 환자는 과거 수차례의 항암 및 방사선 치료를 받은 점을 고려하여 세기 조절 방사선 치료 및 항암치료를 시행 받았고, 치료 이후 5년 동안 재발없이 경과 관찰중이다(Fig. 3).



**Fig. 1.** CT axial views at 7 years ago when the patient was referred to ENT clinic, contrast enhanced CT axial image shows (A) intact nasopharynx, implying no recurrence of cancer (arrow) (B) but, 21×21 mm sized heterogeneous enhancement lesion on right retropharyngeal lymph node (arrow).



**Fig. 2.** Histopathologic findings of retropharyngeal lesion. At upper portion, lymphocytes were stained clearly with LCA and some lymphocytes in lower portion were also stained (LCA stain, ×200) (A). At lower portion, numerous epithelial cells in carcinoma were stained with cytokeratin (Cytokeratin stain, ×200) which correlates with lymphoepithelial carcinoma (B). LCA: leukocyte common antigen.



**Fig. 3.** CT axial views after being treated with IMRT and chemotherapy. Contrast enhanced CT axial image shows (arrow) (A) intact nasopharynx, implying no recurrence of cancer (B) retropharyngeal lymph nodes with asymmetric soft tissue lesion suspicious of post treatment change rather than residual tumor (arrow). IMRT: intensity modulated radiation therapy.

## 고 찰

림프상피암종은 양성인 림프상피종양에서 편평상피세포 기원의 이형성 세포가 존재하고, 주변에 림프구 침윤이 특징적인 병리학적 소견을 보인다. Hilderman 등<sup>7)</sup>에 의해 1962년 최초로 보고되었으며, 현재까지 소수의 증례 보고가 있었고, 타액선 종양의 0.4%를 차지할 정도로 매우 드문 질환이다.<sup>1)</sup> 국내에서 타액선에 생긴 증례는 10예가 보고되었으며 그 중 이하선에 발생한 증례는 7건이다.<sup>8)</sup>

여러 연구에서 림프상피암종은 EBV와 관련성이 높으며, 인종지형학적으로 에스키모인, 중국인, 일본인, 대만인에서는 EBV와 관련이 있으나 서양인에서는 큰 관련이 없다는 결과가 보고되었다.<sup>2-4)</sup> 또한 원발 부위에 따라서 소침샘, 후두, 하인두, 신우에서 발생하는 림프상피암종은 EBV와 관계없는 것으로 보고되었으며,<sup>9)</sup> 비인두, 타액선, 흉선 부위의 림프상피암종은 모두 EBV와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>4)</sup> 타액선 림프상피암종의 발병에서 EBV가 lymphocyte에서 나와 타액선으로 들어가 세포증식을 일으키는 것으로 알려져 있으나 예후 및 치료에 있어 EBV의 역할에 대해서는 정확하게 밝혀진 바가 없다.

한편, WHO 분류에 따르면 비인두암은 세가지 유형으로 분류되며 첫 번째 유형은 각질화된 분화암종, 두 번째 유형은 비각질화된 분화암종, 세 번째 유형은 미분화된 암종으로 나뉜다.<sup>5)</sup> 이 중 두 번째 및 세 번째 유형은 EBV와 관련성이 있으며, 이들 유형의 경우 병리학적으로 다수의 림프구의 침윤을 특징으로 하여 림프상피암종과의 관련성을 가지는 것으로 알려져 있다.<sup>10)</sup> 본 환자의 경우 2001년 비인두암 진단 당시 타원에서 조직검사를 시행하여 초기 조직형의 확인이 불가능하였기 때문에 후인두 병변에 대해 새롭게 발생한 림프상피암종과 미분화된 비인두암의 전이에 대한 구분이 어려웠다. 림프상피암종의 특징인 EBV 동소부합검사에서 양성 소견을

보였으나, 이는 비인두암에서도 나타나는 특징이며,<sup>10,11)</sup> 따라서 이에 대한 임상적 판단이 필요하였다. 본 증례의 경우 원발 병변인 비인두에 대해 10년간 무병생존상태로 지내온 점을 고려하여 새롭게 생긴 일차성 림프상피암종으로 진단 후 세기 조절 방사선 치료를 시행하였다. 그러나 최근의 WHO guideline에 따르면, 미분화된 암종과 림프상피암종을 동의어로 볼 정도로 가까운 유사성을 가진 범주로 간주한다.<sup>6)</sup> 따라서 본 증례의 경우도 5년 전 진단 당시 림프상피암종으로 보았으나 최신 지견을 고려하면 림프상피암종과 미분화된 비인두암과의 구별이 의미가 없어 결국 비인두암의 재발로 도 볼 수 있다는 맹점이 존재한다.

Li 등<sup>12)</sup>의 중국 내 재발성 비인두암종의 임상적 특징에 대한 논문에 따르면, 재발성 비인두암종 중에서 미분화된 암종이 가장 많았으며, 이는 92.7%로 0.7%인 각질화된 분화암종과 7%인 비각질화된 분화암종에 비해 압도적으로 많은 비율을 차지하였다. 또한 전체 재발성 비인두암 환자에서 첫 진단 당시 비인두 부위에만 침범했던 188명의 환자 중 31명의 환자에서 후인두 부위를 포함하는 구인두 내 재발을 동반하였다. 본 증례도 새롭게 발견된 후인두 부위를 비인두 암종의 재발로 본다면, Jia-Xin Li의 연구와 같이 확률적으로 가장 빈번한 미분화된 비인두 암종일 가능성이 크다.

림프상피암종은 조직학적으로 분화도가 낮은 악성종양으로 분류되며, 다른 암종에 비해 방사선에 민감하여 방사선 치료에 대한 반응이 비교적 좋은 편이다.<sup>9,13)</sup> 최근에는 세기 조절 방사선 치료(intensity modulated radiation therapy, IMRT)를 통해 림프상피암종의 국소 재발율을 줄이고, 생존율을 높이고 있다.<sup>14,15)</sup> 한편, 비인두암의 치료도 방사선 치료를 기본으로 하며, 림프상피암종과 마찬가지로 방사선 치료로 인한 구강 내 합병증을 최소화하면서 높은 국소 제어율을 보이는 세기 조절 방사선 치료의 효과가 대두되고 있다.<sup>16)</sup> 본 증례에서 환자는 항암 및 방사선 치료의 과거력을 고려하여 세기



조절 방사선 치료를 시행하였고, 현재 치료 후 5년 동안 재발 없이 경과관찰 중인 상태로 이를 통해 치료 및 예후적 측면에 있어 림프상피암종과 미분화된 비인두암의 유사성을 다시 한 번 확인할 수 있다.

결론적으로 원발성 림프상피암종과 미분화된 비인두암은 최신 WHO guideline을 바탕으로 EBV와의 높은 연관성과 치료법 및 예후의 유사성을 고려하였을 때 같은 질환으로 보는 것이 적합하며, 이를 통해 지금까지 진단된 원발성 림프상피암종 증례에 대해서도 미분화된 비인두암의 가능성을 고려하여 새로운 고찰이 필요할 것으로 보인다.

## REFERENCES

- 1) El-Mofty SK. Tumors of the salivary glands, Atlas of tumor pathology, 3rd Series, Fasc 17. Modern Pathology 1997;10(4):303.
- 2) Hamilton-Dutoit SJ, Therkildsen MH, Neilsen NH, Jensen H, Hansen JP, Pallesen G. Undifferentiated carcinoma of the salivary gland in Greenlandic Eskimos: demonstration of Epstein-Barr virus DNA by in situ nucleic acid hybridization. Hum Pathol 1991;22(8):811-5.
- 3) Leung SY, Chung LP, Yuen ST, Ho CM, Wong MP, Chan SY. Lymphoepithelial carcinoma of the salivary gland: in situ detection of Epstein-Barr virus. J Clin Pathol 1995;48(11):1022-7.
- 4) Saw D, Lau WH, Ho JH, Chan JK, Ng CS. Malignant lymphoepithelial lesion of the salivary gland. Hum Pathol 1986;17(9):914-23.
- 5) Sidler D, Thum P, Winterhalder R, Huber G, Haerle SK. Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type (UCNT): a Swiss single-institutional experience during 1990-2005. Swiss Med Wkly 2010;140(19-20):273-9.
- 6) El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO classification of head and neck tumours, Volume 9. 4th ed. Lyon: WHO;2017. p.64-70.
- 7) Hilderman WC, Gordon JS, Large HL Jr, Carroll CF Jr. Malignant lymphoepithelial lesion with carcinomatous component apparently arising in parotid gland. A malignant counterpart of benign lymphoepithelial lesion? Cancer 1962;15:606-10.
- 8) Yim CD, Won SJ, Joo YH, Woo SH. Epstein-Barr virus positive primary lymphoepithelial carcinoma of the parotid gland with hot uptake of the nasopharynx at positron emission tomography-computed tomography. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2016;59(4):313-6.
- 9) Chow TL, Chow TK, Lui YH, Sze WM, Yuen NW, Kwok SP. Lymphoepithelioma-like carcinoma of oral cavity: report of three cases and literature review. Int J Oral Maxillofac Surg 2002;31(2):212-8.
- 10) Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma. Orphanet J Rare Dis 2006; 1:23.
- 11) Mirzamani N, Salehian P, Farhadi M, Tehran EA. Detection of EBV and HPV in nasopharyngeal carcinoma by in situ hybridization. Exp Mol Pathol 2006;81(3):231-4.
- 12) Li JX, Lu TX, Huang Y, Han F. Clinical characteristics of recurrent nasopharyngeal carcinoma in high-incidence area. Scientific World Journal 2012;2012:719754.
- 13) Allen MW, Schwartz DL, Rana V, Adapala P, Morrison WH, Hanna EY, et al. Long-term radiotherapy outcomes for nasal cavity and septal cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71(2):401-6.
- 14) Daly ME, Chen AM, Bucci MK, El-Sayed I, Xia P, Kaplan MJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67(1):151-7.
- 15) Madani I, Bonte K, Vakaet L, Boterberg T, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal tumors: Ghent University Hospital update. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73(2):424-32.
- 16) Zhang L, Chen QY, Liu H, Tang LQ, Mai HQ. Emerging treatment options for nasopharyngeal carcinoma. Drug Des Devel Ther 2013; 7:37-52.