

후각신경상피세포종

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 연세암센터
문성록 · 이형식 · 신현수 · 김귀언 · 서창욱 · 노준규
연세대학교 의과대학 이비인후과학교실
최은창 · 김광문 · 홍원표

= Abstract =

Olfactory Neuroepithelioma

SR Moon, M.D., HS Lee, M.D., HS Shin, M.D.,
GE Kim, M.D., CO Suh, M.D., JK Loh, M.D.

Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine

EC Choi, MD., KM Kim, M.D., WP Hong, M.D.

Department of Otolaryngology, Yonsei University College of Medicine

This is a retrospective analysis of 8 patients with olfactory neuroepithelioma treated by external radiation during 1981-1988. Their age ranged from 13 to 65 years. All of them were male patients. At the time of diagnosis, six patients were classified as Kadish stage C, two were stage B, and none of them were stage A. Six of eight patients treated by external irradiation, only one patient had complete surgical resection followed by postoperative irradiation. Another one patient received one course of induction chemotherapy followed by radical irradiation. Three patients developed local recurrences and five patients had distant metastasis. One patient with stage B disease who had complete surgical resection followed by postoperative irradiation was alive without evidence of disease. Seven of eight patients died of tumor, with a duration of survival ranging from 3 to 106 months.

서 론

후각신경 상피세포종 (olfactory neuroepithelioma)은 비강상부와 olfactory bulb등의 후각상피세포에서 발생하는 종양으로 1924년 Berger 등이 망막아종(Retinoblastoma)과 조직학적 소견이 유사한 후각신경상피종('I' esthesioneuroepithelioma olfactif')을 최초로 기술한 이래 최근까지 세계적으로 200례 정도가 보고되어 있는 비교적 희귀한

악성 종양의 하나이다¹⁾²⁾.

이 종양의 기원에 대해서는 아직까지 이론이 없지 않으나 신경관(neural crest)에서 유래된다고 믿어지고 있고 성장속도는 비교적 느리지만 인접 장기 특히 사골등을 비롯 한 여러 부비동, 구개, 안와 그리고 두개강내 뇌에까지 파급되고 적절한 치료이후에도 국소재발이 빈번하게 일어나며 약 10~20%의 환자에서 경부임파절 전이를 그리고 폐나 골등의 원격전이도 드물지 않은 침윤성 질환

으로 알려져 있다³⁾.

치료방법은 이종양의 희귀성, 추적조사의 문제점등으로 아직 정설이 확립되지 못하고 있으나 조기병변은 수술로서 제거하거나 수술이 곤란한 경우 방사선요법이 제시되고 또 수술방사선 병용요법과 함께 최근에는 진행된 병변의 경우 항암화학요법의 중요성이 일부에서 제시되고 있다⁴⁾.

이에 저자들은 1981년 4월부터 최근까지 후각신경상피세포종으로 진단받고 연세의료원 암센터 치

료방사선과에서 방사선치료를 받은 총 8예의 환자를 대상으로 질병발생양상과 치료후 추적조사를 통하여 이 질환에 대한 이해와 함께 향후 치료지침으로 삼고자 이 연구를 시도하였다.

연구대상 및 방법

1981년 4월부터 1988년 6월까지 병리조직검사상 후각신경상피세포종으로 진단받고 연세의료원 암

Table 1. Clinical profile of patients with olfactory neuroepithelioma

Case No.	Age / Sex	Presenting symptoms	Site of origin	Tumor extension	Stage
1	56/M	Toothache Nasal bleeding Rt. cheek swelling	Rt. maxillary antrum	Nasal cavity Orbit Ethmoid sinus	C
2	20/M	Exophthalmos Facial swelling Nasal stiffness Nasal bleeding	Rt. nasal cavity	Ethmoid sinus Orbit Ant. cranial fossa	C*
3	35/M	Exophthalmos Headache Nasal stiffness Nasal bleeding	Rt. nasal cavity	Maxillary sinus Ethmoid sinus orbit Ant. cranial fossa	B
4	65/M	Nasal obstruction	Rt. nasal cavity	Ethmoid sinus Sphenoid sinus	B
5	13/M	Exophthalmos Nasal obstruction Nasal bleeding	Lt. nasal cavity	Maxillary sinus Ethmoid sinus Frontal sinus Sphenoid sinus Orbit Ant. cranial fossa	C*
6	58/M	Nasal obstruction	Lt. nasal cavity	Ethmoid sinus Sphenoid sinus Ant. cranial fossa	C
7	36/M	Nasal stiffness Nasal bleeding	Rt. nasal cavity	Ethmoid sinus	B
8	27/M	Exophthalmos Protruding mass on nose	Rt. nasal cavity	Maxillary sinus Ethmoid sinus Sphenoid sinus Orbit Ant. cranial fossa	C*

*with regional lymph node metastasis at the time of diagnosis.

센터 치료방사선과에서 방사선치료를 받은 8명의 환자를 대상으로 하였다. 전에에서 원발병소의 침윤정도와 병기결정을 위하여 전산화단층촬영을 시행하였다. 총 8명의 환자중 원발병소를 lateral rhinotomy, middle turbinectomy, anterior ethoidectomy 및 Caldwell luc 술식을 포함하는 광범위 절제후 방사선치료를 시행한 1예와 방사선치료전

1회의 유도화학요법을 시도한 1예를 제외한 6예에서는 방사선단독으로 치료하였다. 방사선치료는 Co-60 또는 4-MV 선형가속기를 이용하였으며 적절한 종양내선량분포를 얻기위하여 전산화치료계획을 시행하여 전방 및 양측방조사야를 배합한 3문 조사를 시행하였다. 조사야는 원발병소에 약 2cm의 안전간격을 두는것을 원칙으로 하였고 경부

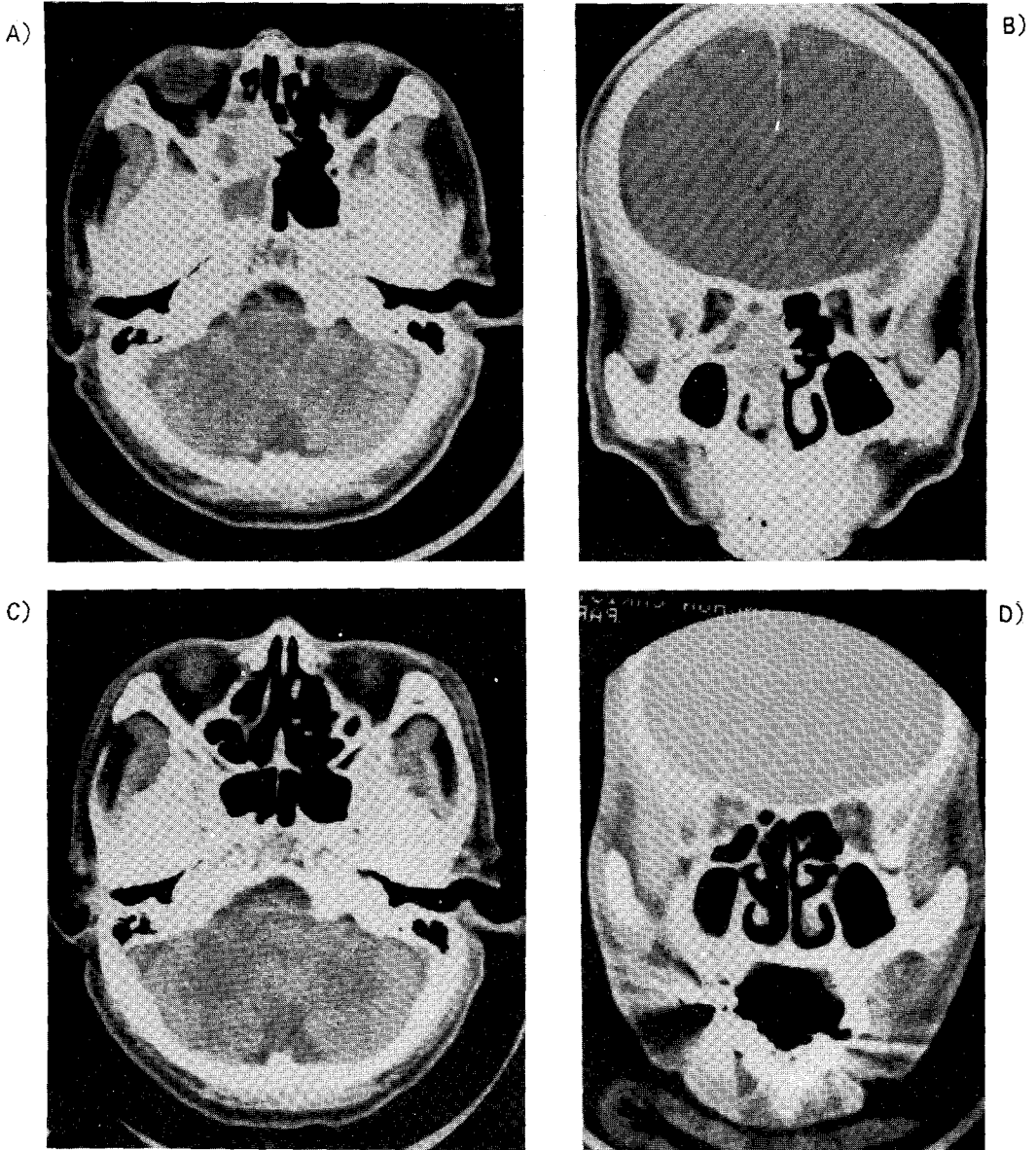


Fig. 1. CT Finding of olfactory neuroepithelioma.
 A)B) ; pretreatment
 C)D) ; 1 month After 6800 cGy of Radiation

임파절전이 동반된 경우에는 경부임파절조사를 시행 하였으나 예방적 경부임파절조사는 시행하지 않았다. 조사선량은 수술후 방사선치료를 시행한 1예와 진단당시 척수강내 전이를 동반하여 고식적 방사선치료를 시행한 1예를 제외한 6예에서 6000 cGy 이상의 고선량이 조사 되었다. 모든 환자의 방사선치료기록, 입원 및 외래기록지를 후향적 분석하였고, 추적조사가 중단된 환자의 생존여부는 환자의 본적지 조회와, 전화문의, 치안본부 전산자료를 통해 조회하였다. 최초 진단시의 병기는 Kadish등의 분류에 따랐고, 치료후 국소실패 양상 및 원격전이 유무와 방사선치료 개시후부터 생존기간을 조사 하였다.

결 과

총 대상환자 8예의 연령분포는 비교적 20세 전후와 60세 전후에 편중되어 있었다. 최초 내원당시 주 증상은 모든예에서 비폐색, 비출혈등의 비강증세를 보였으며 병기가 진단된 6예중 3예에서

안구증상을, 그리고 방사선치료중 뇌척수액을 통한 전이가 발생한 1예에서는 신경증상을 동반하고 있었다. 총 8예중 3예에서 진단당시 동측 상경부 임파절 전이를 보였으며, 1예에서는 중추신경계 전이가 동반되어 있었고, 1예에서는 제 1요추부에 골전이를 동반하고 있었다(Table 1).

전예에서 전산화단층촬영을 이용하여 Kadish등의 분류방법에 따라 총 8예중 6예가 병기 C를 보였고, 비교적 조기병변인 B는 2예였으며 병기 A를 보인 예는 없었다.

수술후 방사선치료를 시행한 1예와 진단당시 척수강내 전이를 동반하여 고식적 방사선치료를 시행한 1예를 제외한 6예에서 6000 cGy 이상의 외부방사선조사를 시행하여 2예에서는 완전관해를 (Fig. 1), 4예에서는 부분관해를 관찰할 수 있었으며 방사선조사중 국소병변의 진행은 관찰되지 않았다(Table 2).

수술로서 원발병소를 완전절제후 방사선치료를 시행한 1예를 제외한 7예중 치료후 1개월 이내에 임상적소견상 완전관해를 보인 2예에서 전산화단

Table 2. Treatment results and follow-up data in eight patients with olfactory neuroepithelioma

Case No.	Kadish stage	Operation	Radiation therapy	Response	Locoregional failure	Distant metastasis	End result
1	C	No	6800 cGy	PR	P+LN	-	106 month. DWD*
2	C	No	7060 cGy	PR	P	Bone	3 month. DWD
3	C	No	6400 cGy	PR	P	Brain Bone	7 month. DWD
4	B	No	6000 cGy	CR	P+LN	Lung Bone	20 month. DWD
5	C	No	6000 cGy	CR	-	Lung CNS	6 month. DWD
6	C	No	7000 cGy**	PR	?	?	F/U lost after Tx.
7	B	Yes	5400 cGy	CR	-	-	52 month. NED
8	C	No	5600 cGy	PR	P+LN	Bone CNS	13 month. DWD

*Cause of death is second primary lung cancer

**Received one course of induction chemotherapy(PVB)

DWD, Dead with Disease ; NED, No Evidence of Disease

P, Primary Failure ; LN, Regeonal Lymph Lymph Node Failure

Table 3. Staging of olfactory neuroepithelioma

- A. Tumor confine to the nasal cavity
- B. Tumor involving the nasal cavity and paranasal sinuses
- C. Tumor spread beyond the nasal cavity and para nasal sinuses including intracranial and/or orbital extension, lymph node and other distant metastases

Adapted from Kadish et al⁸⁾.

총활영을 시행하여 원발병소의 완전소실을 확인할 수 있었으나 2예 모두 각각 1년 1개월과 5개월만에 원격전이가 발견되어 1년 8개월과, 6개월 뒤에 사망하였다.

치료후 치료실패는 총 8예중 2예에서 경부임과절에 재발되었으나, 치료후 6개월뒤 경부임과절 전이를 보인 1예에서는 조직생검을 시행하지 못하였으나 경부임과절 전이를 가진채 생존하여 8년 10개월만에 발생한 우측폐의 원발성 상피세포암으로 9년 2개월만에 사망하였다. 그러나 치료후 원격전이 발생한 5명의 환자에서는 그 예후가 매우 불량하여 1년 내외에 모두 사망 하였다(Table 1).

고 찰

후각신경상피세포종은 비강상부의 후각상피세포에서 발생하는 매우 드문 악성종양으로 미국 Los Angeles County Cancer Surveillance Program의 자료에 의하면 인구 7,000,000명에서 10년간 13 case가 발생되었다고 한다⁵⁾. 1924년 Berger등이 최초로 보고한 이래 지금까지 보고된 200예를 통하여 보면 주로 남성에서 호발하며, 20대 전후와 60대 전후의 연령층에서 호발하며 10세 이하나 70세 이상에서는 발견되지 않는 것으로 보고되고 있다⁶⁾. 본 연구에서도 8예 모두가 남자에서 발생하였고 발생 연령도 이러한 견해와 비슷하게 나타났다. 발생 원인에 대해서는 특별히 알려진바 없지만 Herrold등은 nitrosodiethylamine 등을 투여하여 쥐의 비강에서 실험적으로 이와같은 종양을 유도시킨바 있으나 그 기전은 알려져 있지 않고 유전적 소인은 관련이 없는것으로 되어있다⁷⁾.

육안적 소견상 비강내 후점막부위에 용종형종괴

를 형성하여 주로 비중격의 상부1/3 부위와 사골동, 상비개 부위가 주된 원발병소로 나타난다. 현미경적 소견에서는 미분화 신경아세포나 분화가 잘된 신경세포, 신경원세사(neurofibril), 산재적이거나 다양한 세포배열, 즉 neuroepithelial rosette나 pseudorosette등의 특징을 갖고 있고 이러한 특징중에도 신경원세사의 존재 유무가 특히 진단적 가치가 높은 소견으로 알려져 있어 은염색(silver stain)등을 통한 신경원세사의 증명이 진단에 도움이 되기도 한다. Kadishi(1976)등은 후각신경상피세포종을 진단할 수 있는 histologic criteria로서 pseudorosette 세포배열을 이룬 신경상피세포, 미분화핵과 신경원 세사대(fibrillar cord)로 구성된 주변 기질조직 혈관주위에서 신경상피세포들이 pallisading형태를 갖고 현저한 미세혈관화 현상, mitotic activity가 비교적 적고 때때로 나타날 수 있는 간질석회화등을 제시한 바가 있다⁸⁾. 그러나 많은 저자들이 조직학적 소견과 fibrillary matrix에 따라 Grade I에서 Grade IV로 나누어 분화가 좋을수록 예후가 좋다고 하였으나 널리 통용되지는 못하고 있는 실정이다⁹⁾.

후각신경상피세포종의 X-선검사 소견은 한쪽 비강이나 상악동에 비특이성의 연조직종괴음영, 국소적인 석회화소견 이외에도 합병된 부비동염에 의한 부비동의 혼탁음영 점막비후소견을 동반할 수도 있으며, 국소침윤에 의한 주위골파괴 소견과 함께 두개강내 침윤소견을 보이는 경우도 있으나 본질환의 진단에 특이한 소견은 아닌것으로 알려져 있다. 이러한 소견들은 진단적 가치보다는 원발병소의 주위조직침윤정도를 파악하여 병기결정과 치료방침설정에 도움을 준다고 알려져 있다¹⁰⁾. 본 저자들의 예에서도 CT상 골파괴소견을 관찰할 수 있었고, 이와같은 소견은 검사방법 그리고 병의 진행정도에 따라 좌우될 것이라 생각된다. 최근에는 자기공명진단장치가 주위조직침윤정도를 예측하는데 많은 기여를 하고 있다.

비교적 희귀한 발생빈도로 인해 예후인자에 대한 충분한 연구가 이루어지지 않았으나 문헌상에 보고된 해부학적인 질환의 침범범위에 따라 예후를 추정하고 치료방법을 결정하는 기준으로 삼고 있다⁸⁾. Elkon(1979)등은 문헌상에 보고된 97예의 환자를 Kadish의 분류법을 적용하여 A, B, C 각

병기에서의 5년 생존율을 각각 75%, 60%, 41%로 보고하고 있다. Homzie와 Elkon (1980)은 113명의 환자를 대상으로 다변량 분석을 통하여 생존율에 영향을 미치는 중요한 예후인자로서 두개강내 침윤 여부, 경부임파절 전이, 안와와 사골동의 침윤 유무등이 중요하다고 하였다³⁾⁶⁾. 그러나 상악동이나 접형동으로의 침윤여부는 생존율에는 영향을 끼치지 않는다고 하였다. 본 저자들 견해로는 이러한 Kadish 등의 임상적 병기분류는 특히 진행된 병기 C의 경우 너무 광범위하여 임파절전이 원격전이 등을 모두 포함하기 때문에 예후를 추정하는데 부족한 듯 하며 보다 세분화된 병기체계가 필요한 것으로 사료된다.

이종양의 치료법으로는 수술, 방사선치료, 수술 및 방사선의 병용요법이 사용되어 왔으나 최근에는 진행된 병기의 환자에서 항암화학요법이 추가되고 있다. 일부에서 조기병변에서는 방사선치료, 또는 수술 단독 요법을 권유하고 있으나, 일반적으로 조기병변에서도 최초치료시 방사선 및 수술 병용요법을 권장하고 있다. Elkon(1979)등은 병기 A, B에서 수술 또는 방사선 단독치료후 재발시 남은 치료방법을 사용하여 수술방사선 병용요법과 같은 치료결과를 얻을 수 있었으나 병기 C에서는 다방면병용요법이 가장 좋은 치료방법이라 하였다. 한편 방사선치료시 국소제어에 필요한 선량은 아직까지 적정범위가 결정되어 있지 않지만 일반적으로 5000~6000 cGy/5~6wk 정도가 요구된다는데 많은 저자들이 동의 하고 있다. 한편 원발병소에 6000~7000 cGy/6~8wk의 종양선량에도 국소제어가 되지 않은 본 저자들의 예에서는 종양선량이 부족했거나 종양의 방사선내성 때문이라기 보다 너무 병소가 진행된 경우라 주측된다. 항암화학요법은 소아의 신경아세포종(neuroblastoma)에서부터 후각신경상피세포종에 적용되기 시작하여 cyclophosphamide, vincristine, thiotepa, doxorubicin, dacarbazine(DTIC), nitrogen mustard등이 단독 혹은 병용요법으로 사용되었으나 널리 사용되지는 않고 있다⁴⁾. 저자들의 예중에서도 1예에서 방사선치료전에 PVB 병합요법이 1회 시행되었으나 효과를 관정할 수 없었으며, 방사선치료후 원격전이가 발생한 3예에서 항암화학요법이 시도되었으나 질병의 진행을 막을 수 없었다.

결 론

결론적으로 후각신경상피세포종의 적절한 치료법은 앞서 언급한대로 이론이 많지만 비교적 조기병변에서도 방사선 및 수술병용요법을 통한 적극적 국소치료가 필요하며, 저자들의 예에서처럼 진행된 병변에서는 방사선, 수술, 항암화학요법이 포함되는 적극적인 다방면 요법이 시도되어야만 생존율과 삶의 질 향상에 기여할 수 있을것으로 사료된다.

References

- 1) Berger L, Llc et Richard : *L'esthesioneuroepitheliome olfactif. Bull Assoc Franc Etude Cancer* 13 : 410-421, 1924
- 2) Kim GE, Suh CO, Kim SJ, et al : *Olfactory esthesioneuroblastoma. Journal of Korean Cancer Research Association* 15 : 28-36, 1983
- 3) Elkon D, Hightower SI, Lim ML, et al : *Esthesioneuroblastoma. Cancer* 44 : 1087-1094, 1979
- 4) Wade PM, Smith RE, Johns ME : *Response of esthesioneuroblastoma to chemotherapy. Cancer* 53 : 1036-1041, 1984
- 5) Preston-Martin S, Henderson BE : *Esthesioneuroblastoma. CA* 34 : 356(letter), 1984
- 6) Homzie MJ, Elkon D : *Olfactory esthesioneuroblastoma - Variables predictive of tumor control and recurrence. Cancer* 46 : 2509-2513, 1980
- 7) Herrold KMcd : *Induction of olfactory neuroepithelial tumors in Syrian hamsters by diethylnitrosamine. Cancer* 17 : 114-121, 1964
- 8) Kadish S, Goodman M, Wang CC : *Olfactory neuroblastoma. Cancer* 37 : 1571-1576, 1976
- 9) Hyams Vj : *Olfactory neuroblastoma (case 6) : In Batsakis JG, Hyams VJ, Morales AR eds. Special Tumors of the Head Neck. Chicago, ASCP Press. 24-29, 1982*
- 10) Manelfe C, Bonafe A, Fabre P : *Computed tomography in olfactory neuroblastoma. J Comput Tomogr* 2 : 412-420, 1978