

## 후각신경아세포종의 치료 및 결과

서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 서울대학교 의학연구원 방사선의학연구소

우 흥 균 · 김 일 한

**목적 :** 후각신경아세포종은 매우 드물고 치료 방법의 결정이 어려운 종양이다. 이 연구에서는 본 병원에서 시행한 후각신경아세포종의 여러 가지 치료방법을 정리하고 최근에 발표된 문헌들을 고찰하고자 하였다.

**대상 및 방법 :** 1979년 6월부터 1997년 4월 사이에 서울대학교병원에서 후각신경아세포종으로 진단을 받고 치료를 받은 20명의 환자를 대상으로 하였다. 14명의 남자와 6명의 여자가 포함되었다. 최초 진단 시 연령은 13세부터 77세까지였으며 중앙값은 24세였다. 20명중 14명은 Kadish 병기 C였다. 환자 개개인에 따라서 수술과 방사선치료, 항암화학요법의 다양한 조합이 시행되었다. 이러한 조합으로는 수술과 수술 후 방사선치료 및 수술 후 항암화학요법 2예, 수술과 수술 후 방사선치료 6예, 수술전 항암화학요법과 수술 1예, 수술과 수술 후 항암화학요법 1예, 수술 단독만 시행 2예, 방사선치료전 화학요법과 방사선치료 3예, 방사선치료 및 방사선치료 후 항암화학요법 1예, 방사선치료 단독 3예, 모든 치료를 거부한 1예가 포함되었다.

**결과 :** 추적 기간은 2개월부터 204개월사이로 중앙값은 40개월이었다. 5년 생존율과 10년 생존율은 각각 20%와 10%였다. 4명의 환자가 자료 분석의 시점까지 생존해 있었으며 이 4명중 한명은 근치적 수술과 수술 후 방사선치료 및 수술 후 항암화학요법으로 치료를 받았으며 2명은 근치적 수술과 수술 후 방사선치료, 그리고 나머지 한명은 근치적 수술만 시행받았다.

**결론 :** 후각신경아세포종의 치료에는 첫 진단 시에 근치적 수술과 수술 전 또는 수술 후 보조적 방사선치료와 항암화학요법을 병용하는 접근이 필요할 것이다. 환자수가 적은 제한이 있으나 본 연구에서는 근치적 수술 등 국소 조절의 중요성이 강조되었다.

**핵심용어 :** 후각신경아세포종, 수술, 방사선치료, 항암화학요법

### 서 론

후각신경아세포종은 감각신경모세포종이라고도 불리는데 동양이나 서양에서 모두 그 빈도가 드물다. 기존에 발표된 연구 중 가장 많은 수의 환자를 포함하는 것이 50예를 넘지 못하고 있다.<sup>1)</sup> 후각신경아세포종은 1924년 Berger 등<sup>2)</sup>에 의해 처음 보고되었고, 대부분의 연구자들은 이 질환이 후각상피의 신경외배엽 기원으로 종양이 발생한다고 믿고 있다.<sup>3)</sup> 후각신경아세포종의 적은 빈도로 인하여 일관적인 치료방법의 결정에 어려움이 있다.

대부분의 환자가 종양의 고유한 해부학적 위치 및 증상의 늦은 발현으로 인해서 진단 당시 진행된 병기(Kadish 병기 C)에서 발견된다.<sup>1, 4~10)</sup> 그러므로 후각신경아세포종의 치료는 수술과 방사선치료, 항암화학요법 모두를 병용하는 집약적인

치료가 요구된다.

본 연구의 목적은 후각신경아세포종의 치료와 결과를 후향적으로 분석하고 이에 대한 문헌의 고찰을 시도하여 후각신경아세포종의 치료에 대한 치료의 지침을 발견하는데 도움을 얻고자 하였다.

### 방법과 재료

#### 1. 대상 환자

서울대병원 치료방사선과의 데이터 베이스를 이용하여 후각신경아세포종의 환자를 검색해서 1979년 6월부터 1997년 4월까지 후각신경아세포종으로 진단 및 치료를 받은 20예의 환자를 찾을 수 있었다. 의무기록과 방사선 필름을 열람하였다(Table 1). 모든 환자는 본 병원에서 병리학적으로 확진을 받았으며, 분석 당시에 이용 가능한 9명의 환자의 병리적 표본에 대해서는 병리학 전문의에 의해서 WHO 조직학적 분류<sup>11)</sup>에 따라서 후향적으로 병리적 분류를 시행하였다. WHO 분류는 1등급이 고도 분화된 후각신경아세포종으로 균질한 핵을 지니며 분화능이 거의 없거나 전혀 없고 풍부한 신경원

이 논문은 2000년 3월 30일 접수하여 2000년 7월 3일 채택되었음.

책임 저자: 우흥균, 서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실  
Tel: 02)760-3177, Fax: 02)765-3317  
E-mail: wuhg@snu.ac.kr

Table 1. Patient Characteristics

Case	Age	Gender	Kadish stage	WHO grade	Surgery	RT	CT	F/U (mo)	Disease state
1	14	Male	B	-	Maxil	Postop	No	2	DWD
2	17	Female	B	-	Maxil	Postop	No	204	NED
3	14	Female	C	-	Bx only	Radical	No	4	DOD
4	62	Male	C	-	Bx only	Radical	No	7	DOD
5	77	Male	C	II	Bx only	No	No	3	DOD
6	54	Male	C	-	Bx only	Radical	adj	12	DOD
7	17	Female	C	-	Bx only	Radical	neo	21	DOD
8	23	Male	C	-	Bx only	Radical	neo	65	DOD
9	52	Male	C	IV	CFR	No	neo	7	DOD
10	27	Male	A	-	excision	No	adj	37	DOD
11	42	Male	C	III	CFR	Postop	adj	24	DOD
12	24	Male	C	III	Bx only	Radical	neo	9	DOD
13	17	Female	C	-	CFR	Postop	No	48	DOD
14	62	Female	C	III	CFR	No	No	4	DOD
15	18	Male	C	IV	CFR	Postop	No	6	DOD
16	13	Male	C	-	CFR	Postop	adj	38	NED
17	36	Male	C	-	Bx only	Preop	No	3	DOD
18	34	Male	C	II	CFR	Postop	No	10	DOD
19	42	Male	A	I	CFR	No	No	26	NED
20	19	Female	B	III	CFR	Postop	No	25	NED

RT: radiation therapy, CT: chemotherapy, Maxil: maxillectomy, CFR: craniofacial resection, Bx: biopsy, Postop: postoperative, Preop: preoperative, adj: adjuvant chemotherapy, neo: neoadjuvant chemotherapy, DWD: dead without evidence of disease, NED: alive without evidence of disease, DOD: dead as a result of disease

섬유를 지니는 경우로 분류하고 2등급은 분화도, 분화능, 세포 충실성 면에서 중간정도의 특성의 상피조성을 지니는 대부분의 후각신경아세포종으로 분류한다. 3등급은 분화도, 세포밀집도, 분화능에 있어서 중등도의 특성을 지니며 Flexner 형의 로제트를 지니는 후각신경아세포종의 대부분이 여기에 속한다. 4등급은 역형성 신경세포아종으로서 침습적인 성장과 매우 나쁜 예후를 갖는다. 이들은 부동핵을 지니는 풍부한 세포질과 높은 분화능을 보이나, 신경원섬유나 로제트형성을 거의 발견할 수 없다.

14명의 남자와 6명의 여자가 포함되었으며 최초 진단 시 연령은 13세부터 77세까지 분포하여 중앙값은 24세였다. 진단 시 가장 흔한 증상은 비폐쇄와 비출혈이었다(Table 2). 진단영상으로는 컴퓨터단층촬영 또는 자기공명영상이 모든 환자에게 이용되었다. 3명의 환자에서 진단 시에 측지가 가능한 림프절종대가 있었고 모든 환자는 Kadish 병기 체계<sup>12)</sup>를 적용하여 병기를 분류하였다.

2. 수술적 치료

8명의 환자는 처음에 수술을 받지않고 조직생검만 실시하였었다. 9명은 두개안면절제술을 받았고 2명은 부분적 상악절제술을 받았고, 1명은 경구개접근법에 의한 광범위 절제술을 시행 받았다. 조직생검만 실시한 환자는 모두 병기 C였

Table 2. Symptoms at Presentation

Symptom	Number
Nasal obstruction	11
Epistaxis	8
Proptosis	4
Headache	4
Anosmia	3
Blindness	1
Diplopia	1
Visual disturbance	1
Eyeball pain	1
Hemifacial pain	1
Altered mentality	1
Nausea	1

Some patients had multiple symptoms.

다. 광범위 절제술을 시행 받은 환자는 절제술 후에 재발로 인하여 두개안면절제술을 시행 받았다.

3. 방사선치료

방사선치료는 16명에서 초기치료의 방법으로 실시되었다. 한명은 수술전 보조적 목적으로 시행하였으나 방사선치료 종결 후에 뇌척수강으로의 원격전이가 발견되었다. 수술 후 방사선치료는 8명의 환자에서 실시되었다. 한명은 7 Gy를 조사한 후에 환자가 더 이상의 방사선치료를 거부하였다. 일회

조사 선량은 1.75 Gy에서 2 Gy로서 일주일에 5회 조사하였다. 전체 조사 선량은 7 Gy에서 65 Gy까지 분포하였으며 중앙값은 55.8 Gy였다. 방사선치료가 유일한 국소적 치료로 이용되었던 나머지 8명에서 방사선량은 55.8~70 Gy까지 분포하였으며 중앙 값은 59.8 Gy이었다. 원발 부위를 치료대상으로 삼았고, 인근 림프절은 중앙이 침범하지 않은 경우 치료의 대상에 포함시키지 않았다. 전산화단층촬영을 이용한 치료계획을 시행하였고 대부분 전방 1문 및 좌우 2문으로 치료하였다. 치료는 Cobalt-60 원격치료장치 또는 4MV 선형가속기를 이용하였다.

**4. 항암화학요법**

항암화학요법은 8명의 환자에서 초기에 계획된 치료방법으로 실시하였다. 3명의 환자에서는 etoposide와 cisplatin을 수술 또는 방사선치료 전에 한명은 같은 약제를 수술 후에 투여하였다. 한명의 환자에서는 vincristine, ifosfamide, cisplatin을 근치적 방사선치료 전에 투여하였다. 한명의 환자는 cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, prednisolone을 방사선치료 후에 투여하였다. 한명의 환자는 vincristin, actinomycin-D, cyclophosphamide를 두개안면절제술 후에 방사선치료와 함께 실시하였다. 한명의 환자는 cisplatin, adriamycin, etoposide를 두개안면절제술 후에 방사선치료와 함께 투여하였다.

**5. 통계 방법**

생존율은 치료 개시일로부터 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 산출하였다. 무병기간은 치료 개시일로부터 국소 재발이나 원격전이가 발생한 날까지의 기간으로 간주하였다.

**결 과**

**1. 생존율**

모든 환자는 결과 분석의 시점에서 사망하였거나 한달 이내에 추적 검사를 실시 받았다. 한명은 진단을 받은 후에 어떠한 치료도 거부하였고 3개월째 사망하였으나 이 환자도 분석에 포함하였다. 추적기간은 2개월부터 204개월까지 분포하였으며 중앙기간은 39.6개월이었고 5년 생존율과 10년 생존율은 각각 20%와 10%였다(Fig. 1). 4명의 환자가 결과 분석 시점에서 생존해 있었다. 생존기간은 25개월부터 204개월까지 분포하였다. 생존하고 있는 환자 중 한 명은 근치적 수술과 수술 후 방사선치료 및 항암화학요법을 실시하였고 두명은 근치적 수술과 수술 후 방사선치료를 시행 받았으며, 한명은 근치적 수술만 단독으로 시행하였다.

**2. 재발 양상**

근치적 수술을 시행하지 않은 8명의 환자는 모두 완전관해를 이루지 못하였다. 8명 모두 1년 내에 질병이 진행해서 사망하였다. 나머지 12명 중 9명은 무병상태를 이룬 후에 치료실패를 경험 하였다. 가장 많은 재발은 7명에서 국소재발이었으며 2명에서는 국소 및 지역림프절 재발이었다. 초기 치료실패로서 원격전이는 한명도 없었다. 그러나 5명에서 질병의 경과 중에 원격전이가 나타났다.

**3. 예후인자**

환자수가 적기 때문에 나이, 성별, 병기, 조직학적 등급, 치료방법 모두에서 통계적으로 어떠한 유의한 차이를 보지

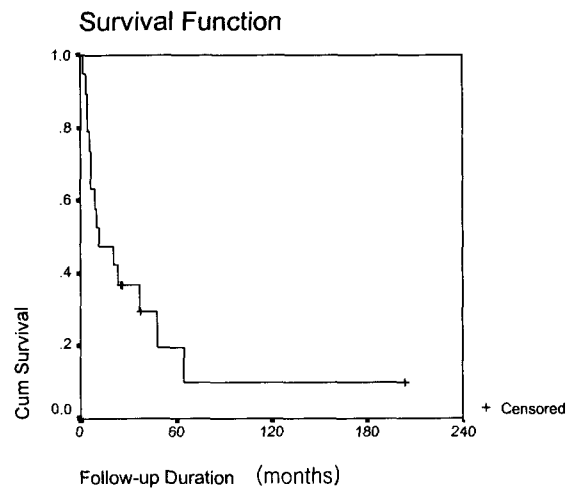
**Table 3. Treatment Results in Recently Published Literatures**

Reference	5YS/10YS	MS (month)
Foote et al. <sup>1)</sup>	69.1/	Various combination of surgery and RT
Polin et al. <sup>4)</sup>	81.0/54.5	
Irish et al. <sup>9)</sup>	75.0/	Preoperative adjuvant therapy
Eden et al. <sup>5)</sup>	78.0/71.0	
Jekunen et al. <sup>7)</sup>		27 (5~138)
McElroy et al. <sup>6)</sup>		140 (83~168)*
		32 (5~84) <sup>†</sup>
		All received salvage chemotherapy
Slevin et al. <sup>8)</sup>		36
		Surgery + RT

5YS: 5-year survival rate, 10YS: 10-year survival rate

MS: median survival duration, RT: radiation therapy

\* low grade, <sup>†</sup> high grade



**Fig. 1. Overall survival rate.**

지 않았다.

#### 4. 치료의 합병증

두개안면절제술이나 방사선치료 후에 심각한 합병증은 없었다. 한명이 두개안면절제술 후에 경미한 안검부종과 안구통을 경험하였다. 항암화학요법의 가장 흔한 합병증은 혈구 감소증이었으나 치명적인 합병증은 없었다.

### 고 찰

후각신경아세포종의 가장 흔한 증상은 비폐쇄와 비출혈이다.<sup>7-9)</sup> 이러한 증상은 보통 진행된 병기에 나타난다. Table 3에 최근에 발표된 후각신경아세포종에 대하여 환자의 특성과 다양한 치료 방법 및 결과에 대한 보고를 정리하였다. 연령 분포는 10대와 50대에 두개의 정점을 갖는 분포를 가지고 있으며 50대에 더 호발한다. 남성과 여성은 비슷한 확률로 이환되며 68%의 환자가 Kadish 병기 C였다.

다양한 치료방법이 이용되었으나, 국소조절이 가장 중요한 것으로 생각된다. Eden 등<sup>5)</sup>은 집약적 치료 후의 재발 양상에 대하여 보고하였다. 22예의 치료실패 중에 지속적으로 잔존하는 질환을 포함한 19예는 국소 재발이었다. Irish 등<sup>9)</sup>은 12명의 환자에 대한 근치적 외과적 절제술의 결과를 보고하였는데, 이들 중 9명은 두개안면절제술을 시행 받았고 다른 3명은 외과적 광역절제술을 시행 받았다. 12명중 10명은 방사선치료를 시행 받았다. 이들 중 9명은 추적기간의 중앙값인 55개월동안 무병생존 하였다. 본 연구의 결과 역시 근치적 수술의 중요성을 시사하고 있다. 20명중 4명에서 재발의 증거가 없이 생존하였는데 이들 모두는 초기 치료로서 근치적 수술을 시행 받았다.

Foote 등<sup>1)</sup>은 수술 후 보조적 방사선치료의 역할에 대해 언급하였다. 22명의 환자는 광범위 절제술만 시행 받았으며 16명의 환자는 광범위 절제술과 중앙값 55 Gy의 방사선치료를 시행 받았다. 5년 생존율이 수술단독의 경우 69%이었고 수술과 방사선치료를 병용한 경우 81%였다( $p=0.05$ ). 비록 방사선치료 시행군에 더 진행되고 덜 분화된 종양의 빈도가 높았음에도 불구하고 방사선치료를 추가한 환자에서 더 좋은 성적을 거두었다. 국소조절은 5년 국소제어율이 수술단독시행군에서 73%였으며 수술과 방사선치료의 병용치료군에서는 86%로 통계적으로 유의하지는 않았으나 좋은 경향을 보였다( $p=0.26$ ). 통계적으로 유의하게 생존율에 영향을 미치는 인자는 Hyam's grade였다.

Polin 등<sup>4)</sup>은 최근에 Virginia 대학에서의 수술전 방사선치

료 및 항암화학요법의 실시후의 근치적 수술에 대한 경험을 보고하였다. 34명의 환자에서 수술전 방사선선량의 평균은 51.1 Gy였다. 이 환자들 중 Kadish 병기 C의 환자 16명에게 수술전 항암화학요법으로 cyclophosphamide, vincristine, adriamycin을 투여하였다. 5년 생존율과 10년 생존율이 각각 87% 및 34%였다.

McElroy 등<sup>6)</sup>은 10예의 진행된 후각신경아세포종에 대한 항암화학요법의 결과를 보고하였다. 이러한 환자의 전신적인 치료에 있어서 cisplatin을 기본으로 하는 항암화학요법을 합리적인 선택이라고 제시하였다.

본 연구의 생존 결과 자료는 최근에 보고된 문헌에 비교하여 저조하였는데, 이것은 아마도 두개안면절제술이 전체 환자의 절반 이하에서만 시행되었으며 후각신경아세포종에 대한 합의된 치료방침이 없었기 때문이라 여겨진다.

발생빈도가 적기 때문에 전체적으로 인정되는 예후 인자는 없다. Foote 등<sup>1)</sup>은 전체생존율, 무병생존율, 국소조절에 대해서 Hyam's grade가 유일하게 통계적으로 유의한 예후인자라고 제시하였다. McElroy 등<sup>6)</sup>도 Hyam's grade가 항암화학요법의 반응을 예측하는데 중요하다고 제시하였다. 그러나 조직학적 분화도의 등급에 대해서 항상 문헌에 언급되는 것은 아니어서 후각신경아세포종의 연구 결과의 절반 이하에서만 Hyam's grade를 보고 하고 있다. Eden 등<sup>5)</sup>은 40명의 환자에서 진단 당시 경부 림프절의 상태, 수술전 및 수술 후 방사선치료의 추가가 아무런 생존율의 차이가 없다고 보고하였다.

대부분의 연구자들은 Kadish<sup>12)</sup>에 따른 병기체계를 이용하고 있다. Foote 등<sup>1)</sup>은 변형된 Kadish 병기체계를 제안하였는데 이 체계에서는 경부 림프절이나 원경전이를 병기 D로 정의하였다. 본 연구에서는 WHO의 조직학적인 분류<sup>11)</sup>를 이용하였는데 이는 변형된 Kadish 병기 체계와 유사하다.

결론적으로 비록 대부분의 보고들이 적은 환자수로 제한을 받기는 한다고 해도, 집약적인 접근의 역할에 대한 몇몇의 동의가 있는 상태이다. 그러나 방사선치료나 항암화학요법의 적절한 시기에 대해서는 정해진 바가 없다. 국가적으로 광범위한 전향적인 연구가 이러한 드문 종양에 대한 논쟁을 해결하기 위해 필요할 것이다. 조기 진단과 질병의 초기에 높은 의심이 역시 중요하다.

### 참 고 문 헌

1. Foote RL, Morita A, Ebersold MJ, et al. Esthesioneuroblastoma: the role of adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:835-842

2. Berger L, Luc H, Richard A. L'esthesioneuroepitheliome olfactif. Bull Assoc Fr Etude Cancer 1924;13:410-421
3. Gerard-Marchant R, Micheau C. Microscopical diagnosis of olfactory esthesioneuromas: General review and report of five cases. J Natl Cancer Inst 1965;35:75-82
4. Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, et al. The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma: The University of Virginia experience. Neurosurgery 1998;42:1029-1037
5. Eden BV, Debo RF, Lerner JM, et al. Esthesioneuroblastoma. Long term outcome and patterns of failure- the University of Virginia experience. Cancer 1994;73:2556-2662
6. McElroy Jr. EA, Buckner JC, Lewis JE. Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: The Mayo Clinic experience. Neurosurgery 1998;42:1023-1028
7. Jekunen AP, Kairemo KJA, Lehtonen HP, Kajanti MJ. Treatment of olfactory neuroblastoma. A report of 11 cases. Am J Clin Oncol 1996;19:375-378
8. Slevin NJ, Irwin CJR, Banerjee SS, Gupta NK, Farrington WT. Olfactory neural tumors-the role of external beam radiotherapy. J Laryngol Otol 1996;110:1012-1016
9. Irish J, Dasgupta R, Freeman J, et al. Outcome and analysis of the surgical management of esthesioneuroblastoma. J Otolaryngol 1997;26:1-7
10. Dulguerov P, Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970-1990. Laryngoscope 1992;102:843-849
11. Shanmugaratman K, Sobin LH. Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear, 2nd edition Washington: Springer-Verlag, 1991:68-69
12. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma: A clinical analysis of 17 cases. Cancer 1976;37:1571-1576

---

**Abstract**

## Treatment and Results of Olfactory Neuroblastoma

Hong-Gyun Wu, M.D. and Il Han Kim, M.D.

Department of Therapeutic Radiology, Seoul National University College of Medicine  
Institute of Radiation Medicine, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul, Korea

**Purpose** : Rarity of olfactory neuroblastoma makes it difficult for treating physician to practice with a consistent protocol. This study is performed to analyze our experience with various treatment modalities for patients with olfactory neuroblastoma. Discussion includes review of some recently published literatures.

**Methods and Materials** : Between June of 1979 and April of 1997, 20 patients were treated under the diagnosis of olfactory neuroblastoma at Seoul National University Hospital. There were 14 male and 6 female patients. Age at initial treatment ranged from 13 to 77 years with median of 24 years. Fifteen of 20 patients had Kadish stage C. They were treated with various combinations of surgery, radiation therapy and chemotherapy; surgery+postoperative radiation therapy+adjuvant chemotherapy for 2 patients, surgery+postoperative radiation therapy for 6, neoadjuvant chemotherapy+surgery for 1, surgery+adjuvant chemotherapy for 1, surgery only for 2, neoadjuvant chemotherapy+ radiation therapy for 3, radiation therapy+adjuvant chemotherapy for 1, radiation therapy only for 3, and no treatment for 1 patient.

**Results** : Follow-up ranged from 2 month to 204 months with mean of 39.6 months. The overall 5- and 10-year survival rates are 20% and 10%, respectively. Four patients are alive at the time of data analysis. One of four living patients was treated with radical surgery, postoperative radiation therapy and adjuvant chemotherapy, two patients with radical surgery and postoperative radiation therapy, and one with radical surgery only.

**Conclusion** : Multidisciplinary approach, including radical surgery, pre- or post-operative radiation therapy and chemotherapy, should be addressed at the initial time of diagnosis. Although limited by small number of the patients, this study suggests importance of local treatment modality, especially radical surgery in the treatment of olfactory neuroblastoma.

---

**Key Words** : Olfactory neuroblastoma, Surgery, Radiation therapy, Chemotherapy