

화학요법을 이용한 개 전파성 생식기 육종 치료 1례

김종민 · 양현국 · 신태영 · 권오경 · 남치주
서울대학교 수의과대학

A Case of Chemotherapy for Transmissible Venereal Tumor in a Dog

Jong-min Kim¹, Hyeon-kook Yang, Tae-young Shin,
Oh-kyeong Kweon, Tchi-chou Nam
College of Veterinary Medicine, Seoul National University

ABSTRACT : Chemotherapy of transmissible venereal tumor (TVT) in a dog has been tried, using vincristine, cyclophosphamide, and methotrexate. The dog was given an combination chemotherapy and underwent complete regression of the tumors with no recurrence. The result of our clinical trial indicates that combination chemotherapy is an effective modality for dogs with TVT.

Key words : chemotherapy, transmissible venereal tumor, dog

서 론

개의 전파성 생식기 육종(transmissible venereal tumor, TVT)은 교미를 통해 전파되는 외부 생식기의 종양을 말한다⁷. 암수 모두의 외부생식기 악성종양중 발생빈도가 가장 높고³² 보통 성숙한 개에서 발생하며 암수간의 성별 소인은 없는 것으로 알려져 있다^{1,20,21,38}. 외부생식기 출혈이 주증상이며, 국소입과절, 대뇌, 안구, 비장 및 간으로 전이된 예의 보고가 있으나 일반적으로 전이성이 적다^{2,5,14,15,27,49}.

TVT 치료방법은 외과적으로 절제하는 수술적 방법, 화학요법 및 방사선치료 등이 있고 이들을 단독 혹은 병용하여 치료한다^{31,32,37}. 방사선 치료가 TVT의 치료에 효과적이나 특수한 인원 및 장비가 요구되며^{2,22}, 수술적인 치료는 술후의 재발이 많은 예에서 관찰되었다^{6,23,32}. 화학요법은 종양세포의 기능을 손상시키는 약제를 투여하는 치료법으로 국소 및 전이된 종양의 치료법으로 점차 널리 이용되고 있다. 비록 정상세포에도 작용하는 독성과 종양세포가 저항력을 갖는 등의 부작용이 있기는 하나 수술로 인한 해부학적 손상의 우려가 없고 치료 효과가 좋은 장점이 있으며 최근에는 TVT에 대한 화학요법의 치료 성과가 좋은 것으로

보고되고 있다^{4,8,9,16,26}.

화학요법으로 항암제를 이용하는 방법에는 한 약제를 단독으로 투여하는 방법과 여러 약제를 병용하는 방법이 있는데 인의의 연구에서 후자가 더 효과적이고 저항성이 더 늦게 발현되는 것으로 알려져 있다³⁵.

본 증례에서는 개 전파성 생식기 육종으로 확진한 환축을 수의임상에서 이용되는 vincristine, cyclophosphamide와 methotrexate를 병용한 예가 국내에서는 보고된 바 없으며 이에 대한 치료가 양호하였기에 그 결과를 보고하는 바이다.

증 례

환축은 5년령의 수컷 진돗개로 포피에서의 간헐적인 출혈을 주호소로 내원하였다. 육안소견으로는 귀두 팽대부 전연둘레에 양배추꽃 모양의 직경 2cm크기의 종양이 광범위하게 발견되었다(사진 1). 생검에 의한 조직소견은 크기가 다양한 난원형 세포가 관찰되었고 세포의 핵은 변연에 위치하였으며 세포질의 염색성은 다양하였다. 이상의 소견으로 개 전파성 생식기 육종으로 진단하였다.

치료는 Animal Medical Center의 치료법⁷에 따라 실시하였다. vincristine (0.0125 mg/kg, 빈크란[®], 이연제약, IV, weekly), cyclophosphamide (1 mg/kg, 알키록산

¹Corresponding author.

Table 1. Hematological and serum biochemical data in the dog with chemotherapy

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	911	982	941	819	941	872	1005	846	820	850	822
PCV (%)	52	49	51	49	51	48	51	48	47	46	48
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	905	515	880	690	505	600	650	1040	640	890	485
TP (g/dl)	7.5	7.6	7.5	7.4	7.5	7.4	7.5	7.3	7.4	7.3	7.6
Fib. (mg/dl)	200	300	200	200	200	100	200	300	200	200	200
ALT (IU/l)	35	52	23	19	37	12	33	45	61	12	51
BUN (mg/dl)	8	6	4	5	2	5	10	8	8	8	8
Creatinine (mg/dl)	1.0	1.0	1.0	1.0	0.9	0.9	1.0	0.9	0.9	1.4	1.1
Glucose (mg/dl)	94	117	122	121	110	116	119	126	119	102	83
Albumin (g/dl)	4.4	4.1	4.1	4.2	4.4	4.3	4.4	4.6	5.1	4.7	4.4



Fig 1. Cauliflower-like tumors are located at the base of the penis at time of entry.

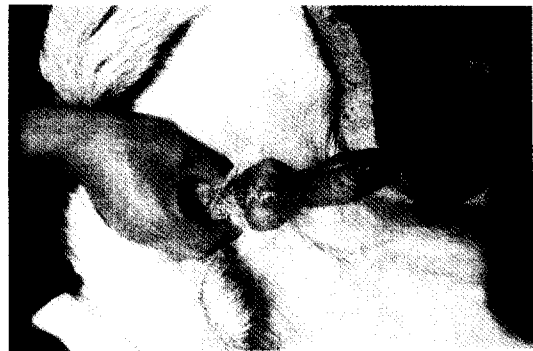


Fig 2. Most of tumors are disappeared by 8 week chemotherapy.

정[®], 중외제약, orally, daily), 그리고 methotrexate (0.5 mg/kg, 엠텍세이트 피에프[®], 명지약품, IV, weekly)를 15주간 치료하였다. 치료 2주째부터 mass가 분리되기 시작했으며 3주째에는 mass가 변색되었고 4주째에는 90%정도가 소멸되었다(사진 2). 치료 11주째에 mass가 완전히 소멸된 것을 확인하여 15주에 투약을 중지하였다. 매주 처치전에 혈액 및 혈청화학 검사를 실시한 후 투약하였으며 치료 전기간에 걸쳐 식욕 및 신체 상태는 이상이 없었다. 혈액검사 소견 및 혈청화학 검사에서 특별한 이상을 발견할 수 없었다(표 1).

치료 15주까지 주 1회씩 검사하였으며 전이나 재발은 없었고 치료 20주부터 정상적으로 교미하였다. 95년 6월부터 96년 6월 까지 6회를 교미하였을 때 다른 개의 전염도 관찰되지 않았다.

고 찰

개 전파성 생식기 육종(TVT)은 세계적으로 발생하는 성숙한 동물의 생식기 종양이다²⁰. 대부분 외부생식

기에서 발생하는데 양배추꽃 모양이며 취약하고 적색을 띤다^{3,21}. 수컷의 음경귀두부 주위에 자주 발생하므로 검사를 위해서는 음경을 완전히 노출시켜야 하며, 포피나 질에서의 출혈, 인근 임파절의 종대 또는 결절상의 궤양화된 피부종양이 특징적이다^{1,20,21,32}.

TVT의 수술적 치료법은 초기의 생검 혹은 수가 적고 크기가 작은 외부생식기에 단독으로 생긴 경우에만 지시된다¹. 또 종양이 외부생식기에만 존재하고 절제가 완전한 경우라도 약 20%가 다시 발생하는 것으로 보고되었고 생식기 외부에 발생한 TVT의 경우 재발가능성이 약 60%로 증가한다³². 방사선 치료도 TVT에 효과적이나 특수한 장비와 인원이 요구되는 관계로 수의 임상에서는 보편적이지 못하다^{4,12}. 화학요법도 약물자체가 발암가능성을 가지는 등의 독작용으로 인해 많은 논의가 있으나 TVT는 예외로 여러 항암제에 의해 잘 치료되는 것으로 알려져 있다^{3,8,9,10,26}.

화학요법으로 이용하는 약제는 인의에서 약 50종에 달하며 수의 임상에서는 이보다 소수의 약제가 이용되고 있고 각 약제의 특성을 이해하는 것이 치료에 효

과적이다³⁴. 항암제로서 단일제제만을 이용하는 경우 여러 약물을 병용하는 것보다 독성이 적고 경비가 절감되거나 효과가 감소하며 종양이 이 약물에 대해 저항성을 나타낸다는 단점이 있다^{18,29,30,33}. 여러 약제를 병용하는 경우 독성과 비용이 증가하나 일반적으로 효과가 더욱 좋고 저항성이 서서히 생기는데, 그 이유는 각 약제별로 종양세포에 작용하는 기전이 서로 다르고 세포주기의 각각 다른 단계에서 작용하므로 이들 약제를 혼합하여 치료할 때 더욱 더 효과적일 수가 있기 때문이다¹⁶. 본 증례에서도 vincristine, cyclophosphamide와 methotrexate를 복합 투여하였다.

Vincristine은 *Vinca rosea*로부터 추출되는 식물성 알칼로이드로서 종양세포의 유사분열시기중 metaphase에 특이적으로 작용하며 이때 방추사의 소실로 인한 염색체의 세포질내 분산을 야기하여 종양세포를 소멸시킨다³⁵. Cyclophosphamide는 세포주기에 비특이적인 약물로서 모든 시기의 세포에 다 작용할 수 있고 DNA와 교차결합을 일으켜 세포생존을 억제시키는 약물^{17,19}로 vincristine과 더불어 수의임상에서 가장 많이 이용되는 항암제이다^{32,36}. methotrexate는 종양세포의 항대사제로 세포대사에 필수적인 효소작용을 억제함으로써 세포의 정상대사 과정을 저해시킨다^{17,19}. Vincristine과 cyclophosphamide는 단독으로도 TVT에 대해 좋은 치료결과를 나타내었으나^{8,9,10,25} 본 증례에서 methotrexate와 병용한 경우 vincristine과 cyclophosphamide의 용량을 반으로 줄일 수 있으며 치료에도 효과적이었다.

항암제를 이용할 때 나타날 수 있는 독성으로는 골수 손상(백혈구와 혈소판의 감소증, 빈혈), 위장관 장애(구토, 설사), 알레르기성 반응, 심장 장애(울혈성 심근병, 울동부정), 방광염, 국소적인 피부독성(국소성 봉와직염) 등이다^{10,11,13,25,28}. 본 치료예에서 이와 같은 부작용은 관찰되지 않았으며 치료 기간중 간헐적인 백혈구 감소증은 골수장애에 의한 것으로 생각되나 치료를 중지해야 하는 수준인 microliter당 4000개 이하¹⁸보다는 상회하였으므로 계속 투여하였고 백혈구 수는 곧 상승되었다. 종양에 의해 야기되는 저혈당증은 도세포종(insulinoma)과 대부분 관련되나 다른 종양에서도 발생한다²⁷. 그러나 본 치료예에서 치료 전기 간에 걸친 혈당농도는 정상이었다.

결 론

5년령의 진돗개가 포피에서의 간헐적인 출혈을 주소로 내원하여 육안 및 병리조직 검사에 의해 개 전

과성 생식기 육종으로 진단하였다. vincristine (0.0125 mg/kg, IV, weekly), cyclophosphamide (1 mg/kg, orally, daily), 그리고 methotrexate (0.5 mg/kg, IV, weekly)를 복합한 화학요법을 15주동안 실시한 결과 4주경부터 종양이 차츰 감소되다가 11주째에 종양이 완전히 치료되었다. 치료기간동안 신체검사, 혈액학 및 혈청화학적 검사 결과 심한 부작용은 없었고, 다른 기관으로의 전이나 재발도 관찰되지 않았다. 개 전과성 생식기 육종에서 vincristine, cyclophosphamide, methotrexate를 병용한 화학요법으로 효과적인 결과를 얻었다.

참고문헌

1. Amber E, Henderson RA. Canine Transmissible Venereal Tumor: Evaluation of Surgical Excision of Primary and Metastatic Lesion in Zaria-Nigeria. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; 18: 350-352.
2. Amber EI, Adeyanju JB. Oronasal Transmissible Venereal Tumor in a Dog. *Mod Vet Prac* 1986; 67: 154.
3. Amber EI, et al. Single-drug Chemotherapy of Canine Transmissible Venereal Tumor with Cyclophosphamide, Methotrexate or Vincristine. *J Vet Intern Med* 1990; 4: 144.
4. Broadhurst J. Neoplasms of the reproductive system, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy V*. W. B. Saunders, 1974; 928-937.
5. Brodey RS, Roszel JF. Neoplasms of the canine uterus, vagina and vulva: A clinicopathological survey of 90 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1967; 151: 1294-1307.
6. Brodey RS. Canine and Feline Neoplasia. *Adv Vet Sci Comp Med* 1970; 14: 309.
7. Brown NO, Calvert CA, MacEwen EG. Chemotherapeutic management of transmissible venereal tumor in 30 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 176: 983-986.
8. Brown NO, et al. Follow-up on Chemotherapy of Venereal Tumors. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 177: 676.
9. Calvert CA, et al. Vincristine for treatment transmissible venereal tumor in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 163.
10. Chabner BA. The role of drugs in cancer treatment. In Chabner BA (ed): *Pharmacologic Principles of Cancer Treatment*. W.B. Saunders, 1982.
11. Conroy JD. The etiology and pathogenesis of alopecia. *Comp Cont Educ Pract Vet*. 1979; 1: 806.
12. Cothin E. Neoplasia in the Dog. *Vet Sci* 1954; 66: 879-888.
13. Crow SE, et al. Cyclophosphamide induced cystitis in the dog and cat. *J Am Vet Med Assoc* 1977; 171:

- 259.
14. Dass LL, *et al.* Malignant Transmissible Venereal Tumor. *Canine Pract* 1986; 13: 15.
 15. Fallon RK, Swayne DE. Canine Transmissible Venereal Tumor. *Comp Cont Edu* 1984; 6: 415.
 16. Hansen JF, Carpenter RH. Fatal acute systemic anaphylaxis and hemorrhagic pancreatitis following asparaginase treatment in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1983; 19: 977.
 17. Haskell CM. Drugs used in cancer chemotherapy. In Haskell CM (ed): *Cancer Treatment*, W.B. Saunders. 1980
 18. Haskell CM. Principles of Cancer Chemotherapy. In Haskell CM (ed): *Cancer Treatment*, W.B. Saunders. 1980: 27-52.
 19. Hess Pw, *et al.* Principles of cancer chemotherapy. *Vet Clin North Am.* 1977; 7: 21.
 20. Higgins DA. Observations on canine transmissible venereal tumour as seen in the Bahamas. *Vet Rec* 1966; 79: 67-71.
 21. Johnston DE. Canine Surgery, In Archibald (ed), 1st ed. A.V.P. Inc. 1965: 622.
 22. Johnston SD. Biology of neoplastic disease. In Slatter DH (ed): *Textbook of Small Animal Surgery*, 2nd ed. W.B.. Saunders. 1985; 2027-2036.
 23. Karlson AG, Mann FC. The Transmissible Venereal Tumor of Dogs: Observation of Forty Generation of Experimental Transfers. *Ann NY Acad Sci* 1952; 54: 1197-1213.
 24. MacEwen EG. Cancer chemotherapy. In Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy VII*. W.B. Saunders. 1980.
 25. MacEwen EG. Transmissible venereal tumor: *Small Animal Clinical Oncology*, 2nd ed. W.B. Saunders. 1996: 534.
 26. O'Keefe DA. Tumors of the genital system and mammary glands, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 4th ed. W.B. Saunders. 1995: 1701.
 27. Oduyne OO, *et al.* Metastatic Transmissible Venereal Tumor in a Dog. *J Small Anim Pract* 1973; 14: 625.
 28. Oglivie GK. *Chemotherapy.: Small Animal Clinical Oncology*, 2nd ed. W.B. Saunders. 1996: 74.
 29. Oglivie GK. Moore AS. *Chemotherapy: Properties, Uses and Patient Management. In managing the Veterinary Cancer Patient: A Practice Manual.* Veterinary Learning Systems. 1995: 64-86.
 30. Oglivie GK. Principles of oncology. In Morgan RV (ed): *Handbook of Small Animal Internal Medicine.* Churchill-Livingstone. 1992: 799-812.
 31. Phillips PJ. Surgical Treatment of Venereal Sarcoma. *Ind Vet J* 1968; 45: 874.
 32. Prier JE, Johnson JH. Malignancy in a canine transmissible venereal tumor. *J Am Vet Med Assoc* 1964; 145: 1092-1094.
 33. Rosenthal RC. Chomotherapy. In Winthrow SJ, MacEwen EG (eds): *Clinical Veterinary Oncology*. W.B. Saunders. 1989.
 34. Rosenthal RC. Chomotherapy: in Slatter DH (ed): *Textbook of Small Animal Surgery*, 2nd ed. W.B. Saunders. 1985: 2067.
 35. Rosenthal RC. Clinical applications of vinca alkaloids. *J Am Vet Med Assoc* 1981; 179: 1084.
 36. Theilen GH, *et al.* Chemotherapy. In Theilen GH, Madwell BR (eds): *Veterinary Cancer Medicine*, 2nd ed. Lea & Febiger. 1987.
 37. Tutt JB. Transmissible Venereal Tumor: Case Report. *Vet Rec* 1969; 84(1): 13.
 38. Wettimuny S. Canine neoplasia in Sri-Lanka. *Ceylon Vet J XXIII: Ind Vet J* 1975; 42: 973.
 39. Yang TJ. Metastatic Transmissible Venereal Sarcoma in a Dog. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190: 555.