

개에서 골육종의 절제술과 cisplatin병용치료 3례

홍성혁 · 권오경^{1*}

동경대학교 농학생명과학연구과 수의외과학전공

*서울대학교 수의과대학

Canine Osteosarcoma Treated by Surgery in Combination with Cisplatin in Three Dogs

Sung-Hyeok Hong and Oh-Kyeong Kweon^{1*}

Laboratory of Veterinary Surgery, Division of Veterinary Medical Sciences, The University of Tokyo

*College of Veterinary Medicine, Seoul National University

ABSTRACT: Two dogs with spontaneously developing osteosarcoma of the extremities and one dog with spontaneously developing osteosarcoma of the mandible were referred to the University of Tokyo Veterinary Medical Center. Three dogs were diagnosed as osteosarcoma by clinical sign, radiography, and histological examination. After diagnosis, two dogs was treated by amputation and one dog by partial mandibulectomy. Three weeks after the surgery, all dogs administered cis-diamminedichloroplatinum(cisplatin) chemotherapy 40-50 mg/m², IV of body surface. After cisplatin therapy, dog 1 and dog 3 survived without overt metastasis. Dog 2 died of metastatic disease. The survival times of dog 1, dog 2, and dog 3 were estimated to be 69.5, 36.3 and 66.4 weeks, respectively. It was thought that the surgery in combination with cisplatin chemotherapy was a useful method to treat a canine osteosarcoma.

Key words: Osteosarcoma, Surgery, Cisplatin, Dog

서 론

개에서 골육종은 가장 빈번히 발생하는 원발성 골종양이며 악성골종양의 80%가 골육종으로 개의 악성 종양의 2-7%를 차지한다⁹. 골육종은 대형견에서 그리고 암컷보다 수컷에서 빈발한다^{1,2,13,24}. 이와같은 골육종은 미국에서 1년동안 8,000건에서 10,000건 정도가 발생되어 대형견종의 주요한 사인으로 알려져 있다²². 골육종은 6개월령의 어린개에서 발생하기도 하지만 대체적으로 중년이나 노령의 개에서 발생하며¹⁹, 장골의 골간단부위에서 기원되는 경우가 많다¹³. 조직학적으로 골육종은 osteoid를 산생하는 것이 특징이다.

골육종은 체측골격계보다 사지골격에서 빈발한다. 또한 하악골 및 두부의 골육종은 전이율이 낮으며 사지골격에 발생한 골육종보다 예후가 좋다고 한다^{8,20}. 또한 골육종은 개의 크기 및 종양 발생부위에 따라 악성도에 차이를 보인다⁵. 이런 원인은 확실히 알려지

지 않았지만 조직병리학적으로 상이하고 발생한 부위에 따라서 국소환경이 차이를 나타내기 때문이라고 하였다⁶.

전통적인 골육종의 치료법은 단각술이다^{1,3}. 한편 골육종은 악성도가 높으며 초기에 전이가 발생하는 원발성 골종양이다. 수술후 절제부의 종양은 제어하기 쉽지만 90%의 환축이 단각수술후 1년 이내에 전이가 일어난다¹. 특히 골육종은 진단시에 98%정도가 이미 micrometastases가 존재한다고 보고 된 바 있다^{4,12,14,25}. 단각수술후의 평균생존기간은 3개월내지 6개월이라고 하였다^{1,15,18}. 한편 생존기간을 늘리기 위해 보조요법으로서 화학요법 및 면역요법 또는 항응고요법 등을 실시하였으나 성공적인 결과를 얻지 못하였으나^{6,7,15,18} cisplatin(cis-diamminedichloroplatinum)을 투여하여 평균생존기간을 연장시키는 성공적인 결과를 얻었다고 보고하였다^{17,21}.

이 논문에서는 골육종으로 내원한 환축들을 단각술 및 하악절제술을 실시한 후 보조요법으로서 항암제인 cisplatin을 투여하여 생존기간을 연장시킨 증례들을 보고하고자 한다.

¹Corresponding author.

증례 1

병력 (Table 1)

우측 하악의 종창을 보이는 6.7kg, 10년령의 암컷 Shetland Sheepdog이 동경대학 부속기축병원에 내원하였다.

신체검사 및 혈액검사 소견

신체검사소견상 전신림프절의 종창은 없었으며 체온은 39°C, 심박수 122회/분, 호흡은 정상이었다. 혈액검사 소견은 별다른 이상은 없었다.

방사선검사 및 생검 검사

종양은 우측하악 선단을 넘어서 좌측하악 선단까지 골흡수상이 확인 되었으며 흉부의 방사선사진으로 볼 때 전이는 확인되지 않았다. 생검결과 골육종으로 판단되어 하악절제술을 실시하였다 (Fig. 1).

수술 및 화학요법 (Table 2)

전마취제로 atropine sulfate(0.05 mg/kg, SC)를 전처치한 후 medetomidine 60 µg/kg과 midazolam 0.2 mg/kg, 혼합하여 IM으로 진정시킨 후 X-선 및 CT검사를 실시하였다. 마스크로 isoflurane을 흡입시킨 후 마취도입하여 삽관하였다 삽관후 isoflurane으로 유지마취하였다.

구순부로부터 제 3전구치까지 피부를 박리한 후 우측 제 3전구치와 좌측 제 2전구치 후방부까지 하악골 절제를 실시하였다

수술 3-4주 후에 항암제인 cisplatin을 투여하였다¹¹. 항암제 투여 후 부작용으로 혈뇨, 신기능의 저하, 설사증상을 보였으나 대증치료로 호전 되었다.

증례 2

병력 (Table 1)

좌측후지 슬관절부의 동통과 종창을 보이는 36kg, 10년령의 거세한 숫컷 아키다가 동경대학 부속기축병원에 내원하였다.

신체검사 및 혈액검사 소견

신체검사소견상 전신림프절의 종창은 없었으며 체온은 39.6°C, 심박수 124회/분, 호흡은 정상이었다. 혈액검사 소견에 별다른 이상은 없었다.

방사선검사 및 생검 검사

종양은 좌측 대퇴골 슬와면부에 골증식상이 확인



Fig 1. A radiograph of a 10-year-old female Shetland Sheepdog with osteosarcoma in the mandible. There was bone lysis findings in the mandible.

Table 1. Clinical characteristics and treatment of the osteosarcoma dogs enrolled in the study

Dog no.	Sex (status) ^a	Age(yr)	Weight(kg)	Breed	Primary site
1	F	10	6.7	Shetland Sheepdog	Mandible
2	M(C)	10	36.0	Akita	Lt distal femur
3	F	4	6.0	Shih Tzu	Lt Humerus

^aC, castrated

Table 2. Treatment and outcome in osteosarcoma dogs

Dog no.	Treatments	Metastasis	Survival times(weeks)	Complications
1	Mandibulectomy+Cisplation	No	69.5	Transient renal failure, hematuria, diarrhea
2	Amputation+Cisplation	Rt/Lt medial epicondyle	36.3	No
3	Amputation+Cisplation	No	66.4	No

되었으며 흉부의 방사선사진으로 볼 때 전이는 확인되지 않았다. 생검결과 골육종으로 판단되어 단각술을 실시하였다 (Fig. 2).

수술 및 화학요법 (Table 2)

전마취제로 atropine sulfate (0.05 mg/kg, SC)를 전치치한 후 thiopental sodium (12.5 mg/kg, IV)로 도입마취하였다. 삽관후 isoflurane으로 유지마취하였다.

환측의 좌측 후지의 단각술을 실시하였다. 수술후



Fig 2. A radiograph of a 10-year-old castrated male Akita with osteosarcoma in the left distal femur. There was bone production findings in the distal femur

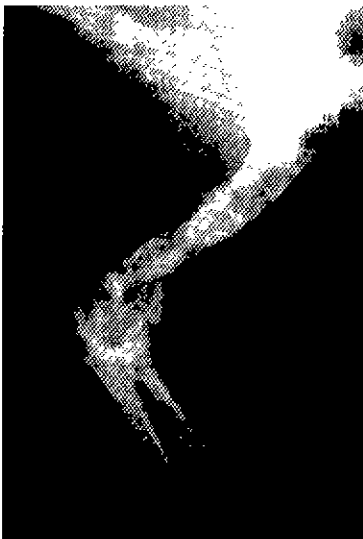


Fig 3. A radiograph of a 4-year-old female Shih Tzu with osteosarcoma in the left humerus. There was bone lysis findings in the left distal femur

Table 3. rotocols of cisplatin treatment in osteosarcoma dogs

Pretreatment	Saline(105 ml/hr, IV, for 6-12 hr)
	Mannitol(15 g/m ² , IV, 30 min)
	Butorphanol(0.1 mg/kg, IM, IV)
Chemotherapy	Cisplatin(40-50 mg/m ²)
	Mannitol(10 g/m ²)
	Saline(70 ml/m ²), IV, 20 ml/hr
Posttreatment	Salme(105 ml/hr, IV)

butorphanol 0.1 mg/kg을 근육주사 하였다.

수술 3-4주 후에 항암제인 cisplatin을 투여하였다¹¹. 항암제 투여 후 별다른 부작용은 관찰되지 않았다.

수술 7개월 후에 양쪽 상완골의 내측상 관절염기에 골흡수상이 관찰되었다.

증례 3

병력 (Table 1)

좌측 전지의 종창, 동통과 파행을 보이는 6kg, 4년령의 암컷 Shih Tzu가 동경대학 부속가축병원에 내원하였다.

신체검사 및 혈액검사 소견

신체검사 소견상 전신림프절의 종창은 없었으며 체온은 39.3°C, 심박수 135회/분, 다호흡을 보였다. 혈액검사 소견에 별다른 이상은 없었다.

방사선검사 및 생검 검사

종양은 좌측 상완골에 골흡수상이 확인되었으며 흉부의 방사선사진으로 볼 때 전이는 확인되지 않았다 (Fig. 3). 생검결과 골육종으로 판단되어 단각술을 실시하였다.

수술 및 화학요법 (Table 2)

전마취제로 atropine sulfate (0.05 mg/kg, SC)를 전치치한 후 thiopental sodium (12.5 mg/kg, IV)로 도입마취하였다. 삽관후 isoflurane으로 유지마취하였다.

환측의 좌측 전지의 단각술을 실시하였다. 수술후 butorphanol 0.1 mg/kg을 근육주사 하였다

수술 3-4주 후에 항암제인 cisplatin을 투여하였다¹¹. 항암제 투여 후 별다른 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

골육종은 개에서 자연적으로 빈발하는 골종양이다⁹.

또한 골육종은 중년이나 노령의 개에서 발생하며, 두 번째로는 3살 이하의 어린 개에서 발생한다². 본 증례에서는 4살이상의 중년, 노령의 개에서 발생하였다.

골육종의 단각수술 단독의 경우 평균 생존기간은 19.8주이며, 2마리의 개에서 단각수술만으로도 생존기간이 연장되었다고 하였다^{1,22}. 그러나 대부분의 개 (72.5%)에서 전이로 인한 질환이 발생해 폐사되거나 안락사되었다고 하였다²². 부검 결과 전이는 여러장기에 퍼져있었으며, 특히 임상적으로 전이를 처음으로 확인할 수 있는 곳은 폐였다^{1,24,9}.

수술후나 수술전의 보조적인 화학요법 치료를 실시하는 것은 종양의 전이를 지연시키거나 감소시키는데 도움을 준다고 한다¹.

또한 단각수술과 같은 수술적 절제 후에 보조적인 화학요법을 병용함으로써 생존기간을 연장시킨다고 알려져 있다²⁵. 그러나 불행하게도 이러한 치료법에 불구하고 개의 약 90% 정도는 폐로의 전이가 일어나 폐사한다고 하였다¹⁰. 또한 한 연구결과에 의하면 보조적인 화학요법을 이용한 개에서는 골전이 증가되었다고 보고 하였다^{17,21}. 최근의 연구결과에 의하면 54.6%에서 골전이가 일어나 치료를 실패하였다고 하였다²¹. 본 증례2에서도 폐전이는 관찰되지 않았으나, 수술후 7개월에 좌우측 상완골의 내측상관절용기에 골흡수상의 골전이를 확인할 수 있었다. 이러한 관찰로 볼 때 화학치료가 종양의 전이양상을 변환시킨다는 것을 시사하는 것으로 사료된다. 또한 본증례에서는 없었지만 종양의 재발로 인해 약 1.8%의 개가 안락사되었으나 이러한 문제는 단각술을 할 때 가능한 한 광범위한 연부조직의 절제를 실시하면 피할 수 있다고 보고하였다²².

본 증례 1과 증례 3에서는 cisplatin투여로 인한 화학요법의 복합증이 나타나지 않았다. 증례 2에서는 일시적인 가벼운 신부전 증상이 나타났지만, 대증치료에 잘 반응을 보여 BUN치가 정상치로 돌아와 신기능 및 다른 복합증은 확인되지 않았다. LaRue 등¹¹도 단 한 마리의 개에서 신부전 증상을 보였지만 대증치료로 바로 복합증을 교정할 수 있었다고 보고하였다 이와 같은 연구결과는 본증례와 일치하는 것으로 cisplatin이 화학요법 복합증이 적으며 이러한 복합증은 바로 교정이 가능하며, 골육종 환축의 생존기간을 연장시키는 좋은 치료제임을 시사하는 것으로 사료된다.

최근의 연구결과에 의하면 개의 골육종은 부위-특이적인 생물학적 양상을 보인다고 하였다⁵. 한 연구에 의하면 하악골 골육종²³은 사지골격²⁴이나 늑골의 골

육종¹⁶보다 예후가 양호하다고 하였다. 또한 Cooley와 Waters²는 소형견종의 골육종은 대형견종의 골육종과 상이한 병태학적 양상을 나타낸다고 하였다. 본 증례 1은 소형견으로서 원발소가 하악골로 주축골격계에 발생하였으며 예후가 양호하였다. 또한 증례 2는 대형견으로서 원발소가 대퇴골로 사지골격계에 발생하였으며 다른 증례보다 악성도가 높은 양상을 보였다. 증례 3은 소형견으로서 원발소가 상완골로 사지골격계에 발생하였으며 예후는 양호하였다. 이상의 결과로 미루어볼 때 골육종은 부위-특이적인 양상을 보이며 소형견과 대형견의 병태생리가 상이하다는 것을 뒷받침하는 좋은 결과라고 사료된다.

이상의 증례들을 통해 볼 때 개의 골육종은 중년이나 노령의 개에서 빈발하며, 대형견에서는 사지골격계에 많이 발생하며, 소형견에서는 주축골격계에서 많이 발생한다. 초기에 전이가 일어나 폐사하거나 안락사를 시키는 경우가 많지만, 본증례와 같이 단각술 및 하악절제술과 같은 종양 절제술과 화학요법을 병용하면 특별한 부작용 없이 환축의 생존기간을 연장시키며, 전이를 지연시키거나 감소시켜 좋은 예후를 기대할 수 있다고 사료된다.

결 론

하악골의 종창을 보이는 6.7 kg, 10년령의 Shetland Sheepdog, 좌측후지 슬관절부의 동통과 종창을 보이는 36 kg, 10년령의 아키다, 좌측 전지의 종창, 동통과 파행을 보이는 6 kg, 4년령의 암컷 Shih Tzu가 동경대학교 부속기축병원에 내원하였다.

방사선촬영 및 조직병리학적검사결과 골육종으로 진단되어 단각술과 하악절제술을 실시한 후 화학요법제인 cisplatin을 투여하였다. 단각술 단독으로 실시한 경우의 평균생존기간 보다 화학요법 투여 후 생존기간이 연장되었다. 또한 증례 1과 증례 3에서는 특별한 복합증과 종양의 전이가 없었으며 증례 2에서는 가벼운 복합증이 있었으나 바로 교정되었다. 이상의 연구결과로 볼 때 개에서 골육종의 치료에 단각술과 같은 종양절제술과 더불어 화학요법제인 cisplatin을 병용투여하면 좋은 예후를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 증례를 작성하는데 많은 도움을 주신 Dr Nobuo Sasaki께 감사드립니다.

참고문헌

1. Brodey RS, Abt DA. Results of surgical treatment in 65 dogs with osteosarcoma. *J Am Vet Med Assoc* 1976; 168: 1032-1035.
2. Brodey RS, Riser WH. Canine osteosarcoma: a clinicopathologic study of 194 cases. *Clin Orthop Rel Res* 1969; 62: 54-64.
3. Brodey RS. Surgical treatment of canine osteosarcoma. *J Am Vet Med Assoc* 1965; 147: 729-735.
4. Brodey RS. The use of naturally occurring cancer in domestic animals for research into human cancer: general considerations and a review of canine skeletal osteosarcoma. *Yale J Biol Med* 1979; 52: 345-361.
5. Cooley DM, Waters DJ. Skeletal neoplasms of small dogs: a retrospective study and literature review. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33: 11-23.
6. Cotter SM, Paker LM. High-dose methotrexate and leucovorin rescue in dogs with osteogenic sarcoma. *Am J Vet Res* 1978; 39: 1943-1945.
7. Hamilton HB, LaRue SM, Withrow SJ. The effect of RA233 on metastasis in naturally occurring canine osteosarcomas. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 48: 1380-1382.
8. Hammer AM, Weeren FR, Weisbrode SE, Padgett SL. Prognostic factors in dogs with osteosarcomas of the flat or irregular bones. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995; 31: 321-326.
9. Jongeward SJ. Primary bone tumors. *Vet Clin North Am*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1985; 15: 609-641.
10. Knapp DW, Waters DJ. Naturally occurring cancer in pet dogs: important models for developing improved cancer therapy for humans. *Mol Med Today* 1997; 1: 8-11.
11. LaRue SM, Withrow SJ, Powers BE, Wrigley RH, Gillette EL, Schwarz PD, Straw RC, Richter SL. Limb-sparing treatment for osteosarcoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 195: 1734-1744.
12. LaRue SM, Withrow SJ. Tumors of the skeletal system. In: Withrow SJ, MacEwen EG. eds. *Clinical Veterinary Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott. 1989: 234-252.
13. Ling GV, Morgan JP, Pool RR. Primary bone tumors in the dog: a combined clinical, radiographic and histologic approach to early diagnosis. *J Am Vet Med Assoc* 1974; 165: 55-67.
14. MacEwen EG. Spontaneous tumors in dogs and cats: models for the study of cancer biology and treatment. *Cancer Metastasis Rev* 1990; 9: 125-136.
15. Madewell BR, Leighton RL, Theilen GH. Amputation and doxorubicin for treatment of canine and feline osteogenic sarcoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1978; 14: 278-293.
16. Matthiesen DT, Clark GN, Orsher RJ, Pardo AO, Glennon J, Patnaik AK. En bloc resection of primary rib tumors in 40 dogs. *Vet Surg* 1992; 21: 201-204.
17. Mauldin GN, Matus RE, Withrow SJ, Patnaik AK. Canine osteosarcoma. Treatment by amputation versus amputation and adjuvant chemotherapy using doxorubicin and cisplatin. *J Vet Intern Med* 1988; 2: 177-180.
18. Meyer JA, Dueland RT, MacEwen EG, Macy DW, Hoefle WD, Richardson RC, Alexander JW, Trotter E, Hause WR. Canine osteogenic sarcoma treated by amputation and MER: an adverse effect of splenectomy on survival. *Cancer* 1982; 49: 1613-1616.
19. Phillips L, Hager D, Parker R, Yanik D. Osteosarcoma with a pathologic fracture in a six-month-old dog. *Vet Radiol* 1986; 27: 18-19.
20. Pool RR. Tumors of bone and cartilage. In: Moulton JE. ed. *Tumors of domestic animals*. 3rd ed. Berkeley: Univ Calif Press. 1990: 157-230.
21. Shapiro W, Fossum TW, Kitchell BE, Couto CG, Theilen GH. Use of cisplatin for treatment of appendicular osteosarcoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 192: 507-511.
22. Spodnick GJ, Berg J, Rand WM, Schelling SH, Couto G, Harvey HJ, Henderson RA, MacEwen G, Mauldin N, McCaw DL, Moore AS, Morrison W, Norris AM, O'Bradovich J, O'Keefe DA, Page R, Ruslander D, Klausner J, Straw R, Thompson JP, Withrow SJ. Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978-1988). *J Am Vet Med Assoc* 1992; 200: 995-999.
23. Straw RC, Powers BE, Klausner J, Henderson RA, Morrison WB, McCaw DL, Harvey HJ, Jacobs RM, Berg RJ. Canine mandibular osteosarcoma: 51 cases (1980-1992). *J Am Anim Hosp Assoc* 1996; 32: 257-262.
24. Tjalma RA. Canine bone sarcoma: estimation of relative risk as a function of body size. *J Natl Cancer Inst* 1966; 36: 1137-1150.
25. Withrow SJ, Powers BE, Straw RC, Wilkins RM. Comparative aspects of osteosarcoma: dog versus man. *Clin Orthopaed Rel Res* 1991; 270: 159-168.