

## 개에서 발생한 다발성 림프종 치료 증례

서영민 · 이영원 · 김덕환 · 조성환 · 송근호\*

충남대학교 수의과대학 · 동물외과학연구소

## Treatment for Multicentric Lymphoma Occurred in a Dog

Young-Min Seo, Young-Won Lee, Duck-Hwan Kim, Sung-Whan Cho and Kun-Ho Song\*

Research Institute of Veterinary Medicine and College of Veterinary Medicine,  
Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

**Abstract** : A 7 years old intact male Maltese dog with masses on the neck region, intraabdominal and popliteal region was referred to the Veterinary Medical Teaching Hospital of Chungnam National University. Neck and popliteal masses were symmetrical. Right neck mass size was 4 cm in width, 3 cm in length and 3 cm in height and left neck mass size was 3.5 cm in width, 3 cm in length and 3 cm in height. This case was diagnosed as the multicentric lymphoma by physical examination, laboratory examination, radiography, ultrasonography, CT, fine needle aspiration and histopathologic examination. The dog followed by treatment with L-CHOP protocol. The dog revealed that complete remission duration(CRD), first remission duration(FRD), second remission duration(SRD) and survival time was 7days, 115days, 99days and 214days, respectively.

Key words : multicentric lymphoma, L-CHOP protocol, dog

### 서 론

다발성 림프종이란 정상적인 림프구의 생성 과정에서 neoplastic transformation을 거쳐 악성 림프구성 세포가 되어 림프절 혹은 실질 내부 장기에 원발적으로 영향을 미치게 되어 발생하는 것을 말하며 개

에서 림프종은 전체 종양 중 7-24%, 혈액 종양 중 83%를 차지할 만큼 흔한 종양이다.<sup>1,2</sup> 림프종의 원인은 아직 확실히 알려진 바는 없지만 중년에서 노령견(6-9년령)에 주로 발생하며 체초제나 강한 자기장에 노출과도 관련이 있으며 체세포와 생식세포의 변이와도 관련이 있다고 보고되고 있다.<sup>1</sup> 호발

\*Corresponding author: 042-821-6789, songkh@cnu.ac.kr

품종으로는 Boxer, Bulldog 등이 있으며, 성별과는 관련이 없는 것으로 보고되어 있다<sup>1,5</sup>. 림프종은 해부학적 분류로 다발성, 소화기형, 피부형 및 종격형 등으로 나눌 수 있고, 면역화학적 검사로 B-cell 유래와 T-cell 유래로 나눌 수 있다<sup>1,5,9</sup>.

다발성 림프종은 다른 림프종과 구별을 가능하게 하는 전신에 걸친 무통증의 림프종대 소견이 특징이며 림프종대에 따른 비특이적인 임상증상들이 나타날 수 있고 간과 비장의 종대도 나타난다<sup>1,2,9</sup>. 또한 구강과 중추신경계, 안구에 병발할 수 있으며 고칼슘혈증과 같은 paraneoplastic syndrome에 의한 증상도 나타난다<sup>1,2,6,9</sup>.

다발성 림프종의 치료에는 주로 복합적 화학 요법이 이용되며 수의학분야에서는 L-CHOP이 일반적으로 사용되고 있다<sup>1,3,5,7</sup>.

본 증례는 목 부위와 오금, 복부의 림프절 종대 소견을 보이는 7년령 말티즈견에서 발생한 림프종에 대한 치료 및 예후에 대해 보고하고자 한다.

## 증 례

### 병 력

환축은 7세의 수컷 말티즈(Maltese)견으로 한달 전부터 목 부위 종괴가 점차 커졌으며 지역 동물 병원에서 다발성 림프종 진단을 위해 본원에 내원하였다.

### 신체검사

종양의 발생 부위는 목 부위와 오금에 대칭적, 상악의 절치 안쪽과 복부였으며, 목 부위 좌측 가로 3.5 cm, 세로 3 cm, 높이 3 m, 우측 4 cm, 세로 3 cm, 높이 3 cm, 오금 부위 양측 모두 직경 0.7 cm, 상악 직경 0.5 cm의 크기를 나타냈다.

### 혈액 및 혈액화학검사

백혈구 증가, 적혈구와 PCV의 감소, ALT, AST 및 ALP 수치의 증가를 보였으며 그외는 모두 정상 범위내에 있었다 (Table 1).

### 방사선학적 검사

경부 외측상과 배복상에서 목 부위에 연부조직 밀도의 종괴가 관찰되었고 복부 외측상과 복배상에서 간과 비장의 크기가 모두 종대된 소견이 관찰되었다(Fig. 1).

### 초음파 검사

목 부위의 에코가 낮은 양측성 종괴(mass)가 관찰되었고, 비장이 미약하게 불균질 하게 관찰되었다. 또한 간실질이 에코가 저하되어 보였으며 담낭에 고에코 물질이 관찰되었고 복부 림프절로 의심되는 저에코한 종괴들이 관찰되었다(Fig. 2).

### 컴퓨터 단층촬영 검사

2mm 두께로 촬영한 연부조직상 경부 횡단면에서 하악부위에 양측 성으로 3x3 cm크기의 미약한 조영 증강을 나타내는 종괴가 관찰되었고, 5mm 두께로 촬영한 복부 횡단면에서 장간 막 림프절 종대로 의심되는 isodense한 종괴가 관찰되었다(Fig. 3).

### 세포학적 검사

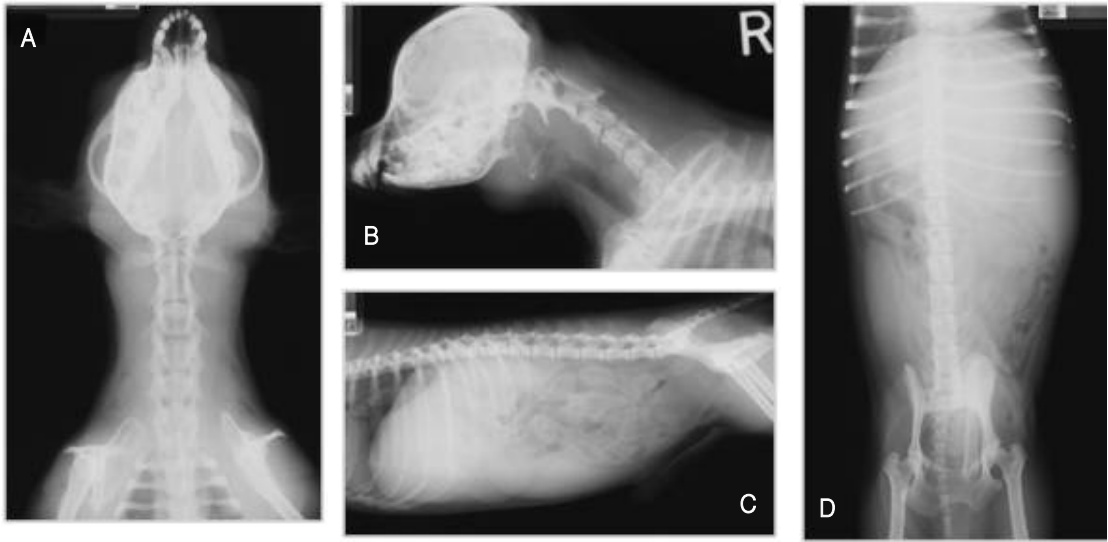
목 부위 세침흡인검사를 실시하여 약간의 대소부동을 나타내는 종양세포를 관찰할 수 있었으며, 높은 핵과 세포질의 비율과 분열상과 분산된 염색체를 관찰할 수 있어 high grade 림프종으로 잠정진단 하였다(Fig. 4).

### 병리조직학적 검사

마취 실시 후 목 부위 생검을 통하여 세포학적

**Table 1.** Complete blood count and serum chemistry panel values

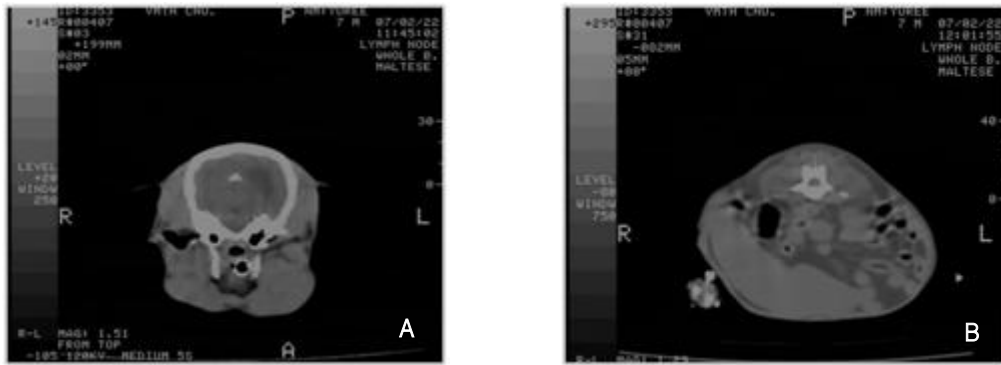
CBC		Serum chemistry	
WBC	18.20(6.00-17.00) x10 <sup>3</sup> /μl	ALT	235(19-70) U/L
RBC	4.68(5.5-8.5)x10 <sup>6</sup> /μl	AST	106(15-43)IU/L
PCV	32.5(37-55)%	ALKP	466(15-127)U/L



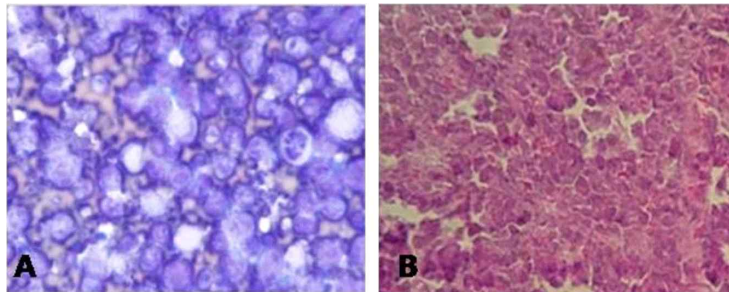
**Fig 1.** Ventrodorsal projection of neck(A) and abdominal(D), lateral projection of neck(B) and abdominal(C) radiographs of a dog with neck lymph node swelling showing soft tissue density in the neck region and hepatic enlargement and splenic enlargement.



**Fig. 2.** Sonogram of neck lymph node(A), sublumbar lymph node(B), liver(C) and spleen(D). There are bilateral oval hypoechoic masses in the neck region and sublumbar region(A,B). Decreased hepatic parenchymal echogenicity and hyperechoic material in the gall bladder and mildly heterogeneous spleen were observed in this case.



**Fig. 3.** Computed tomographs show enlargement of neck lymph node(A) and isodense in the abdominal lymph node(B).



**Fig 4.** Cytology (A: x 400) and histopathology(B: x 400) of lymph node. Mitotic figure and high N:C ratio was shown and predominant cells are large lymphocytes which have dispersed chromatin.

검사소견과 동일한 결과를 얻고 림프종으로 확진하였다(Fig. 4).

#### 화학 요법

다발성 림프종으로 진단하여 화학요법을 L-CHOP protocol을 실시하였다(L-asparaginase 400 IU/kg, Vincristine 0.7 mg/m<sup>2</sup>, PDS 2 mg/kg, Cyclophosphamide 250 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup>). 실시 후 15주차에서 재발이 일어나 다시 처음부터 프로토콜을 실시하였지만 호전이 되지 않아 CCNU 프로토콜(Lomustine 70-100 mg/m<sup>2</sup>, PO, per 3weeks, 5 doses+PDS 2 mg/kg, tapering)로 바꾸어 실시하였다. 이 후 치료에 양호한 효과를 보이다가 다시 증상이 악화되어 발작, 진전 등의 임상증상을 나타내어 보호자의 요청에 따라 안락사 하였다.

#### 고 찰

림프종은 발생 위치에 따라 분류되는데, 그 중 여러 장기에서 동시에 발생하는 다발성이 84%의 발생률을 보이며, 소화기형은 7%, 장간막형은 2%, 피부형은 6%의 발생률을 보인다<sup>1,5</sup>. 임상 증상 또한 발생 위치에 따라 특이적으로 나타나는데, 다발성 림프종은 전신적인 림프절 종대가 관찰되며 임상증상은 무증상이거나 체중손실, 식욕부진, 기면등 비 특이적인 경우가 많다<sup>1,5</sup>. 소화기형의 경우 구토, 설사와 같은 임상증상을 동반하게 된다. 종격형의 경우에는 압박에 의한 호흡기 증상이 나타날 수 있으며, 피부형은 탈모를 비롯한 농피증의 피부 증상이 나타날 수도 있다<sup>1,5</sup>. 본 증례는 다발성 림프종으로 전신적인 림프절종대를 나타내었지만 특이한 증상

은 없었으며 활력 및 식욕도 좋은 편이었다. 진단의 핵심은 세침흡인 검사와 조직병리학 검사가 유효하다<sup>1,4,5,8</sup>. 본 증례에서는 목 부위 세침흡인검사 및 생검 후 조직병리학적 검사 결과, 약간의 대소부동을 나타내는 중앙세포를 관찰할 수 있었으며, 높은 핵과 세포질의 비율과 분열상과 분산된 염색체를 관찰할 수 있어 high grade 림프종으로 잠정진단 하였다.

방사선, 초음파검사 및 컴퓨터단층촬영 소견에서 전신적인 림프절종대와 간과 비장종대가 일반적으로 확인된다<sup>1,5</sup>. 본 증례에서도 방사선 경부 외측상과 배복상에서 목 부위에 연부조직 밀도의 종괴가 관찰되었고 복부 외측상과 배복상에서 간과 비장의 크기가 모두 종대된 소견이 관찰되었다. 초음파 검사에서 목 부위의 예코가 낮은 양측성 종괴(mass)가 관찰되었고, 비장이 미약하게 불균질 하게 관찰되었다. 또한 간실질이 예코가 저하되어 보였으며 담낭에 고에코 물질이 관찰되었고 복부 림프절로 의심되는 저에코한 종괴들이 관찰되었다. 이어진 컴퓨터 단층촬영에서 연부조직창 경부 횡단면에서 하악부위에 양측 성으로 3x3 cm 크기의 미약한 조영증강을 나타내는 종괴가 관찰되었고, 복부 횡단면에서 장간 막 림프절 종대로 의심되는 isodense한 종괴가 관찰되었다. WHO 기준 분류에서 IVa 단계 이상으로 판단되며 보호자가 원하지 않아 골수검사를 실시하지 못하였다.

다발성 림프종의 치료는 화학 요법이 추천되고 있고 또한 삶의 질 향상에 그 목적이 있다<sup>1,4,5</sup>.

재발이 일어난 후에 reinducton 시 부작용으로 인해 L-asparaginase를 사용하지 않았지만 이는 L-CHOP 프로토콜에 L-asparaginase의 사용 유무에 따른 보고에 의하면 큰 차이가 없는 것으로 나타나 있어 본 증례의 생존 기간에 큰 영향을 끼치지 않는 것이라 판단된다<sup>3</sup>.

재발이 일어난 후 촬영한 방사선 사진 상에서 종격동과 폐로의 전이는 없었던 것으로 평가되었지만 발작, 비명, 진전과 같은 증상으로 말미암아 신경계로의 전이가 의심이 되었지만 여건 상 부검을 통한 확인은 이루어지지 못했다. 본 증례는 다발성 림프종에 걸린 7연령의 말티즈견을 L-CHOP 프로토콜을 적용하였으며 이후 재발하여 CCNU 프로토콜을

이용하여 치료하여 증상이 개선되었으나 다시 악화되어 안락사하였다. 본 증례에서 CRD(complete remission duration: 처음 치료 후 종괴 크기가 감소하여 임상 증상이 없어질 때까지 기간)은 7일, FRD(first remission duration: 처음 치료 후 재발할 때까지의 기간)은 115일, SRD(second remission duration: 재발 후 폐사하기까지 기간)은 99일로 평균(CRD: 11일, FRD: 206일, SRD: 130일)보다 비교적 모두 짧게 나타났다. 또한 총 생존 기간(survival time: 치료 후 폐사하기까지 기간)도 평균 310일에 못 미치는 결과를 보였다<sup>3,7</sup>. 본 증례는 'gold protocol'이라고 불리는 L-CHOP 프로토콜을 적용하여 치료한 경우이지만 CRD가 평균보다 짧은 것으로 보아 초기 반응이 좋았음에도 불구하고 비교적 생존 기간이 평균에 못 미치는 결과를 보였다<sup>3,7</sup>. 이는 골수와 종대된 간, 비장의 생검을 통한 세포 조직학적 검사를 시행할 수 없어 초기의 정확한 stage 평가가 되지 않아 예후 판단과 치료 효과에 대한 예측이 부정확했을 수 있다<sup>2</sup>. 또한 림프종의 치료는 초기의 강력한 화학요법이 중요한데 간수치의 이상으로 20여일 지연되어 프로토콜이 시행되었던 점과 중간의 백혈구감소증으로 인해 또 1주씩 2회 지연되어 재발이 촉진되었거나 약물에 대한 저항성이 더 높아졌을 가능성이 있다. 이에 따른 처방으로 인의에서 널리 사용되는 호중구 증가제(G-CSF)의 사용이 고려된다.

## 결 론

본 증례는 다발성 림프종에 걸린 7연령의 말티즈견을 L-CHOP 프로토콜과 재발 후 CCNU 프로토콜을 이용하여 치료한 예이다. 본 증례에서 CRD(complete remission duration)는 7일, FRD(first remission duration)는 115일, SRD는 99일, 생존기간(survival time)은 214일을 나타내었다.

## 참고문헌

1. Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary*

- internal medicine*. 6th ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2005:732-741.
2. Flory AB, Rassnick KM, Stokol T et al. Stage migration in dogs with lymphoma, *J Vet Intern Med* 2007;21:1041-1047.
  3. MacDonald VS, Thamm DH, Kurzman ID et al. Dose L-Asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma?, *J Vet Intern Med* 2005;19:732-736.
  4. McGavin MD, James FZ. *Pathologic basis of veterinary disease*. 4th ed. St. Louis: Mosby, 2007:780-842.
  5. Nelson RW, Couto CG. *Small animal internal medicine*. 4th ed. St. Louis: Mosby, 2008: 1174-1186.
  6. Raskin RE, Meyer DJ. *Atlas of canine and feline cytology*. St. Louis: WB Saunders Co, 2005:93-134.
  7. Simon D, Nolte I, Eberle N, et. al. Treatment of dogs with lymphoma using a 12-week, maintenance-free combination chemotherapy protocol. *J Vet Intern Med* 2006;20:948-954.
  8. Stockham SL, Scott MA. *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. Singapore: Blackwell publishing, 2005:50-57.
  9. Withrow SJ, Vail DM. *Withrow and MacEwen's Small animal clinical oncology*. 3rd ed, St. Louis: Saunders Elsevier, 2007:699-722.