

КУРС ХИМИОТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ CMF (ЦИКЛОФОСФАН, МЕТОТРЕКСАТ, 5-ФТОРУРАЦИЛ) ПРИ III И IV СТАДИЯХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СОБАК

Кулакова Л.С. – к.в.н., доцент, Костанайский государственный университет имени А. Байтұрсынова

Опухоли молочной железы домашних животных в структуре онкологических заболеваний занимают второе место. В настоящее время оценка результатов химиотерапии при раке молочной железы практически отсутствует, особенно по лечению III и IV стадии рака и диссеминированного рака молочной железы у собак. Сложность определения показаний для лекарственного лечения, отсутствие эффективных схем комбинированной химиотерапии при раке молочной железы собак на разных стадиях болезни, определили содержание настоящей статьи.

В статье представлена схема опыта, обоснован диагноз рак молочной железы, представлена полная диагностическая программа, стадии с учетом классификации TNM. Подобрана послеоперационная (адьювантная) лечебная программа при комбинированной химиотерапии и лечебный режим с диссеминированным раком молочной железы в режиме CMF: циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил, дозировка и кратность проведения лечебного курса. Контроль за переносимостью химиотерапии онкобольных оценивали по результатам общего анализа крови, мочи и биохимического анализа крови. Оценку результатов учитывали по средней продолжительности жизни, медиане времени до прогрессирования, медиане продолжительности жизни.

Ключевые слова: рак молочной железы собак, курс химиотерапии, режим химиотерапии, стадии рака молочной железы, цитостатики циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил, средняя продолжительность жизни, медиана времени до прогрессирования, медиана продолжительности жизни

ХИМИОТЕРАПИЯНЫҢ КУРСЫ CMF (ЦИКЛОФОСФАН, МЕТОТРЕКСАТ, 5-ФТОРУРАЦИЛ) РЕЖИМІНДЕ ПРИ III ЖӘНЕ IV ИТТІҢ СҮТТІҢ БЕЗІНІҢ ШАЯНЫНЫҢ КЕЗЕҢДЕРІНДЕ

Кулакова Любовь Степановна - А. Байтұрсынова атындағы Қостанай мемлекетік университетінің в.ғ.к, доцент

Үй жануарларының ішінде сүт бездерінің ісігі онкологиялық аурулар структурасында екінші орында тұрады. Қазіргі уақытта сүт бездерінің химиялық емдеудегі баға беру қортындылары жоқтың қасы, әсіресе III және IV кезеңіндегі таралған иттердің сүт бездерінің обырында. Қиындықты дәрілік емдеудегі көрсеткіштерді анықтауда туындайды, иттердің әр түрлі кезеңіндегі сүт бездерінің обасында химиялық емнің тиімді құрастырылған кестенің болмауын, нақты құрамын осы мақаламен анықтадық.

Бұл мақалада сынақ кестесі ұсынылады, сүт безі обасының диагнозы негізделген, толығымен диагностикалық бағдарламасы көрсетілген, TNM классификация кезеңін есепке ала отырып. Отадан кейінгі (адьювантты) емдік бағдарлама жинақтары химиялық ем және емдеу сүт безі обырындағы CMF бойынша таралған тәртібі бойынша: циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил, мөлшері және емдік курсының еселік жүргізілуі. Онко ауруына шалдыққан жануарларды жалпы қан сараптамасының қортындысы, зәр және қанның биохимиялық көрсеткіштері бойынша, химиялық емге төзімділігін қадағаладық. Орташа өмір сүру ұзақтылығын есепке ала отырып нәтижені бағаладық, шарықтау медиан уақытына дейінгі және өмір сүру ұзақтылығы медианына дейін.

Кілтті сөздер: иттердің сүт безі обыры, химиялық ем курсы, сүт безі обыры кезеңіндегі химиялық ем тәртібі, цитостатики циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил, орташа өмір сүру ұзақтылығы, шарықтау медиан уақытына дейінгі және өмір сүру ұзақтылығы медианына дейін.

CHEMOTHERAPY IN THE CMF REGIME (CYCLOPHOSPHAMIDE, METHOTREXATE, 5-FLUOROURACIL) IN STAGES III AND IV BREAST CANCER DOGS

Kulakova Lyubov Stepanovna- Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor of Kostanai State University A. Baitursynov.

The Breast cancer in pets occupy the second place in the structure of oncological diseases. Nowadays, evaluation of the results of chemotherapy in breast cancer is practically non-existent, especially in the treatment of cancer 3 and stage 4 and disseminated cancer breast in dogs. The complication of defining indication for pharmacotherapy, the absence of performance scheme of combination chemotherapy for breast cancer dogs at different stages of the disease, these factors determined the content of this article.

In the article has been presented schema of the experience, has been justified the diagnosis of breast cancer, also has been presented a complete diagnostic program and stage based of classification TNM. The postoperative program (adjuvant) of treatment has been matched with combination chemotherapy and healing regimen with disseminated cancer breast in the mode CMF: Cyclophosphamide + Methotrexate + 5- Fluorouracil, dosage and the quantity of the medical course. The monitoring of tolerability chemotherapy was assessed by results of common blood test, urine and by biochemical analysis of blood. The evaluation of the results was considered by average life expectancy, median time to progression, median life expectancy.

Keywords: breast cancer in dogs, course of chemotherapy, chemotherapy regimen, the stage of breast cancer, Cytostatic, Cyclophosphamide, Methotrexate, + 5- Fluorouracil, average life expectancy, median time to progression, median life expectancy.

Для лечения рака молочной железы в медицине применяется лекарственная противоопухолевая химиотерапия, используемая у операбельных больных для улучшения результатов хирургического лечения в послеоперационном (адьювантном) периоде, у первично-неоперабельных пациентов в предоперационном (неоадьювантном) периоде. Основной целью химиотерапии является профилактика рецидивирования и метастазирования рака. Опыт применения химиотерапии в лечении рака молочной железы мелких домашних животных недостаточен. Идентичность биологических характеристик и морфологического строения рака молочной железы животных и человека, а также неудовлетворительные результаты только хирургического лечения собак с раком молочной железы определяют актуальность разработки подходов к улучшению результатов лечения и продления жизни животных с помощью эффективных и щадящих систем химиотерапии, адаптированных из медицинской практики [1,2,3,4,5]. В качестве противоопухолевых препаратов в ветеринарной онкологии используются в основном адриамицин (доксорубин), а также схемы на основании доксорубина, включающие циклофосфамид и/или винкристин, доцетаксел (таксотер) [4]. Выбор противоопухолевых препаратов в различных регионах страны обусловлен применением тех или иных препаратов и режимов лечения в медицинских онкологических диспансерах этого региона. Цель нашей научно-исследовательской работы - разработать лекарственную химиотерапию рака молочной железы собак на III-IV стадиях болезни с использованием цитостатических препаратов циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил.

Научно-исследовательскую работу проводили на базе учебной научно-производственной ветеринарной клиники КГУ им. А. Байтурсынова при кафедре ветеринарной медицины находящейся по адресу Маяковского 99/1, в период с 2013 по 2015 гг. Материалом исследования служили собаки амбулаторного приема с новообразованиями молочных желез. Предметом исследования явились цитостатики циклофосфан выпускаемый в порошке для приготовления инъекции, метотрексат выпускаемый в виде стерильного раствора для инъекций, 5-фторурацил выпускаемый в виде концентрата для приготовления раствора для инъекции. Всего в опытах использовано 36 собак с диагнозом рак молочной железы.

Диагноз рак молочной железы устанавливали комплексно с использованием данных анамнеза, клинического обследования, лабораторных исследований ОАК, ОАМ, БАК, рентгенологического исследования, УЗИ диагностики, морфологического исследования опухоли (аспирационная биопсия опухоли и гистологическое исследование оперативного материала) по общепринятым методикам [6,7]. Для определения стадии РМЖ использовали классификацию TNM, которая включает оценку состояния первичного опухолевого очага, регионарных лимфатических узлов и поражения внутренних органов [1-5]. После постановки диагноза мы распределили животных в зависимости от режима химиотерапевтического лечения и схемы химиотерапии на следующие группы (рисунок 1).

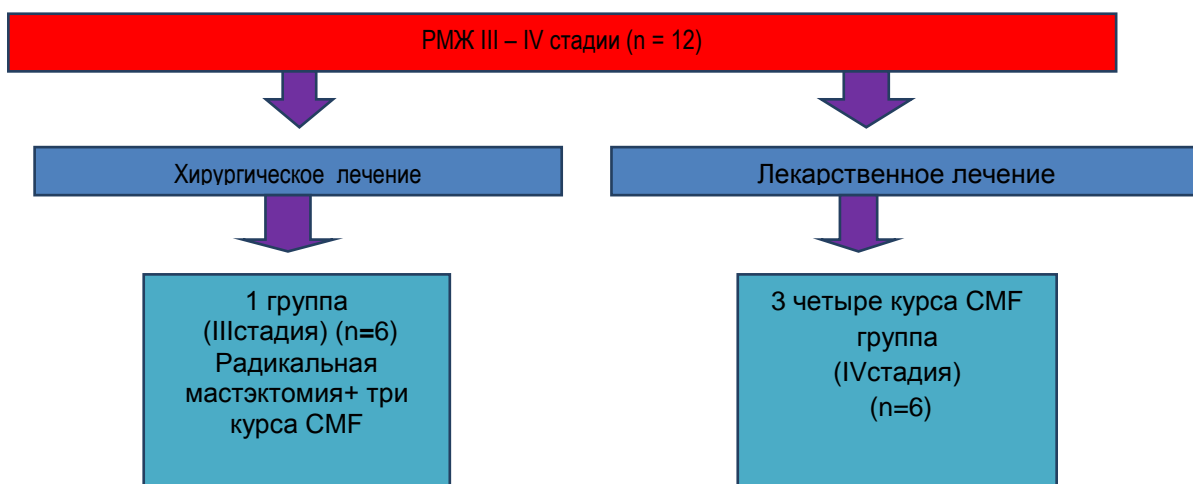


Рисунок 1 – Схема опыта. Распределение животных на группы лечения

Группа 1. Послеоперационный (адьювантный) режим (n=6) 6 животных с операбельным раком молочной железы III стадии получали комбинированную химиотерапию в режиме CMF: циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил. Всего проведено **три курса** лечения через 7 дней после проведения радикальной мастэктомии. Дозы препаратов: циклофосфан и 5-фторурацил по 100 мг/м², метотрексат 10 мг/м². Интервал между курсами составил 21 день.

В группу вошли три собаки породы пудель, две собаки породы такса, одна беспородная собака и одна собака породы боксер в возрасте (6, 11 и 13 лет), средний возраст 10 лет. Размер опухоли составил (5, 7 и 10 см), в среднем 7 ± 0,3 см. T3 N0 M0. За животными вели наблюдение в течение 1 год и 8 месяцев.

Группа 2. Лечебный режим (n=6) 6 животных с диссеминированным раком молочной железы IV стадии получили **четыре курса** комбинированной химиотерапии в режиме CMF: циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил. Во вторую группу вошли две собаки породы боксер, три беспородные собаки и одна овчарка в возрасте (13 и две собаки по 14 лет), средний возраст 13 лет ± 0,6. Размер опухоли составил (две собаки по 15 см и одна - 18 см), в среднем 16 см. T4 N1 M1. Дозы препаратов: циклофосфан и 5-фторурацил по 100 мг/м², метотрексат 10 мг/м².

. Интервал между курсами составил 21 день. За животными вели наблюдение в течение 7 месяцев.

Оценку результатов химиотерапии адаптировали из медицинской практики и проводили на основании стандартных показателей эффективности, при этом учитывали:

- среднюю продолжительность жизни (СПЖ);
- медиану времени до прогрессирования (МВП) – время, при котором 50% животных группы не имели признаков прогрессирования болезни;
- медиану продолжительности жизни (МПЖ) – время, при котором 50% животных группы остались живы;
- выживаемость животных в сроки 3, 6, 12 месяцев после проведения лечения.

Получены следующие результаты. В учебной научно-производственной ветеринарной клинике КГУ имени А. Байтурсынова за 2013-2015 годы на амбулаторном приеме было собак с опухолевой патологией, из них 77 собак с опухолями молочных желез, что составляет 49%. Из 77 животных - 36 собак со злокачественными опухолями молочных желез, это составляет 23%. Наибольшему развитию опухолей молочной железы подвержены животные в возрасте старше 10 лет и в 84% нестерилизованных собак. Для дальнейших исследований из 36 животных с диагнозом рак молочной железы мы отобрали 12 собак разных пород (5 собак породы пудель, 3 собаки породы боксер и 4 собаки породы овчарки). Результаты цитологического исследования биопсийного материала взятого у 12 собак, а также результаты гистологического исследования с операционным материалом, взятого у 6 собак дало следующие результаты: у 6 собак диагностировали РМЖ III стадии с узловой формой роста и у 6 собак диагностировали IV стадию РМЖ с диффузной формой роста. При клиническом осмотре были обнаружены изменения формы молочной железы, наличие гиперемии и мацерации кожи над поверхностью опухоли. При узловой форме рака опухолевый узел имел безболезненную плотную консистенцию, неровную поверхность с нечеткими контурами. При диффузной форме роста опухолевый узел в железе не пальпировался. Данная форма характеризовалась наличием объемного малоподвижного или неподвижного образования не имеющего четких границ. Кожа над опухолью была гиперемирована.

Диссеминированный РМЖ диагностировали у 50% пациентов при первичном поступлении (6 собак), при этом метастазы в печени выявлены в 33%, в легких – в 17%, поражение регионарных лимфатических узлов – в 50% случаев. Результат морфологических исследований показал что аденокарцинома была в 67% и солидную карцинома в 33% случаев. Опухоли простого типа, содержащие один тип клеток (только эпителиальные или только миоэпитальные) были выявлены у одной собаки (17%), опухоли комплексного типа (образованные эпителиальными и миоэпитальными клетками) - у пяти собак (83%).

Руководствуясь клинической классификацией TNM животных при первичном поступлении были выявлены собаки с раком молочной железы III-IV стадий. При этом в 50% (6 особи) диагностировали III стадию процесса и в 50% (6 особи) – IV стадию процесса. Размеры опухоли составил 5-18 см, в среднем 11 см. При этом максимальный размер > 10 см имели 50% животных, размер 7-10 см – 33%, размер 5-7 см – 17% и размер < 5 см -0% животных.

Контроль лабораторных данных опытных животных показал следующее. У животных первой группы до начала химиотерапии в количестве эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов наблюдается незначительное их понижение по сравнению с нормой, также незначительное увеличение количества лейкоцитов и СОЭ, это связано с восстановлением общего состояния животных после проведения хирургического лечения. Базофилы, эозинофилы, моноциты находятся в пределах физиологической нормы. Наблюдается увеличение юных нейтрофилов до $3\pm 1\%$, что показывает на наличие в организме животных сохранившегося бластомотозного процесса. Количество общего белка, общего билирубина, холестерина, креатинина, аланинаминотрансферазы (АлАт) и аспартатаминотрансферазы (АсАт) находятся в пределах нижнего показателя нормы. Показатели крови после 1,2 и 3 курсов химиотерапии показывают на резкое снижение эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, общего белка, это связано с применением цитостатиков и их токсическим действием на показатели крови. Проанализировав показатели лейкоцитов животных в этот период, можно отметить нарастающую лейкопению, что также связано с токсическим действием цитостатиков на показатели крови. Повышение аланинаминотрансферазы (АлАт) до $70\pm 0,08$ ммоль/ч*л и аспартатаминотрансферазы (АсАт) до $82\pm 0,09$ ммоль/ч*л, что говорит о разрушении ткани при химиотерапии. Проанализировав показатели крови через месяц после ХТ, шесть месяцев и 1 год от начала заболевания, можно отметить, что уже через месяц после последнего курса ХТ наблюдается заметное восстановление показателей крови. Количество эритроцитов, гемоглобина, СОЭ, общего белка, мочевины, аланинаминотрансферазы (АлАт) через год после ХТ достигает нижних показателей пределов физиологической нормы, а сахар, креатинин, аспартатаминотрансферазы (АсАт) находятся в пределах нормы, также наблюдается восстановление лейкоцитов, что говорит о терапевтической эффективности проведенной ХТ.

У животных второй группы до начала ХТ количество эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов понижено по сравнению с нормой, а количество лейкоцитов и СОЭ – повышено. Это связано с наличием бластомотозного процесса в организме животных.

Также наблюдается повышение выше физиологической нормы базофилов, эозинофилов, юных нейтрофилов до $6\pm 1\%$, и понижение количества лимфоцитов до $17\pm 2\%$, что также показывает на наличие в организме животных бластомотозного процесса.

Количество общего белка снижено, а количество общего билирубина, холестерина, аланинаминотрансферазы (АлАт) и аспартатаминотрансферазы (АсАт) увеличены, это говорит, что патологический очаг не купирован.

Показатели крови после 1,2,3 и 4 курсов химиотерапии показывают на стабильное снижение эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, общего белка, и повышение СОЭ - это связано с применением цитостатиков и их токсическим действием на показатели крови и гемоглобина. Наблюдается характерная при химиотерапии лейкопения.

Через три месяца после ХТ наблюдается приближение к норме показателей крови, однако через шесть месяцев наблюдается снижение количества эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов и повышение СОЭ, понижение общего белка, и повышение количества общего билирубина на $4,9$ мкмоль/л, холестерина на $1,4$ моль/л, аланинаминотрансферазы (АлАт) на 30 ммоль/ч*л и аспартатаминотрансферазы (АсАт) на 14 ммоль/ч*л, это связано с восстановлением патологического состояния в организме больного животного. Наблюдается заметное увеличение процента юных нейтрофилов и уменьшение числа лимфоцитов, что говорит о снижении сопротивляемости организма и прогрессирования воспаления.

Проанализировав результаты проведенного исследования мочи мочевым анализатором Doc UReaclar обнаружили во всех группах незначительное повышение плотности от $0,02$ до $0,06\pm 0,023$, увеличение белка от $0,02$ до $0,04\pm 0,04$ г/л, увеличение показателя уробилиногена на $1,02\pm 0,1$ мг/л в первой и второй группах и на $2,03\pm 0,3$ мг/л в третьей и четвертой группах. Эти отклонения связаны с поражением печени, а также наличием бластомотозных процессов в организме животных. Результаты мочи животных первой группы через 1,6 месяцев и 1 год:

количество белка и уробилиногена в пределах верхних показателей пределов нормы - $0,3 \pm 0,6$ г/л и $11 \pm 0,2$ мг/л соответственно, а плотность мочи $10,02 \pm 0,3$.

Результаты мочи животных второй группы после 1,2,3 и 4 курса ХТ. Содержание белка выше нормы на $0,04 \pm 0,1$ г/л, уробилиногена на $2,01 \pm 0,2$ мг/л выше нормы, плотность мочи на $0,012$ выше нормы. Через 1 месяц после 4-го курса ХТ и 6 месяцев от начала заболевания содержание белка $0,5 \pm 0,04$ г/л, уробилиногена $15 \pm 0,3$ мг/л, при плотности выше нормы на $1,06 \pm 0,2$.

Оценка эффективности лечения метастатического РМЖ первой группы адъювантного лечения шести собак с верифицированным РМЖ III стадии, получивших после оперативного лечения 3 курса химиотерапии в режиме CMF следующая: медиана продолжительности жизни составила 20 месяцев (100%). медиана времени до прогрессирования сходна с медианой продолжительности жизни и составила 20 месяцев (100%) У животных второй группы медиана продолжительности жизни составила 6,3 месяца, при этом 6 месяцев прожили 2 собаки (67%) и 7 месяцев прожила 1 собака (33%). Медиана времени до прогрессирования составила 6 месяцев у трех животных (0%).

Проведенные нами исследования позволяют сделать следующие выводы:

1 Для собак с РМЖ III стадии можно рекомендовать комбинированную ХТ в режиме CMF. Продолжительность их жизни составляет 20 месяцев (100%), медиана времени до прогрессирования сходна с медианой продолжительности жизни и составляет 20 месяцев (100%).

2 Адъювантное лечение при раке молочной железы III стадии в режиме CMF показало в 2,1 раз более высокую эффективность по сравнению с оперативным лечением.

3 Лечение собак с диссеминированным раком молочной железы в режиме CMF позволяет контролировать рост опухоли. При этом выживаемость собак возрастает в 4,8 раз. Медиана продолжительности жизни составляет 6,3 месяца, при этом 6 месяцев прожили (67%) собак.

Литература:

1. Голубева В.А. Рак молочной железы собак (гистология, морфология и лечебный патоморфоз) // Дис.кан.биол.наук. – 1979. С169.
2. Паномарьков В.И. Спонтанные опухоли собак // Дис.докт.мед.наук. – 1972. – с.296
3. Семиглазов В.Ф. Адъювантная химио терапия рака молочной железы. // Материалы IVРоссийский онкологической конференции. 2000, - С.35-40.
4. Якунина М.Н. Результаты исследования и ретроспективный анализ эффективности адъювантной химиотерапии спонтанного рака молочной железы собак. Российский ветеринарный журнал. -2009 №4- с.23-27
5. MacEwen EG, Hayes AA, Harvey HJ, et al. Prognostic factors for feline mammary tumors. J Am Vet Med Assoc, 1984;185:201-204.
6. Воронин А.В. Практикум по клинической диагностике болезней животных. М.: Колос С, 2004. – 269 с.
7. Карелина Т.В., Голубева В.А. Иммуноморфологическая идентификация миоэпителиальных клеток в смешанных опухолях молочной железы у собак // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1983, №10. – с.93-94

References:

1. Golubeva VA Pectus Cancer canes (histology, et medicina Insecta pathomorphosis) // Dis.kan.biol.nauk– 1979. С169.
2. Ponomarev VI Spontanea tumor canes Dis.dokt.med.nauk // . - MCMLXXII - s.296
3. Semiglazov F Plasmodium adjuvant ad pectus cancer. // Materials IVRossiysky Oncology colloquium. MM - S.35-40.
4. Yakunin MN, In eventus analysis study and oper efficaciam chemotherapy canes spontanea cancer, pectus cancer, adjuvant. Acta Russian VETERINARIUS. -2009 №4- s.23-27
5. MakEven EG, J. Hayes, HY Harvey, et al. Prognostic factores odds mammari tyutors Felin. F am Vet Med Associ, MCMLXXXIV, CLXXXV: 201-204.
6. Voronin VULGATE Opera in Volume diagnosis morborum animalium. M. C Kolos, 2004. - CCLXIX p.
7. Karelin TV, VA Golubev In mixed cellulis idem Immunomorphological myoeptithelial fetus facietis in USU Biology et canes // Acta Medicine. MCMLXXXIII, №10. - s.93-94

Сведения об авторе

Кулакова Любовь Степановна – кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры ветеринарной медицины факультета ветеринарии и технологии животноводства Костанайского государственного университета имени А. Байтурсынова, тел. 8 7142 55 85 75

Кулакова Любовь Степановна- А. Байтұрсынова атындағы Қостанай мемлекеттік университетінің ветеринария және жануарлар технологиясы факультеті, ветеринарлық медицина кафедрасының в.ғ.к, доценті. тел. 87142 55 85 75

Kulakova Lyubov Stepanovna- Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor of Veterinary medicine Faculty of Veterinary and Livestock Technology Kostanai State University A. Baitursynov tel 8 7142 55 85 75