

УДК: 619: 615.036.6:616-006.441

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.1.427

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТОКОЛОВ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛИМФОМЕ У СОБАК

Гурина Е.Р. – асп. кафедры фармакологии и токсикологии;
Лунегов А.М. – канд. ветеринар. наук, доц., зав. кафедрой фармакологии и токсикологии (ORCID 0000-0003-4480-9488).

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет
ветеринарной медицины»

* a.m.lunegov@mail.ru

Ключевые слова: лимфома, химиотерапия, этопозид, протокол лечения, собаки.
Key words: lymphoma, chemotherapy, etoposide, treatment protocol, dogs.

Поступила: 07.02.2024

Принята к публикации: 25.03.2024

Опубликована онлайн: 02.04.2024



РЕФЕРАТ

Лимфома (лимфосаркома) – злокачественное поражение лимфатической системы. В настоящий момент случаи возникновения лимфомы среди мелких домашних животных участились. В связи с этим были изучены литературные данные и разработан протокол химиотерапии для собак с лимфомой. Для исследования было отобрано 20 собак (самки и самцы) от 6-ти до 9-ти лет жизни с окончательным диагнозом лимфома, которые проходили лечение с сентября 2021 по сентябрь 2022 года. Для постановки точного диагноза был проведен сбор анамнеза жизни и анамнеза болезни животных, компьютерная томография, для оценки объема поражения и метастатического потенциала лимфомы, а также была взята биопсия, для гистологического исследования. После получения данных, подтверждающих лимфому, 10 собакам-компаньонам назначили курс химиотерапии впервые используемой в ветеринарии комбинации препаратов этопозид, доксорубицин, винкристин, преднизолон (под аббревиатурой НОРЕ), которые вводились 1 раз в неделю течение 19 недель. Параллельно проводили исследования на 10 собаках-компаньонах в этот же период времени, которые проходили лечение по известному протоколу СНОР, с применением препаратов циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон, который является стандартом лечения лимфомы. По результатам проведенного исследования, нами было выявлено, что медиана выживаемости собак с лимфомой при лечении протоколом НОРЕ составила 302 дня, а продолжительность жизни по протоколу СНОР - 235 дней, при этом у животных наблюдали возникновение циститов, полиурии и полидипсии, что не проявлялось при лечении протоколом НОРЕ.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Лимфома (лимфосаркома) – злокачественное поражение лимфатической системы. По литературным источникам средний возраст возникновения данного вида злокачественного образования составляет у собак 6-9 лет, половая предрасположенность не выявлена [1, 2]. Точная причина возникновения заболевания не известна, но считается, что факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность играют важную роль. Существуют данные об изменениях в генетическом аппарате клеток, которые могут повлечь за собой ряд изменений, приводящих к перерождению лимфоидных клеток [3]. Инцидентность лимфомы у собак составляет 7% от всех онкологических заболеваний. Наиболее предрасположены к такой патологии боксёры, немецкие овчарки, бульмастифы, бульдоги, стаффордширские терьеры, ротвейлер, сенбернары, лабрадоры ретриверы [4].

Лимфома собак по биологической природе во многих отношениях сравнима с неходжкинской лимфомой у человека (hNHL) [5, 6, 7]. Клиническое проявление лимфомы варьирует в зависимости от типа, степени и локализации поражения. Среднестатистически у собак развивается мультицентричная лимфома высокой степени злокачественности [2]. Тем не менее, применение химиотерапии в качестве лечения и стабилизации роста опухолевых лимфоидных клеток остается основным методом воздействия на лимфому. Важно понимать, что полного выздоровления при данном заболевании не достичь, но увеличить медиану выживаемости и качество жизни возможно только с использованием цитотоксических препаратов.

Анализируя фармакокоррекцию злокачественных опухолей собак, необходимо отметить, что по исследованиям зарубежных и отечественных ученых и по опыту применения, препарат циклофосфамид оказывает негативное влияние на мочеполовую систему, а именно возникновение геморрагического цистита,держание мочи и снижение качества жизни,

что доставляет дискомфорт не только животному, но и его владельцу [6]. Преднизолон в ударной дозе 2 мг/кг, который используется в протоколе СНОР, вызывает полиурию и полидипсию, даже за короткий промежуток времени использования [9]. Также было изучено применение препарата этопозид у собак для определения допустимой дозы [8].

Нашей целью была сравнительная оценка эффективности известного протокола химиотерапии СНОР в сравнении с новой комбинацией препаратов под рабочим названием - протокол химиотерапии НОРЕ, оказывающим положительный эффект на пораженные лимфомой внутренние органы животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследование проводилось на базе Ветеринарного Онкологического Центра «Прайд» (г. Санкт-Петербург) и кафедры фармакологии с токсикологии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины в период с сентября 2021 по сентябрь 2022 года.

Объектом нерандомизированного исследования были 20 собак с диагнозом лимфома без сопутствующих заболеваний весом более 15 кг. Владельцы животных осведомлены о рисках проведения химиотерапии и дали свое согласие на процедуру. Для постановки окончательного диагноза был проведен сбор анамнеза жизни и анамнеза болезни животных согласно правилам клинической диагностики, далее была проведена компьютерная томография, для оценки объема поражения, а также была взята биопсия материала - цитологическое и гистологическое исследование. Цитологическое исследование проводилось на приеме с помощью тонкоигльной аспирационной биопсии из подколенных, нижнечелюстных и паховых лимфатических узлов. Гистологическое исследование проводилось с помощью толстоигльной биопсии (трапан-биопсии/core-биопсии) из подколенных лимфатических узлов, в дальнейшем биологический материал был

направлен в ООО «Лечебно-диагностический центр международного института биологических систем имени Сергея Березина» и в Аналитическое бюро патоморфологических исследований домашних животных СΥΤΟVET.

Для сравнительной оценки эффективности протокола химиотерапии СНОР в сравнении с протоколом химиотерапии НОРЕ, животные были разделены на две группы по 10 собак в каждой. Первой группе животных назначили лечение по известному протоколу СНОР включающий препараты циклофосамид (Cyclophosphamide), доксорубин (Hydroxydaunorubicin), винкристин (Oncovin), преднизолон (Prednisolone) [10], которые вводились один раз в неделю в течение 19 недель по следующей схеме: циклофосамид в дозе 250 мг/м^2 - 2-я, 7-я, 12-я, 17-я неделя; доксорубин в дозе 30 мг/м^2 - 4-я, 9-я, 14-я, 19-я неделя; винкристин в дозе $0,5-0,65 \text{ мг/м}^2$ - 1-я, 3-я, 6-я, 8-я, 11-я, 13-я, 16-я, 18-я неделя (в первую неделю лечения вводилась доза $0,5 \text{ мг/м}^2$ пробно для оценки переносимости препарата, в последующие недели $0,65 \text{ мг/м}^2$); преднизолон в дозе $0,5-2 \text{ мг/кг}$ в течение первых 4-х недель, далее доза еженедельно снижалась до полной отмены препарата [10].

Второй группе, назначили курс химиотерапии, впервые используемый в ветеринарной практике, включающий цитостатические препараты доксорубин (Hydroxydaunorubicin), винкристин (Oncovin), Преднизолон (Prednisolone) и этопозид (Etoposide) (далее протокол НОРЕ), которые вводились 1 раз в неделю в течение 19 недель по следующей схеме: доксорубин внутривенно 1 раз в неделю в дозе 30 мг/м^2 - 4-я, 9-я, 14-я, 19-я неделя; винкристин внутривенно 1 раз в неделю в дозе $0,5 - 0,65 \text{ мг/м}^2$ - 1-я, 3-я, 6-я, 8-я, 11-я, 13-я, 16-я, 18-я неделя (в первую неделю лечения вводилась доза $0,5 \text{ мг/м}^2$ пробно для оценки переносимости препарата, в последующие недели $0,65 \text{ мг/м}^2$); преднизолон перорально ежедневно в дозе 1 мг/кг в течение 19 недель; этопозид внутривенно 1 раз в неделю в

дозе 35 мг/м^2 ежедневно в течение 3-х дней - 2-я, 7-я, 12-я и 17-я неделя.

Необходимо отметить, что в медицине так же используются комбинация вышеперечисленных препаратов при лимфоме (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин), но в другом режиме дозирования и введения препаратов [11].

Период сравнительного исследования протоколов химиотерапии при лимфоме собак составил один год, с сентября 2021 по сентябрь 2022 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

По результатам цитологического исследования была подтверждена лимфома у всех животных. Из протоколов гистологического анализа ООО «Лечебно-диагностический центр международного института биологических систем имени Сергея Березина» и Аналитического бюро патоморфологических исследований домашних животных СΥΤΟVET, была подтверждены следующие диагнозы: В-клеточная мелкоклеточная лимфома с индексом пролиферативной активности $ki-67 - 25\%$; Т-клеточная мелкоклеточная лимфома с индексом активности раковых клеток $ki-67 - 50\%$, что так же является агрессивным раковым процессом; В-клеточная крупноклеточная лимфома с индексом активности раковых клеток $ki-67 - 50\%$.

Данные компьютерной томографии у всех исследуемых животных до лечения подтвердили поражение лимфатической системы - увеличение поверхностных и глубоких лимфатических узлов, диффузное поражение селезенки.

При сравнительном исследовании протоколов химиотерапии НОРЕ и СНОР с сентября 2021 по сентябрь 2022 года, была выявлена разница в продолжительности жизни животных после постановки диагноза (рис.1).

Средняя продолжительность жизни собак при использовании протокола СНОР (1-я группа) составила $235 \pm 2,1$ дней, а применение протокола НОРЕ (2-я группа животных) увеличило среднюю продолжительность жизни до $302 \pm 2,88$ дней (рис.1).

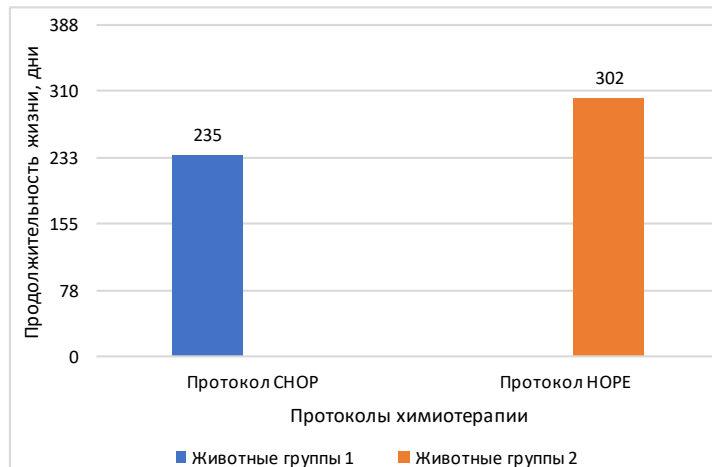


Рисунок 1 – Средняя продолжительность жизни собак при химиотерапии протоколами CHOP и HOPE.

У животных первой группы, были выявлены побочные эффекты на фоне применения препарата циклофосфамид, который значительно снижал качество жизни, приводя к циститу (у 8-ми животных из 10-ти), полиурии и полидипсии, на фоне приема препарата преднизолон в повышенной дозе (у 10-ти животных из 10-ти). Данные побочные явления также подтверждаются авторами Трофимцовым Д. В., Кузнецовой А.Л., и др. [2, 6]. В данном случае пациент направлялся к нефрологу для дальнейшего восстановления и лечения.

У второй группы исследуемых животных была отмечена аллергическая реакция на момент введения препарата этопозид (у 3-х из 10-ти), данный симптом купировался введением препарата дексаметазон в дозе 0,5 мг/кг.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

После прохождения химиотерапии по протоколу HOPE у собак отмечался полный ответ на лечение (уменьшение всех поверхностных и глубоких лимфатических узлов) и длительная ремиссия - более 3-х месяцев. У собак, проходивших лечение на протоколе CHOP так же, отмечался полный ответ на лечение, но проявлялся более быстрый рецидив развития опухоли - увеличение поверхностных лимфатических узлов через 3 недели после окончания химиотерапии.

При использовании впервые протокола химиотерапии HOPE в ветеринарной практике (состоящего из препаратов доксорубицин (Hydroxydaunorubicin), винкристин (Oncovin), преднизолон (Prednisolone), этопозид (Etoposide), в период лечения у пациентов не отмечали побочных явлений в виде геморрагического цистита, проявления полиурии и полидипсии. По результатам проведенного эксперимента в течение года, можно сделать вывод, что сравнительное исследование протоколов химиотерапии HOPE и CHOP, показало, что при лечении собак с диагнозом лимфома по протоколу HOPE, медиана выживаемости была выше, чем у животных, которые проходили лечение цитостатиками по протоколу CHOP.

COMPARATIVE STUDY OF PROTOCOLS CHEMOTHERAPY FOR LYMPHOMA IN DOGS

Gurina E.R. – Postgraduate Student, Department of Pharmacology and Toxicology; **Lunegov A.M.** – Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Toxicology

St. Petersburg State University of Veterinary Medicine

* a.m.lunegov@mail.ru

ABSTRACT

Lymphoma (lymphosarcoma) is a malignant lesion of the lymphatic system. At the moment, cases of lymphoma among small pets have become more frequent. In this regard, literature data were studied and a chemotherapy protocol for dogs with lymphoma was developed. The study involved 20 companion dogs who were treated from September 2021 to September 2022. To make an accurate diagnosis, a history of life and anamnesis of animal disease was collected, computed tomography was performed to assess the extent of the lesion and the metastatic potential of lymphoma, and a biopsy was taken for histological examination. After receiving data confirming lymphoma, 10 companion dogs were prescribed a course of chemotherapy using the drugs etoposide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (newly developed HOPE protocol), which were administered once a week for 19 weeks. In parallel, studies were carried out on 10 companion dogs during the same period of time, which were treated according to the well-known CHOP protocol, using cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone, which is the standard treatment for lymphoma. According to the results of the study, we found that the median survival of dogs with lymphoma treated with the HOPE protocol was 302 days, and the life expectancy under the CHOP protocol was 235 days, while the animals experienced the occurrence of cystitis, polyuria and polydipsia, which was not manifested during treatment the HOPE protocol.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кудачева, Н. А. Клинико-морфологическая диагностика лимфом у собак / Н.А. Кудачева, Т.Ю. Беспалова // Международный научно-исследовательский журнал. - 2017. - №9 (63). - URL: <https://research-journal.org/archive/9-63-2017-september/kliniko-morfologicheskaya-diagnostika-limfom-u-sobak> (дата обращения: 28.03.2023). - doi: 10.23670/IRJ.2017.63.006
2. Трофимцов, Д. В. Онкология мелких домашних животных: Учебное пособие /

Д. В. Трофимцов, И. Ф. Вилковьский, М. А. Аверин, А. В. Албул [и др.] // под ред. Д. В. Трофимцова, И. Ф. Вилковьского. - Москва: Издательский дом «НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА», 2017. - 574 с.

3. Ольховский, И. А. Молекулярно-генетические нарушения при острых лейкозах как основа разработки диагностических тестов (обзор литературы) / И. А. Ольховский, А. В. Комина, М. А. Столяр, А. С. Горбенко // Лабораторная служба. - 2020. - №9(4). - С. 2645.

4. Гурина, Е. Р. Лимфома собак и кошек / Е. Р. Гурина // Ветеринарная онкология. - 2022. - №1(1). - С. 4-9.

5. Tracy Gieger. Alimentary Lymphoma in Cats and Dogs, Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Volume 41, Issue 2, 2011, Pages 419-432.

6. Химиотерапия в ветеринарной клинике / Дмитрий Трофимцов, Анна Кузнецова. - М.: Де Либри, 2021. - 310 с.

7. Dobson, J. M. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs / J. M. Dobson, S. Samuel, H. Milstein, K. Rogers, J. L. Wood // J Small Anim. Pract. 43: - 2002. - P. 240 - 246.

8. Pierre Boye, Dose escalation study to evaluate safety, tolerability and efficacy of intravenous etoposide phosphate administration in 27 dogs with multicentric lymphoma. / Pierre Boye// 2017 May 15;12 (5):e0177486.

9. Elkholly, D. A., Side Effects to Systemic Glucocorticoid Therapy in Dogs Under Primary Veterinary Care in the UK. Frontiers in Veterinary Science, / Elkholly, D. A., Brodbelt, D. C., Church, D. B., Pelligand, L., Mwacalimba, K., Wright, A. K., & O'Neill, D. G. // 2020. 7. doi:10.3389/fvets.2020.00515

10. https://uwveterinarycare.wisc.edu/wpcontent/uploads/2019/06/k9_chop.pdf

11. <https://cyberleninka.ru/article/n/targetnaya-terapiya-i-kletochnye-tehnologii-v-lechenii-limfomy-hodzhkina-u-detey>

REFERENCES

1. Kudacheva, N.A. Clinical and morphological diagnosis of lymphomas in dogs / N.A.

- Kudacheva, T.Yu. Besspalova // International Research Journal. - 2017. - No. 9 (63). - URL: <https://research-journal.org/archive/9-63-2017-september/kliniko-morfologicheskaya-diagnostika-limfom-u-sobak> (date of access: 03/28/2023). - doi: 10.23670/IRJ.2017.63.006
2. Trofimtsov, D. V. Oncology of small domestic animals: Textbook / D. V. Trofimtsov, I. F. Vilkovysky, M. A. Averin, A. V. Albul [et al.] // ed. D. V. Trofimtsov, I. F. Vilkovysky. - Moscow: Publishing House "SCIENTIFIC LIBRARY", 2017. - 574 p.
3. Olkhovsky, I. A. Molecular genetic disorders in acute leukemia as a basis for the development of diagnostic tests (literature review) / I. A. Olkhovsky, A. V. Komina, M. A. Stolyar, A. S. Gorbenko // Laboratory service. - 2020. - No. 9 (4). - S. 26-45.
4. Gurina, E. R. Lymphoma of dogs and cats / E. R. Gurina // Veterinary oncology. - 2022. - No. 1 (1). - P. 4-9.
5. Tracy Gieger. Alimentary Lymphoma in Cats and Dogs, Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Volume 41, Issue 2, 2011, Pages 419-432.
6. Chemotherapy in a veterinary clinic / Dmitry Trofimtsov, Anna Kuznetsova. - M.: De Libri, 2021. - 310 p.
7. Dobson, J. M. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs / J. M. Dobson, S. Samuel, H. Milstein, K. Rogers, J. L. Wood // J Small Anim. Pract. 43: - 2002. - P. 240 - 246.
8. Pierre Boye, Dose escalation study to evaluate safety, tolerability and efficacy of intravenous etoposide phosphate administration in 27 dogs with multicentric lymphoma. / Pierre Boye// 2017 May 15;12 (5):e0177486.
9. Elkholly, D. A., Side Effects to Systemic Glucocorticoid Therapy in Dogs Under Primary Veterinary Care in the UK. Frontiers in Veterinary Science, / Elkholly, D. A., Brodbelt, D. C., Church, D. B., Pelligand, L., Mwacalimba, K., Wright, A. K., & O'Neill, D. G. // 2020. 7. doi:10.3389/fvets.2020.00515
- 10.https://uwveterinarycare.wisc.edu/wpcontent/uploads/2019/06/k9_chop.pdf
- 11.<https://cyberleninka.ru/article/n/targetnaya-terapiya-i-kletochnye-tehnologii-v-lechenii-limfomy-hodzhkina-u-detey>