

На правах рукописи

18



СЕРОВА

Ольга Владимировна

**Диагностика и лечение новообразований
перинальной области у собак**

16.00.05 – ветеринарная хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой
степени кандидата ветеринарных наук**



Москва - 2008

Работа выполнена на кафедре ветеринарной хирургии ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К И Скрябина»

Научный руководитель кандидат ветеринарных наук, профессор
Филиппов Юрий Иванович

Официальные оппоненты доктор ветеринарных наук, профессор
Самошкин Игорь Борисович
доктор ветеринарных наук, профессор
Сотникова Лариса Федоровна

Ведущая организация ФГОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной медицины»

Защита диссертации состоится 15 мая 2008 года в 13⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 220.042 02 при ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К И Скрябина» (109472, г Москва, ул Академика Скрябина, 23, тел 377-93-83).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГОУ ВПО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К И Скрябина» (109472, г. Москва, ул Академика Скрябина, 23)

Автореферат разослан 10 апреля 2008 года

Ученый секретарь
диссертационного совета



Торба А И

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Новообразования перианальной области являются довольно редкими видами опухолей, по сравнению с другими онкопатологиями. На сегодняшний день методом выбора в лечении новообразований этой области было хирургическое вмешательство. Несмотря на попытки лечить злокачественные опухоли перианальной области при помощи химиотерапии и хирургического лечения, прогнозы при таких патологиях оставались неутешительными. Несвершенство имевшихся методов и, как следствие, большое число осложнений, не позволяли давать благоприятные прогнозы. Как известно, 95-97% новообразования перианальной области являются гормонозависимыми (Нелиус Д., 1984, Мухтаров А.М., Мурванидзе Д.Д., 1988), поэтому кастрация, снижая уровень эстрогенов и андрогенов, является необходимой мерой при лечении данных патологий, однако, это не всегда приносит результат. Часть новообразований перианальной области обладает высокой степенью пролиферации и может рецидивировать, несмотря на принятые меры. Послеоперационный период часто протекает с осложнениями в виде расхождения послеоперационных швов и заживлении по вторичному натяжению, что беспокоит и владельцев, и животных. При клиническом обследовании не всегда есть возможность оценить степень инвазии опухолей перианальной области в окружающие ткани, так как они характеризуются инфильтративным ростом, что затрудняет прогнозы при лечении. Важное значение имеет гистологическая характеристика новообразований и их ультразвуковое исследование. Однако, возможности ректальной ультрасонографии, как метода диагностики и мониторинга больных животных с опухолями перианальной области изучены мало и в ветеринарии практически не применяются.

В отечественной и зарубежной литературе вопросы лечения и диагностики новообразований перианальной области освещены неполно, не разработаны эффективные методики комплексного лечения и диагностики с учетом гистологической формы заболевания. Все вышеизложенное диктует необходимость поиска и разработки новых диагностических методик и лечебных средств. Преимущество комплексного подхода в лечении неоплазий привело к тому, что стандартные подходы к лечению различных новообразований в медицинской практике и в ветеринарии, уступили место сочетанным методикам (Гарин А.М., 2005, Переводчикова Н.И., 2005). На сегодняшний день, в большинстве онкологических клиник мира, хирургическое лечение рака является частью комплексной терапии.

Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности проведения исследований по диагностике и совершенствованию как оперативных, так и консервативных методов лечения новообразований перианальной области у собак.

Цель исследования: Провести сравнительный анализ имеющихся методов лечения и диагностики новообразований перианальной области у собак и разработать научно-обоснованные комплексные методы лечения и диагностики в зависимости от гистологической характеристики неоплазий данной зоны.

Задачи исследования:

1 Оценить значимость различных факторов. размера опухоли, стадии T, глубины инвазии, гистологической формы, состояния регионарных лимфатических узлов в прогнозе ответа опухоли на разные методы лечения,

2 Изучить возможности эндоректального ультразвукового исследования при определении распространенности опухоли перианальной области,

3 Изучить влияние иммуно-, гормоно-, полихимиотерапии, как части комплексного метода, на результаты лечения новообразований перианальной области Провести сравнительный анализ эффективности различных схем лечения,

4 Разработать показания к выбору оптимального метода лечения новообразований перианальной области в зависимости от гистологической характеристики и стадии опухоли,

Научная новизна

В процессе исследования было оценено влияние различных факторов (иммунные, гормональные, химиотерапевтические препараты) на ответную реакцию опухолей перианальной области, что позволило выявить 3 значимых прогностических критерия глубина инвазии, размер и гистологическая характеристика опухоли, при этом показано, что ведущим среди них является глубина инвазии опухоли. Это послужило основанием к разработке нового инструментального метода исследования новообразований перианальной области у собак – эндоректальной ультрасонографии, а также соответствующей классификации степени инвазии данных новообразований Впервые для лечения новообразований перианальной области были использованы препараты Ронколейкин (иммунокорректор, обладающий противораковой активностью), Тамоксифен и Андролаксин (препараты конкурирующие с раковыми клетками за гормонорецепторы) как меры комплексной терапии новообразований Произведена сравнительная характеристика комплексного метода лечения с хирургическим лечением Отработана схема применения полихимиотерапии (CAV) (применение специфических цитостатиков), оценка ее токсичности, влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения злокачественных новообразований перианальной области

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в процессе исследования данные дополняют и расширяют сведения о диагностике и лечении новообразований перианальной области Разработана стандартизированная ультразвуковая классификация новообразований перианальной области, основанная на выявленных прогностических признаках течения опухолевого процесса Введены критерии инвазии опухоли, явившиеся базовыми при выборе метода лечения животных На основании сравнительного анализа методов лечения были установлены критерии эффективности каждого из них в зависимости от гистологической характеристики новообразований и глубины инвазии опухоли Выявлено, что хирургическое лечение и иммунотерапия новообразований перианальной области достоверно улучшили послеоперационные показатели: заживляемость ран, гематологические показатели, снизили рецидивы основного заболевания у 80% животных.

Применение гормонотерапии способствует исключению рецидивов при лечении условно злокачественных новообразований перианальной области и увеличивает продолжительность жизни собак со

злокачественными новообразованиями Полихимиотерапия позволяет увеличить продолжительность жизни у пациентов со злокачественными опухолями перианальной области без существенного снижения качества жизни (степень токсических осложнений не превышала 1-2 по стандартным методам классификации) Проведена комплексная оценка размеров опухолей при помощи эндоректальной ультрасонографии, что дает основания планировать лечение больных животных с подобными новообразованиями и прогнозировать дальнейшее развитие заболевания

Апробация работы. По теме диссертации опубликовано 5 работ Основные положения диссертационной работы были доложены и одобрены на научно-практических конференциях профессорско-преподавательского состава ФГОУ ВПО МГАВМиБ им К И Скрябина в 2004-2006гг, 2 статьи напечатаны в журнале «Ветеринарная патология»

Положения, выносимые на защиту:

1 Клинико-морфологическая характеристика новообразований перианальной области, ее влияние на лечение и прогнозы

2 Применение эндоректальной ультрасонографии, как метода инструментальной диагностики для выявления «истинных» размеров новообразования, степени инвазии в окружающие ткани и вовлечения в процесс лимфатической системы прямой кишки

3 Сравнительная характеристика различных методов лечения новообразований перианальной области и их влияние на течение послеоперационного периода, возникновение рецидивов, гематологических показателей, скорость заживления послеоперационных ран и продолжительность жизни

Внедрение в практику

Основные положения диссертации используются при проведении практических занятий на кафедре ветеринарной хирургии ФГОУ ВПО МГАВМиБ им. К.И.Скрябина, на кафедре биологии и патологии мелких домашних, лабораторных и экзотических животных ФГОУ ВПО МГАВМиБ им К И Скрябина, на кафедрах Военно-ветеринарного института и в практической деятельности клиники экспериментальных животных при Московском научно-исследовательском институте им П А Герцена

Объем и структура работы: диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и включает разделы. введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, выводы, практические рекомендации, указатель литературы Содержит 26 таблиц, 28 фотографий, в том числе 6 ультразвуковых снимков и 4 микрофотографии, 6 диаграмм Библиографический список включает 123 наименования, из них 57 отечественных и 66 иностранных источников

Собственные исследования

Материалы исследования

В данной работе проанализированы результаты лечения 40 больных собак с различными новообразованиями перианальной области, проведенного в условиях Московского научно-исследовательского онкологического института им П А Герцена и кафедры ветеринарной хирургии ФГОУ ВПО МГАВМиБ им К И Скрябина

Объектом исследования служили сорок собак, отличающихся по полу (80% кобелей и 20% сук), возрасту (средний возраст 11 лет) и гистологическим характеристикам новообразований. В исследование были включены больные животные с гиперплазией эпителия, гиперплазией эпителия со склонностью к пролиферации, аденомой перианальной области, аденомой перианальной области со склонностью к пролиферации, аденокарциномой и железистым раком перианальной области.

Для оценки эффективности комплексного подхода, было проведено его сравнение с результатами хирургического лечения. Животные были разделены на 4 группы, в каждой из которых были представлены собаки с доброкачественными, условно-злокачественными и злокачественными новообразованиями перианальной области.

Группа 1 (n=10), получала только хирургическое лечение. Новообразования представлены следующими гистологическими типами: аденома-3, гиперплазия эпителия-3, аденома со склонностью к пролиферации-1, гиперплазия эпителия со склонностью к пролиферации-1, аденокарцинома-1, железистый рак-1. 80% составили кобели. Возраст животных от 7,5 до 16 лет. Средний возраст - 10,5 лет.

Группа 2 (n=10) - хирургическое лечение и иммунотерапия Ронколейкином. Новообразования представлены гистологическими типами: аденомы-6, гиперплазия эпителия-2, аденома со склонностью к пролиферации-1, аденокарцинома-1. Средний возраст собак в группе 10,7 лет, 80% кобели.

Группа 3 (n=15) - хирургическое лечение и гормонотерапия. Гистологические типы новообразований: аденома-4, гиперплазия эпителия-3, аденома со склонностью к пролиферации-4, гиперплазия эпителия со склонностью к пролиферации-2, аденокарцинома-1, железистый рак-1. Средний возраст собак в группе 10,5 лет, кобели 86,6%.

Группа 4 (n=5) - хирургическое лечение и полихимиотерапия. У животных верифицированно подтвержденный диагноз - рак перианальной области. Гистологические типы новообразований: аденокарцинома-3, железистый рак-2. Средний возраст собак в группе 12 лет, кобелей 80%.

Отдельные животные, включенные в исследование, ранее получали хирургическое лечение по поводу различных новообразований кожи (4кобеля и 1 сука).

Все данные статистически обработаны по общепринятым методам вариационной статистики.

Методы исследования

Для оценки стадии рака, сопутствующих заболеваний и непосредственных результатов комплексного лечения новообразований перианальной области использовали записи в историях болезни, данные инструментальных исследований, гематологические показатели, протоколы операций и патоморфологических исследований удаленного во время операции патологического материала.

Методы исследования включали в себя осмотр пациента, ультразвуковое исследование брюшной и тазовой полости, рентгеноскопию грудной клетки, клинический и биохимический анализы крови, цитологические и гистологические исследования.

Особое значение в исследовании при установлении стадии заболевания имели протоколы патоморфологических исследований. Для определения стадии Т использовали морфометрическое описание опухоли (ее размеров) и данные микроскопического исследования (инвазии опухоли в окружающие органы). Стадию N выставляли на основании микроскопического исследования удаленных лимфатических узлов.

Отдаленные результаты изучали на основании записей в амбулаторных картах. Все оперированные пациенты находились под динамическим наблюдением в ветеринарной клинике МНИОИ им П.А.Герцена. Сроками обследования были 14 дней после операции и курсов химиотерапии, 1 месяц, далее каждые 3 месяца до одного года.

Морфологические исследования выполняли в отделении патоморфологии МНИОИ им П.А.Герцена (зав. отд. д.м.н. Ягубова Э.А.). Гистологическое исследование биоптатов опухоли перианальной области осуществляли по стандартной методике. Препараты фиксировали в 10% растворе формалина и после стандартной проводки заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Просматривали микропрепараты с помощью световой микроскопии при увеличении $\times 70$ и $\times 240$. Материалы для цитологических исследований фиксировали в растворе эозин-метиленовой сини, приготовленной по Май-Грюнвальду, а затем, после промывания в воде, окрашивали 0,1% раствором азур-эозина в течение 6 минут. Исследование проводили с помощью сухой микроскопии при увеличении $\times 200$ и иммерсионной микроскопии при увеличении $\times 1000$.

Макроскопическая оценка операционного препарата включала визуальный осмотр с морфометрией опухоли. Изучали все лимфатические узлы, найденные в операционном материале, локализующиеся как в параректальной клетчатке, так и по ходу сосудистых стволов.

Рентгенологические исследования выполняли в ветеринарной онкологической клинике при МНИОИ им П.А.Герцена и на базе кафедры хирургии МГАВМиБ им К.И.Скрябина. Всем пациентам выполняли рентгенографию органов грудной клетки по стандартной методике в боковой и прямой проекции. Основной целью было исключение метастазов рака перианальной зоны в легкие и соматических расстройств. Рентгенографические исследования проводили на аппарате Арман 93. Рентгеноскопические исследования выполняли на аппарате Phillips УРС РСТ ИМ02 АРБИС.

Ультразвуковые исследования проводили на базе клиники экспериментальных животных МНИОИ им П.А.Герцена (ультразвуковой диагност Сибилева Ю.Г.) на аппарате LOGIQ alfa 100mp. С целью диагностики отдаленных метастазов новообразований перианальной области, регионарного метастазирования, оценки размеров и степени инвазии опухоли, а также выявления сопутствующих соматических расстройств. Исследование брюшной полости и, в первую очередь, парааортальных лимфатических узлов и печени, как наиболее вероятных мишеней для метастазирования рака перианальной области, осуществляли при помощи датчиков 5,0МГц. Исследования проводили натощак без предварительной подготовки. С целью исследования состояния мочевого пузыря, внутренних половых органов, подвздошных сосудов и парааортальных лимфатических узлов проводили УЗИ тазовой полости. Исследование выполняли

при хорошо наполненном мочевом пузыре Для оценки размеров опухоли и состояния параректальных лимфатических узлов осуществляли эндоректальную ультрасонографию (ЭРУЗИ) (линейный датчик 7,5МГц)

Морфологические и биохимические исследования крови проводили всем животным при первичном обследовании, после хирургического и комплексного методов лечения, дополнительно животным, перенесшим химиотерапию Кровь брали натощак: клинический анализ крови со стабилизацией ЭДТА, биохимический анализ крови с определением в сыворотке крови билирубина прямого и общего, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, амилазы, глюкозы, креатинфосфокиназы, кальция, фосфора, железа. Для биохимических исследований использовали анализатор «Синхрон» фирмы «Bekman» на базе МНИОИ им П А Герцена. Повторные исследования в группах выполняли через две недели после хирургического лечения и через 2-3 недели после курса химиотерапии

Для определения тяжести развития побочных эффектов от проводимой химиотерапии были использованы стандартные методики Учитывали реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной, мочевыделительной, дыхательной системы, проявление аллергических реакций Оценку осуществляли по пяти критериям. 0 – реакции отсутствуют, 1 – слабо выражены, 2 – выражены, 3 – сильно выражены, 4 – требуют принятия немедленных лечебных мероприятий (степень токсичности определяли в соответствии с рекомендациями ВОЗ и NCIC)

Группа 1. Хирургическое лечение

При хирургическом лечении осуществляли подготовку животного голодная диета в течение суток, перед анестезией - полная премедикация Анестезию проводили препаратом Пропофол 1% (Диприван 1%) Собаку фиксировали на спине, выводя тазовые конечности к голове. Хвост фиксировали к операционному столу В прямую кишку вводили марлевый тампон

Новообразования широко иссекали вместе с подлежащими тканями, сосуды электрокоагулировали Кожу разрезали непосредственно над локализацией новообразования, практически во всех случаях удаляли подлежащую параректальную клетчатку и лимфатические узлы, если они были увеличены Форма разрезов, от ланцетообразной до циркулярной При включении в процесс параанальных синусов, в их полость вводили зонд и кожу разрезали над анальной пазухой на расстоянии 1-2см от кожной зоны (Zona cutanea)(по Р Кестлину) заднего прохода Наружный сфинктер заднего прохода рассекали по ходу волокон. Анальную пазуху выделяли вместе с опухолевыми массами и окружающей клетчаткой, сосуды коагулировали Если стенка анального сфинктера была частично разрушена в результате инвазии опухоли, полностью удаляли секретирующую часть синуса Свищевые ходы иссекали по кругу. При расширенных оперативных вмешательствах проводили регионарную лимфодиссекцию

В послеоперационный период всем пациентам проводили антибактериальную терапию продолжительностью 12-14 дней, антибиотиками цефалоспоринового

ряда Послеоперационную рану обрабатывали раствором 1% диоксидина, шов смазывали мазью левосин По показаниям назначали препараты для профилактики соматических осложнений

Группа 2. Хирургическое лечение и иммунотерапия препаратом Ронколейкин

Хирургическое лечение этой группы животных не отличалось от лечения предыдущей группы Однако здесь проводили дополнительное лечение препаратом Ронколейкин, являющимся рекомбинантным интерлейкином-2 Цель применения Ронколейкина изучить его влияние на скорость заживления послеоперационных ран, возможное появление рецидивов, показатели крови и противоопухолевую активность при данной патологии Кроме того, все составляющие современного комплексного лечения онкозаболеваний оказываются факторами, индуцирующими иммуносупрессию по клеточному типу Ронколейкин применяли в дозах 10-20 тыс МЕ на килограмм массы тела животного сразу после хирургического вмешательства Продолжительность курса составляла 6-20 инъекций, в зависимости от тяжести патологического процесса Инъекции выполняли подкожно в область холки, раз в 3 дня Переносимость препарата была хорошей, аллергических реакции 1-го типа не наблюдали, однако в ряде случаев наблюдали местные болезненные реакции на подкожное введение препарата, которые в дальнейшем устраняли разведением Ронколейкина физиологическим раствором (1.1)

Группа 3. Хирургическое лечение и гормонотерапия

Хирургическое лечение в этой группе соответствовало тем же принципам, что и в предыдущих группах Дополнительное лечение проводили антиэстрогеном (Тамоксифен, далее ТАМ) и антиандрогеном (Андролаксин, далее АНД), поскольку новообразования перианальной области достоверно являются гормонозависимыми

Андролаксин применяли в группе собак (кобелей), страдающих доброкачественными новообразованиями перианальной области, которые рецидивировали после хирургического лечения или, если они не были кастрированы, при новообразованиях с высокой степенью пролиферации, а также при злокачественных новообразованиях как паллиативная мера лечения Прием андролаксина начинали через две недели после хирургического лечения Дозировка андролаксина составляла от 2,5 до 5мг на 25кг массы тела животного, кратность приема 1 раз в неделю Длительность приема составляла 2-3 месяца Существенных отклонений в физиологическом состоянии животных, клинических и биохимических показателей крови не наблюдали

Тамоксифен применяли для лечения двух собак (сук), как часть комплексной терапии, после хирургического лечения Прием ТАМ начинали через две недели после хирургического лечения Дозировка от 10 до 20мг на 50кг массы тела животного Суточная доза делили на два приема, давали с кормом Длительность приема составляла 2-3 месяца Физиологических отклонений, таких как рвота, понос, слабость, кахексия не отмечали

Применение ТАМ при высоко пролиферативных процессах объективно способствовало исключению рецидивов, наблюдаемых в случае одного хирургического лечения Также как и у кобелей, у сук должны химически или

хирургически быть «выключены» яичники. Как осложнение, можно ожидать пиометру у некастрированных сук или перикюльтит после кастрации, при применении ТАМ

Группа 4. Хирургическое лечение и полихимиотерапия

Хирургическое лечение выполняли по общим принципам, но, как правило, большего объема, так как эта группа пациентов страдала только злокачественными новообразованиями

Выбор химиотерапии был проведен, исходя из чувствительности новообразований к определенным химиотерапевтическим препаратам Курс химиотерапии проводили на базе клиники экспериментальных животных МНИОИ им. П. А Герцена

Химиотерапию осуществляли по схеме (CAV)· доксорубин 30мг\м², циклофосфан 10мг\м², винкристин 1,5мг\м² Первый курс проводили через две недели после хирургического лечения Интервалы между курсами составляли 2-3 недели Общее количество курсов полихимиотерапии колебалось от 3 до 6 Учитывая выраженную токсичность данных препаратов, животных соответствующим образом готовили Химиотерапию проводили натощак, животному ставили внутривенную броунюлю За 1 час до начала курса ПХТ вводили антиэметики (церукал), далее начинали капельное введение физиологического раствора из расчета 60 мл на килограмм массы тела После этого, внутривенно, в катетер, вводили преднизолон или дексаметазон в дозе 2-10 мл, супрастин 2-6мл, контрикал 10 000 ед, далее разведенные в физиологическом растворе химиотерапевтические препараты. Далее инъецировали физиологический раствор или раствор Рингера в дозе 100-400 мл, маннитол 100-400 мл, панангин 2-10 мл и гептрал 2-10 мл. Фуросемид использовали в случае неэффективности осмотических диуретиков Внутривенную броунюлю оставляли у пациента на 3-5 дней, для доступа к рабочей вене и быстрой профилактики возможных осложнений.

Результаты собственных исследований

Результаты клинического исследования

Проведенное исследование основывалось на результатах лечения 40 больных собак с новообразованиями периаанальной области Учитывали послеоперационные осложнения, возникновение рецидивов, продолжительность жизни, изменение гематологических показателей при различных видах терапии, переносимость полихимиотерапии

Наиболее часто среди исследованных животных встречали американских коккер-спаниелей и их метисов (7 из 40), пуделей (4 из 40), шнауцеров (4 из 40), ретриверов (5 из 40), овчарок (4 из 40) Нельзя исключить, что наиболее часто встречающаяся патология, у мелких собак, обусловлена более высоким у них уровнем половых гормонов

Обращал на себя внимание также тот факт, что если соотношение кобелей и сук сохранялось со значительным отрывом в пользу кобелей, то в возрастных интервалах у сук патологию диагностировали чаще в 7-9,5 лет, а у кобелей в 10-12 лет Вероятно, определенную роль в более раннем возникновении патологии у сук играют дисгормональные состояния, возникающие раньше, чем у кобелей.

Для клинической картины опухолей перианальной зоны характерна яркая симптоматика. На этот факт указывает подавляющее число отечественных и зарубежных онкологов (Суховольский О.К., 2002; White, 1987) Даже при небольших по размеру опухолях, если они были изъязвлены, наблюдали хроническую кровоточивость, зуд в области заднего прохода, иногда болезненность при дефекации Наиболее частой жалобой была кровоточивость в области ануса, этот симптом был выявлен у 73,5% больных Следует отметить, что примеси алой крови, отмечали лишь в 7,2% случаев (крупные новообразования, вызвавшие деструкцию и лизис сосудов внутри опухоли), в то время как примесь венозной темной крови отмечали в 61,3% случаев, а отсутствие кровоточивости в 26,5% случаев В тех случаях, когда опухоль имела достаточно большие размеры и глубоко прорастала в окружающие ткани, кровоточивость иногда имела смешанный венозно-артериальный характер и вызывала заметную анемию со снижением гемоглобина, количества зрелых эритроцитов и уровня железа В некоторых случаях владельцы животных обращались за помощью при отсутствии жалоб на состояние животного, а только при визуальном обнаружении новообразований в области заднего прохода

В запущенных случаях рака перианальной зоны (аденокарцинома, железистый рак) у 5 (8%) пациентов отмечали общее ухудшение состояния, полидипсию, кахексию, затрудненную дефекацию, слабость (паранеопластические синдромы)

Подытоживая анализ возрастно-половой характеристики, можно сделать следующий вывод новообразования перианальной области – заболевание более характерное для кобелей 82,5% от числа больных Пик его возникновения приходится на промежуток от 9,5 до 12 лет Собаки мелких пород страдают чаще собак крупных пород

Результаты ультразвукового исследования

При сопоставлении клинической и ультразвуковой стадии первичной опухоли было установлено, что клиническая стадия T4 во всех случаях соответствовала ультразвуковой стадии uT4, а клиническая стадия T3 всегда сопровождалась глубоким инвазивным ростом опухоли (uT3-uT4), что соответствовало данным исследования При наличии визуализируемых параректальных лимфатических узлов, независимо от их экоструктуры, выставлялась стадия uN+, а в случае их отсутствия uN-

Иную картину наблюдали среди новообразований соответствующих стадий T1-T2 Даже опухоли менее 2 см в диаметре (T1) характеризовались инфильтративным ростом и часто прорастали в зону внутреннего сфинктера ануса В некоторых случаях новообразования прорастали в наружный анальный сфинктер или параректальную клетчатку В стадии T2 новообразования характеризовались выраженным инфильтративным и/или инвазивным ростом

Таким образом, если для клинической стадии T1 не было ни одного совпадения с ультразвуковой стадией, то клиническая стадия T2 совпадала с ультразвуковой uT2 лишь в трети случаев Несоответствие клинической (T) и ультразвуковой (uT) стадий новообразований перианальной области имеет большое значение, позволяющее при полноценном инструментальном обследовании пациентов давать наиболее точные прогнозы при планируемом лечении Клиническая классификация новообразований перианальной области TNM

объединяет в стадию T2 довольно большой спектр новообразований от 2 до 5 см в наибольшем размере, что, на наш взгляд, выглядит неоправданным. Оценка глубины инвазии опухоли позволяет сделать эту группу новообразований T1-T2 неоднородной и выделить из нее опухоли с незначительной или выраженной инвазией и инфильтрацией окружающих тканей.

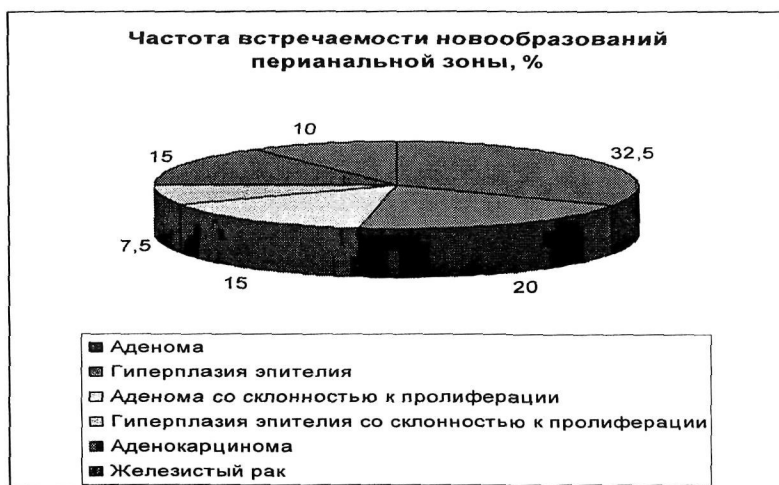
Результаты гистологического исследования

В результате проведенных цитологических и гистологических исследований новообразования перианальной области условно можно разделить на три группы: доброкачественные, условно злокачественные, злокачественные. Степень злокачественности определялась по степени дифференцировки клеток, количеству митозов. Данная характеристика степени злокачественности имеет большое значение при выборе метода лечения, результаты представлены в таб. 1. Также мы изучили частоту встречаемости различных новообразований перианальной области, данные представлены на диаграмме.

Таблица 1.

Типы новообразований перианальной зоны по степени злокачественности	частота встречаемости, случаев	%
Гиперплазия эпителия с железистыми включениями (Д)	7	17,5
Аденома перианальной зоны (Д)	12	30
Гиперплазия эпителия со склонностью к пролиферации (УЗ)	4	10
Аденома со склонностью к пролиферации (УЗ)	7	17,5
Аденокарцинома (З)	6	15
Железистый рак (З)	4	10
ВСЕГО	40	100

Д – доброкачественный, УЗ – условно злокачественный, З – злокачественный)



Результаты хирургического лечения

В послеоперационном периоде летальный исход составил 20%, это может быть связано с тем, что для собак со злокачественными новообразованиями хирургическое лечение не должно было быть единственным методом. Рецидивы основного заболевания были выявлены в 5 случаях, что составило 50%. Это было обусловлено следующими факторами: отказ владельцев животного от кастрации (2 случая), от предложенного дополнительного лечения при высоко пролиферативных процессах (3 случая). Безрецидивное течение послеоперационного процесса наблюдали в 30% случаев. Клинические и биохимические показатели крови, до и после оперативного вмешательства, отличались незначительно. Так, для этой патологии характерны признаки хронического воспаления (в среднем по группе) гемоглобин 162,20, эритроциты 6,19, лейкоциты 10,68; СОЭ 10,5 – до операции. После операции, снизился уровень гемоглобина до 150,20 и тромбоцитов до 250,80, лейкоцитов 8,75, СОЭ почти до нормы 4,8. Вместе с тем был зарегистрирован повышенный уровень щелочной фосфатазы 173,28, кальция 3,06, сниженный уровень железа 16,52 – до операции.

Такая гематологическая картина является характерной только для группы хирургического лечения. Учитывая то, что основная масса животных была преклонного возраста и имела соматические расстройства, повышение трансаминаз в сыворотке крови явилось ожидаемым. В послеоперационный период, в силу применения антимикробной терапии их уровень сохранялся и даже иногда увеличивался. Уровень кальция снизился до нормы в течение 1-4 месяцев, уровень железа в течение 1-3 месяцев повысился и соответствовал норме. Послеоперационные осложнения возникли в 40% случаев (4 животных), они выражались в расхождении швов и заживлении послеоперационных ран по вторичному натяжению. Все осложнения были купированы консервативными мероприятиями, что привело к репарации ран по вторичному натяжению, в сроки до 1-5 месяцев. В среднем по группе скорость заживления послеоперационных ран составила 24,3 дня.

Отдаленные результаты хирургического лечения были изучены у 80% (8 животных) собак. Как уже упоминалось, два животных погибли в послеоперационный период (1-2 месяца). У 5 собак возникли рецидивы после хирургического лечения, в сроки от 2 до 8 месяцев. Анализ фактической выживаемости и безрецидивного течения заболевания за 12 месяцев показал, что стадия первичной опухоли и наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы оказывало выраженное влияние на продолжительность жизни. Фактическая выживаемость в группе хирургического лечения составила 80%. При отсутствии метастазов 12-месячная выживаемость была 80%, в то время как при их наличии она не превышала 20%. Наихудшие результаты были получены при лечении местно распространенных форм рака перианальной области, сочетающихся с поражением регионарных лимфатических узлов (Т3-4N1-3M0), где ни один из пациентов не пережил 12-месячный порог.

Полученные результаты согласуются с данными как отечественных, так и зарубежных исследований. Их нельзя признать удовлетворительными, так как довольно большое количество пациентов было вынуждено пройти последующий курс лечения из-за рецидивов, а качество и продолжительность жизни при

хирургическом лечении злокачественных новообразований оставляли желать лучшего. Все это диктовало необходимость поиска новых, более эффективных методов лечения новообразований перианальной области

Результаты лечения хирургическим методом и иммунотерапией

В послеоперационном периоде погибло одно животное, что составило 10%. Послеоперационные осложнения в виде расхождения швов наблюдали, также только у одной собаки, но, несмотря на это, скорость заживления послеоперационной раны была значительно выше

Показатели клинических и биохимических анализов крови в этой группе до операции существенно не отличались от таковых в группе хирургического лечения, но имели выраженные отличия в послеоперационный период

Так, в клинических анализах крови существенных отличий не наблюдали, за исключением повышенного уровня лейкоцитов 13,19 по сравнению с хирургической группой 8,75, а в биохимическом исследовании крови различия были существенные так, уровень щелочной фосфатазы составил 109,32, уровень кальция снизился до 2,66, а уровень железа повысился до 17,70. Этот факт свидетельствует о том, что при применении иммунотерапии восстановительные процессы происходят быстрее

Применение Ронколейкина позволило существенно снизить время заживления послеоперационных ран и частоту осложнений, таких как расхождение послеоперационных швов. Среднее время заживления послеоперационных ран составило 14,6 дня по сравнению с 24,3 дня хирургической группы. Обладая иммунокорректирующим эффектом, Ронколейкин позволяет избежать части послеоперационных осложнений, улучшая репарацию ран, общее состояние пациентов и качество их жизни

Отдаленные результаты были изучены у 10 пациентов. Одно животное со злокачественным процессом, включенное в группу по настоянию владельца, погибло через 4 месяца после лечения. Безрецидивное течение наблюдали у 80% собак, что на 30% выше, чем в хирургической группе. Одно животное, с рецидивом патологии (аденома с высокой степенью пролиферации) оказалось нечувствительным к лечению Ронколейкином, ему был назначен Андролаксин в течение 3 месяцев, чем удалось добиться стойкой ремиссии

Также как и в предыдущей группе, мы проследили 12 месячную выживаемость и получили сходные результаты. Установлено, что выживаемость напрямую зависит от стадии процесса и наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы. В целом результаты лечения пациентов хирургическим методом и иммунотерапией можно считать удовлетворительными. Однако при этом необходимо учитывать индивидуальные особенности иммунореактивности организма, так как при отсутствии соответствующих рецепторов у новообразований лечение Ронколейкином может быть малоэффективным.

Результаты хирургического метода лечения и гормонотерапии

В послеоперационном периоде погибло две больных собаки через 4 (аденокарцинома) и 6 (железистый рак) месяцев соответственно, что составило 13,3%. Послеоперационные осложнения проявлялись в виде расхождения швов и

заживления по вторичному натяжению у 5 больных, что составило 33,3%. Среднее время заживления послеоперационных ран составило 19,27 дней. Клинические и биохимические показатели анализов крови в дооперационный период существенно не отличались от таковых в 1 и 2 группе. Однако в послеоперационный период, на фоне применения гормонов были обнаружены некоторые отличия. В картине крови наблюдали умеренное увеличение лимфоцитов до 25,27 и моноцитов до 4,53. В сыворотке крови сохранялся высокий уровень трансаминаз, в частности щелочной фосфатазы 136,33, уровень кальция снизился по сравнению с хирургической группой, но был выше, чем в группе с применением Ронколейкина – 2,76, уровень железа оставался низким 15,44.

Отдаленные результаты были изучены на 15 животных. В послеоперационный период погибло два пациента со злокачественной патологией (аденокарцинома), через 4 и 6 месяцев после проведенного лечения, что составило 13,3%. Также эту группу отличало безрецидивное течение заболевания, причем 4 животных в этой группе подвергались лечению по поводу рецидивов новообразований периаанальной зоны после предыдущего хирургического и химиотерапевтического и иммунотерапии. Фактическая выживаемость в группе хирургического лечения и гормонотерапии за 12 месяцев составила 86,7%. Это соотносится с отечественными и зарубежными данными о том, что новообразования периаанальной области являются гормонозависимыми на 93-95%.

Полученные результаты можно считать удовлетворительными и расценивать применение гормонотерапии при данных патологиях целесообразным.

Результаты хирургического лечения и полихимиотерапии

В послеоперационный период, курсы химиотерапии являются способом предотвращения метастазирования опухоли гематогенным и лимфогенным путем. В группу, подвергшуюся хирургическому и химиотерапевтическому лечению, на момент проведения исследования было включено только пять животных со стадиями заболевания T3-T4N0-N2M0. Поэтому, прогноз, в целом по группе, был неблагоприятный. Лечение осложнялось тем, что в этой группе животных, имели место серьезные соматические расстройства.

Летальных исходов при химиотерапии не наблюдали. Два животных погибли в течение 3 месяцев от развившейся почечной недостаточности, что составило 40%. Два животных погибло от основной патологии, дальнейшее развитие метастазов в парааортальные лимфатические узлы и печень, через 6-10 месяцев, одно животное полностью выздоровело (40% и 20%, соответственно). Среди осложнений после хирургического лечения было заживление послеоперационных ран по вторичному натяжению. Среднее время заживления в этой группе составило 26,4 дней, что связано с большим операционным объемом. Среди системных осложнений, после химиотерапии, наиболее характерными были тошнота и рвота (у 2 животных – 40%). Это было обусловлено высокой токсичностью Доксорубина. Пик приходился на 3-7 день после проведения курса. Степень токсичности, по нашим наблюдениям, не превышала 1-2 (оценку токсичности химиотерапии проводили по общепринятым методам). Уровень лейкоцитов ни разу не снижался ниже, чем $4,24 \times 10^3$ /мл, соответственно не требовалось проведения коррекции гематологических нарушений. Если до операции и после хирургического

вмешательства, гематологическая картина практически соответствовала первым трем группам, то после химиотерапии различия были значительными тромбоцитопения, лейкопения, эозинопения, моноцитоз

Биохимические показатели сыворотки крови, отражали появление реактивного гепатита и панкреатита, у собак получивших курсы полихимиотерапии У двух животных обнаружено развитие почечной недостаточности Несмотря на применение рено- и гепатопротекторов, две собаки погибли не от основной патологии, а от декомпенсации соматических расстройств Не вызывает сомнения, что сочетание хирургического лечения с химиотерапией необходимо для воздействия на возможные очаги отсева опухоли, находящиеся за пределами хирургического вмешательства То есть, ожидаемым эффектом от назначения химиотерапии, после хирургического вмешательства, является улучшение выживаемости. Отдаленные результаты лечения новообразований перианальной области с помощью хирургического лечения и химиотерапии не могут считаться полностью достоверными, так как количество животных в группе было незначительным, часть животных имела серьезные соматические расстройства Однако, сравнив продолжительность жизни, при хирургическом лечении с другими изучаемыми группами, мы видим, что средняя продолжительность жизни при злокачественных новообразованиях перианальной области при использовании хирургического лечения и полихимиотерапии выше (среднее по группе 8 месяцев), причем часть животных погибло не от основной патологии

Таким образом, применение полихимиотерапии при лечении злокачественных новообразований перианальной области, целесообразно для увеличения продолжительности жизни пациентов Результат зависит от стадии опухолевого процесса, наличия соматических расстройств, отдаленных последствий химиотерапии

Выводы

1 Установлены три прогностических критерия течения опухолевого процесса, являющихся базовыми при выборе метода лечения: морфологическая характеристика опухоли, степени её инвазии в окружающие ткани, стадии TNM (T – характеристика первичного опухолевого очага, N – наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы, M – наличие отдаленных метастазов)

2 Разработанный метод - эндоректальная ультрасонография является наиболее информативным методом инструментальной диагностики, позволяющим определять размеры и глубину инвазии опухоли, состояние лимфатической системы прямой кишки.

3 Применение хирургического метода позволяет достигнуть положительного результата в 30% случаев лечения новообразований перианальной области, в 50% - наблюдаются рецидивы (если новообразования имеют склонность к пролиферации) При лечении злокачественных новообразований перианальной области прогноз неблагоприятный

4. При иммунотерапии Ронколейкином частота рецидивов доброкачественных и условно злокачественных новообразований перианальной области, снижается до 20% Скорость заживления послеоперационных ран достоверно ($P \leq 0,05$) выше, чем при любом другом методе терапии. Гематологические показатели (уровень

кальция, железа) быстрее приходят в норму, увеличивается продолжительность жизни, если новообразование злокачественное.

5 Применение гормонотерапии антиэстрогенами и антиандрогенами позволяет избежать рецидивов в 100% случаев, если это доброкачественные или условно злокачественные новообразования перианальной области. Увеличивается продолжительность жизни при злокачественных новообразованиях (в среднем по группе до 8 месяцев). Однако использование гормонов не влияет на скорость заживления послеоперационных ран и на наличие послеоперационных осложнений. Гематологические показатели восстанавливаются быстрее, чем в хирургической группе, но медленнее, чем в группе иммунотерапии.

6 Хирургическое лечение в сочетании с химиотерапией, увеличивает продолжительность жизни у больных раком перианальной области. Качество жизни снижается незначительно, степень токсичности не превышает 1-2 стадии. Прогноз остается неблагоприятным при ультразвуковой стадии опухоли uT4-uN3. Выживаемость определяется возрастом и наличием соматических расстройств у животных.

7 Морфологические характеристики являются определяющими при выборе метода лечения для лечения аденом и гиперплазии эпителия, достаточно хирургического и иммунологического методов лечения, для лечения аденом и гиперплазии эпителия с высокой степенью пролиферации - хирургическое лечение, иммунотерапия и гормонотерапия, при лечении злокачественных новообразований перианальной области удовлетворительные результаты возможны при ультразвуковой стадии uT1-uT2 и клинической стадии T1-T3N0-N1M0, при отсутствии соматических расстройств, в стадии декомпенсации, опухолевой толерантности к химиотерапевтическим препаратам, гормонотерапии и иммунотерапии.

Сведения о практическом использовании научных результатов.

Полученные данные используются при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий на кафедрах ветеринарной хирургии, биологии и патологии мелких домашних, лабораторных и экзотических животных Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина. Результаты данной работы широко применяются в практической деятельности ветеринарной клиники экспериментальных животных МНИОИ им. П.А. Герцена.

Рекомендации по использованию научных выводов.

Полученные данные о клинической картине, морфологии и лечении новообразований перианальной области позволяют рекомендовать их в качестве базовых для дальнейшего детального изучения клиники и этиопатогенеза гормонозависимых опухолей у домашних животных. Полученные данные целесообразно учитывать в практике ветеринарной хирургии, а также в учебном процессе на кафедрах морфологии и хирургии при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий. Целесообразно проводить полноценное обследование животных, для выявления гистологической характеристики новообразований, оценки соматического статуса, стадии опухолевого процесса (T и uT). Для определения распространенности новообразований перианальной области

следует использовать эндоректальную ультрасонографию, что позволит уточнить размеры опухоли, степень инвазии в окружающие ткани, оценить состояние параректальных лимфатических узлов. Для повышения эффективности хирургического метода лечения следует проводить курсы иммунотерапии Ронколейкином при лечении доброкачественных опухолей перианальной зоны. При лечении новообразований перианальной области с высокой степенью пролиферации показано применение гормонотерапии. При лечении рака перианальной области сочетание хирургического лечения и иммуно-, гормоно-, полихимиотерапии дает наилучшие результаты.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1 Серова, О В Применение ронколейкина в комплексной терапии новообразований у собак / О В Серова, Ю И Филиппов //Материалы 3-й конференции по учебно-методической, воспитательной и научно-практической работе Академии. – М : ФГОУ ВПО МГАВМиБ - 2006 – С 181-185

2. Серова, О В Результаты применения Андролаксина в комплексной терапии гормонозависимых новообразований у собак / О В Серова, Ю И Филиппов //Материалы 3-й конференции по учебно-методической, воспитательной и научно-практической работе Академии – М : ФГОУ ВПО МГАВМиБ - 2006 – С.185-190

3 Серова, О В Применение Тамоксифена в комплексном лечении гормонозависимых новообразований у собак / О В Серова, Ю И Филиппов //Материалы 3-й конференции по учебно-методической, воспитательной и научно-практической работе Академии – М : ФГОУ ВПО МГАВМиБ - 2006 – С 190-194

4 Серова, О В. Результаты применения ронколейкина при лечении новообразований перианальной области у собак / О В Серова, Ю И Филиппов //Ветеринарная патология - № 2 (21) - 2007 – С 151.

5. Серова, О В. Результаты применения эндокринных препаратов в комплексной терапии новообразований перианальной зоны у собак //Ветеринарная патология –№ 2 (21) - 2007 - С 153

Подп. в печ. 02.04.2008

Формат 60x90/16

Объем 1 п. л.

Бумага офисная

Печать цифровая

Тираж 100 экз.

Заказ № 247

ГОУВПО «Государственный университет управления»

Издательский дом ГОУВПО «ГУУ»

109542, Москва, Рязанский проспект, 99, Учебный корпус, ауд. 106

Тел./факс (495) 371-95-10, e-mail drgc@guu.ru

www.guu.ru