

ПАТОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ, МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

ANIMAL PATHOLOGY, MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY, PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY



УДК 619:636.09

Оригинальное эмпирическое исследование

<https://doi.org/10.23947/2949-4826-2024-23-3-35-40>

Эффективность доксорубина в адъювантном лечении висцеральной гемангиосаркомы селезенки у собак



EDN:EWWUON

Е.С. Сергеева^{1,3} , М.Н. Якунина^{1,2}, А.Л. Кузнецова^{1,2}

¹ Ветеринарный онкологический научный центр «Биоконтроль», г. Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей

Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ ekaterinaoncovet@gmail.com

Аннотация

Введение. Гемангиосаркома селезенки — высокозлокачественное новообразование, которое поражает гериатрических пациентов. Частота встречаемости у собак составляет 45–50 % от всех опухолей селезенки и около 2 % от всех онкологических патологий. Висцеральная форма гемангиосаркомы селезенки отличается наиболее агрессивным течением и ранним метастазированием в другие органы. Средняя продолжительность жизни животных после спленэктомии составляет, по различным научным данным, от 20 до 90 дней. В статье рассматривается эффективность дополнительной адъювантной химиотерапии на основе доксорубина для увеличения продолжительности жизни собак, находящихся на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы. Пациенты были разделены на 4 группы, получавшие разное лечение гемангиосаркомы селезенки для сравнения продолжительности жизни. Для постановки диагноза, определения стадии заболевания и назначения лечения использовали осмотр пациентов, методы визуальной диагностики, патоморфологической диагностики. Эффективность лечения оценивали на основе медианы безрецидивного периода, медианы продолжительности жизни и выживаемости пациентов в срок 3, 6 и 12 месяцев. Статистический анализ проводили на основе метода Фишера.

Результаты исследования. Полученные данные показали, что собаки с I-й стадией опухолевого процесса имели более благоприятное течение болезни. Спленэктомия позволила увеличить продолжительность жизни пациентов до 243 дней при 6-месячной выживаемости у 62,5 % пациентов. Комбинированное лечение с послеоперационной химиотерапией доксорубином существенно улучшило отдаленный прогноз и привело к более чем двукратному увеличению продолжительности жизни собак (до 475 дней) и годовой выживаемости у 83,3 % пациентов. Однако не выявлено существенной статистической достоверности в исследованных группах ($p=0,7$).

Обсуждение и заключение. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности адъювантной химиотерапии на основе доксорубина у собак с висцеральными формами гемангиосаркомы селезенки. У животных с ранними стадиями болезни отмечено существенное увеличение продолжительности жизни. Развитие гемабдомена и/или наличие метастазирования в органы брюшной полости связаны с неблагоприятным течением болезни и, как следствие, ранним метастазированием. Однако даже на этих стадиях доксорубин позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов.

Ключевые слова: гемангиосаркома, селезенка, собака, доксорубин, спленэктомия, хирургия, химиотерапия

Для цитирования. Сергеева Е.С., Якунина М.Н., Кузнецова А.Л. Эффективность доксорубина в адъювантном лечении висцеральной гемангиосаркомы селезенки у собак. *Ветеринарная патология*. 2024;24(3):35–40. <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2024-23-3-35-40>

Efficacy of Doxorubicin in the Adjuvant Treatment of Canine Splenic Visceral Hemangiosarcoma

Ekaterina S. Sergeeva^{1,3}  , Marina N. Yakunina^{1,2}, Anna L. Kuznetsova^{1,2} 

¹ Veterinary Oncology Research Centre "Biocontrol", Moscow, Russian Federation

² Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumours, National Medical Research Center of Oncology Named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

³ RUDN University (Peoples' Friendship University of Russia), Moscow, Russian Federation

 ekaterinaoncovet@gmail.com

Abstract

Introduction. Splenic hemangiosarcoma is a highly malignant neoplasm that affects geriatric patients. The incidence in dogs is 45–50% of all splenic tumours and about 2% of all oncological pathologies. The visceral form of splenic hemangiosarcoma is characterised by the most aggressive course of the disease and early metastasis to other organs. The average life expectancy of animals after splenectomy, according to various scientific data, is from 20 to 90 days. The article studies the efficacy of additional doxorubicin-based adjuvant chemotherapy to increase the life expectancy of dogs at different stages of the disease.

Materials and Methods. To compare the life expectancy, the patients were divided into 4 groups receiving different treatments for splenic hemangiosarcoma. Examination of patients, visual diagnostics and pathomorphological diagnostics were used for making a diagnosis, determining the stage of the disease and prescribing treatment. Treatment efficacy was assessed based on the median relapse-free period, median life expectancy and survival rate of patients after 3, 6, and 12 month periods. Statistical analysis was performed using the Fisher's exact test.

Results. The obtained data demonstrated a more favourable course of disease in dogs with the stage I tumour process. Splenectomy made it possible to increase the life expectancy of patients to 243 days with a 6-month survival rate in 62.5% of patients. Postoperative chemotherapy treatment combined with doxorubicin significantly improved the long-term prognosis and led to more than twofold increase in life expectancy of dogs (up to 475 days) with a one-year survival rate in 83.3% of patients. However, no substantial statistical significance was determined in the studied groups ($p=0.7$).

Discussion and Conclusion. The results of the research have revealed the efficacy of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy in dogs with the visceral forms of splenic hemangiosarcoma. In animals with early stages of the disease, a significant increase in life expectancy has been discovered. The development of hemagdomain and/or the presence of metastasis to abdominal organs indicate the unfavourable course of the disease and, as a consequence, early metastasis. Nevertheless, even at these stages, doxorubicin can increase the life expectancy of patients.

Keywords: hemangiosarcoma, spleen, dog, doxorubicin, splenectomy, surgery, chemotherapy

For Citation. Sergeeva ES, Yakunina MN, Kuznetsova AL. Efficacy of Doxorubicin in the Adjuvant Treatment of Canine Splenic Visceral Hemangiosarcoma. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. 2024;24(3):35–40. <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2024-23-3-35-40>

Введение. Гемангиосаркома (ГС) селезенки — это высокозлокачественное новообразование, часто встречающееся у пожилых собак. Висцеральная форма ГС селезенки характеризуется особенно агрессивным развитием и ранним метастазированием в другие органы. По имеющимся данным, более 50 % пациентов поступают на первичный прием с признаками сердечно-сосудистого коллапса на фоне спонтанного разрыва селезенки и/или метастатического поражения [1]. Развитие гемабдомена связано с наиболее неблагоприятным прогнозом, вследствие раннего имплантационного метастазирования [2]. Основным методом лечения гемангиосаркомы селезенки является хирургический с выполнением спленэктомии. Однако, несмотря на радикальный подход, операция не приводит к улучшению онкологического результата, и медиана выживаемости животных остается низкой — в среднем 100 дней, в зависимости от стадии болезни [1].

Увеличению выживаемости призвана способствовать дополнительная адъювантная химиотерапия, однако решающее значение имеет выбор препарата. Так, опубликованные научные данные о применении метронуидина в химиотерапии преимущественно на основе эндоксана не выявили увеличения продолжительности жизни, которая составила не более 60 дней [3]. Использование эпирубина увеличило общую выживаемость до 144 дней [4]. Применение карбоплатина показало схожую эффективность — медиана продолжительности жизни (МПЖ) составила 160 дней [5]. А вот при выборе доксорубина, в монорежиме или в комбинации, отмечено существенное увеличение общей выживаемости: до 202 дней при монотерапии; в комбинации с эндоксаном и/или винкристином — 200–250 дней, однако зарегистрировано увеличение побочных токсических реакций [6, 7, 8]. В научной литературе описана различная продолжительность жизни животных на фоне адъювантного лечения,

но недостаточно исследована эффективность химиотерапии на разных стадиях заболевания, что может быть ключевым в прогнозе пациента. Таким образом, цель работы — оценить эффективность адъювантной химиотерапии доксорубицином у собак с висцеральной гемангиосаркомой селезенки I–III стадий.

Задачи исследования:

– сравнить продолжительность безрецидивного периода и продолжительность жизни пациентов с гемангиосаркомой селезенки на разных стадиях болезни, получавших химиотерапию доксорубицином в послеоперационный период и без химиотерапии;

– проанализировать факторы, связанные с неблагоприятным прогнозом на фоне химиотерапевтического лечения и без него.

Материалы и методы. Исследование проводили на 34 собаках, поступивших на лечение в ветеринарный онкологический научный центр «Биоконтроль» (г. Москва) в 2018–2022 гг. Все владельцы согласились на участие в данном исследовании.

Средний возраст собак составил $10,5 \pm 2,08$ лет. Стандартная диагностика включала осмотр, пальпацию, ультразвуковое исследование брюшной полости, рентгенографическое исследование органов грудной полости в трех проекциях. Спленэктомия проводилась по стандартной методике. Диагноз подтверждали при гистологическом исследовании операционного материала после спленэктомии, стандартно окрашивали гематоксилин-эозином и анализировали при увеличении

40, 100, 400. При интраоперационной ревизии проводили оценку наличия гемабдомена и/или метастатических очагов в других органах, подозрительные очаги были верифицированы гистологически. Химиотерапию проводили по стандартному протоколу не позднее 21 дня препаратом доксорубицин в расчетной дозировке 30 мг на m^2 трехкратно с интервалом 21 день [5].

Пациентов разделили на 4 группы (таблица 1):

группа №1 — проведена спленэктомия без развития гемабдомена ($n=8$),

группа №2 — проведена спленэктомия без развития гемабдомена с последующей химиотерапией доксорубицином ($n=6$),

группа №3 — проведена спленэктомия при развитии гемабдомена ($n=12$),

группа №4 — проведена спленэктомия при развитии гемабдомена с последующей химиотерапией доксорубицином ($n=8$).

Результаты исследования

Группа №1 (I стадия) — проведена спленэктомия без наличия гемабдомена.

Метастатический процесс диагностирован только у одного пациента через 32 дня после спленэктомии, выявлены метастазы в печень, сальник, регионарные лимфатические узлы. Медиана продолжительности жизни в группе составила 243 дня — от 32 до 1059 дней (таблица 2). 75 % пациентов были живы в течение 3 месяцев; 62,5 % — в течение 6 месяцев; 25 % — в течение года. На момент написания статьи три пациента находились в ремиссии без признаков метастазирования.

Таблица 1

Характеристика групп исследуемых животных

№ группы пациентов	Кол-во (n)	Средний возраст/лет	Наличие гемабдомена	Метастазы интраоперационно	Стадия	Способ лечения
Группа №1	8	$11,1 \pm 1,5$	Нет	Нет	I	спленэктомия
Группа №2	6	$10,1 \pm 2,5$	Нет	Нет	I	спленэктомия + химиотерапия доксорубицином
Группа №3	12	$10,5 \pm 1,9$	Есть	42,8% ($n=6$): печень в 66,6%, сальник в 33,3%, висцеральные метастазы у 16,6%	II–III	спленэктомия
Группа №4	8	$10,2 \pm 2,6$	Есть	44,4 % ($n=4$): печень в 75%, возникновение гемабдомена 25%	II–III	спленэктомия + химиотерапия доксорубицином

Группа №2 (I стадия) — проведена спленэктомия без гемабдомена с адъювантной химиотерапией доксорубицином.

Метастазирование в печень с развитием гемабдомена было выявлено на 452-й день у 16,6 %.

МПЖ составила 475 дней (от 294 до 1219 дней).

Общая выживаемость в течение 3 и 6 месяцев отмечена у 100 % пациентов, в течение года — у 83,3 %. На момент написания статьи один пациент находился в ремиссии.

Группа №3 (II–III стадия) — проведена спленэктомия.

При интраоперационной ревизии у всех пациентов диагностирован гемабдомен; выявлено метастазирование — у 25 %, из них в печень у 66,6 %, висцеральные метастазы у 33,3 %. Медиана безрецидивного периода (МБП) составила 32 дня (от 16 до 193 дней). Метастазы в печень диагностированы у 16,6 %, в регионарные лимфатические узлы — также у 16,6 %, гемабдомен на фоне метастазирования выявлен у 41,6 % пациентов. МПЖ составила 45,5 дней (от 26 до 193 дней). Выживаемость в группе в течение 3 и 6 месяцев — 33,3 % пациентов, годовая выживаемость не достижима.

Группа №4 (II–III стадия) — проведена спленэктомия с адъювантной химиотерапией доксорубицином.

При интраоперационной ревизии у всех пациентов диагностирован гемабдомен, у одного пациента выявлено метастазирование в печень. МБП составила 84 дня (от 20 до 140 дней). Метастазирование диагностировано у 50 % в печень, с развитием гемабдомена в

25% случаев. МПЖ составила 113 дней (от 23 до 579 дней). Выживаемость в течение 3 месяцев достигнута у 75 %, 6 месяцев — у 25 %, годовая выживаемость — у 12,5 %. На момент написания статьи один пациент находился в ремиссии.

У собак, получивших лечение на ранней стадии болезни, отмечено существенное увеличение продолжительности жизни (рис. 1). Побочные эффекты из-за токсичности препарата выявлены у 28,5 % пациентов, из которых было снижение аппетита у 21,4 %, рвота у 7,1 %, диарея у 7,1 %, острый панкреатит у 7,1 % без летального исхода.

В ходе исследования была выявлена также породистая предрасположенность к развитию ГС селезенки у собак следующих пород: метис (32,3 %), немецкая овчарка (20,5 %), йоркширский терьер (11,7 %), лабрадор-ретривер (8,8 %). Значительной половой предрасположенности не выявлено — среди пациентов было 44,2 % самок и 55,8 % самцов.

Таблица 2

Медианы безрецидивного периода (МБП) и продолжительности жизни (МПЖ) исследуемых животных

№ группы пациентов	МБП, дни	МПЖ, дни	Продолжительность жизни, месяцы		
			3 мес.	6 мес.	12 мес.
Группа №1	242,5	243	75%	62,5%	25%
Группа №2	474,5	475	100%	100%	83,3%
Группа №3	32	45,5	33%	33%	0%
Группа №4	84	113	75%	25%	12,5%

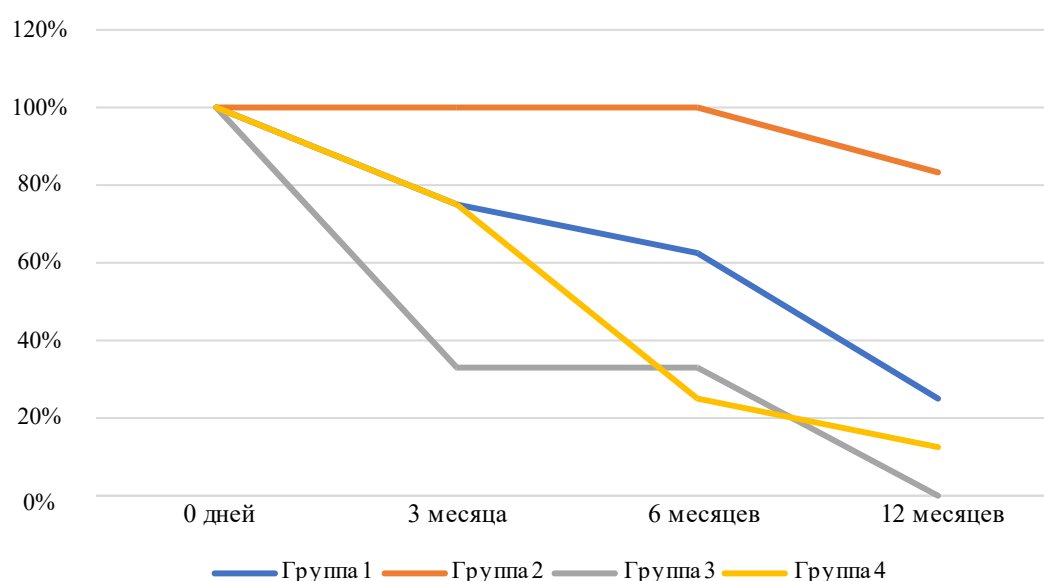


Рис. 1. Продолжительность жизни исследуемых животных

Обсуждение и заключение. Полученные нами данные показали, что собаки с I-й стадией висцеральной формы ГС селезенки имели более благоприятное течение болезни. Спленэктомия позволила увеличить продолжительность жизни животных до 243 дней при 6-месячной выживаемости у 62,5 % пациентов. Комбинированное лечение с послеоперационной химиотерапией доксорубицином существенно улучшило отдаленный прогноз и привело к более чем двукратному увеличению продолжительности жизни собак — до 475 дней, и годовой выживаемости у 83,3 % пациентов. Однако не выявлено существенной статистической достоверности в исследованных группах ($p=0,7$).

Пациенты с II–III стадиями онкологического процесса имели более неблагоприятный прогноз лечения: по полученным данным, после спленэктомии без адьювантной химиотерапии живут в среднем до 45,5 дней при выживаемости в течение 6 месяцев у 33 % пациентов — что в 5 раз меньше, чем при аналогичном лечении животных с I-й стадией ($p=0,06$).

МПЖ у собак с II–III стадиями висцеральной

гемангиосаркомы селезенки составила 27–60 дней, годовая выживаемость была недостижима. Усиление хирургического лечения химиотерапией на основе доксорубина позволило статистически достоверно ($p=0,005$) увеличить продолжительность жизни этих собак в три раза — до 113 дней, при выживаемости в течение 6 месяцев у 25 % и достижении годовой выживаемости у 12,5 % пациентов. Аналогичные данные получены в исследовании [9], где применение доксорубина у собак с запущенными стадиями болезни привело к увеличению продолжительности жизни до 102 дней при выживаемости в течение 1 года у 7,7 % пациентов.

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность адьювантной химиотерапии на основе доксорубина у собак с висцеральными формами гемангиосаркомы селезенки. Развитие гемабдомена и/или наличие метастазирования в органы брюшной полости говорят о неблагоприятном прогнозе, однако даже на поздних стадиях онкологического процесса доксорубин позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов.

Список литературы/ References

1. Kessler M., Maurus Y., Kstlin R. Hemangiosarcoma of the spleen: clinical aspects in 52 dogs. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 1997;25(6):651–656.
2. Сергеева Е.С., Якунина М.Н., Ватников Ю.А. Спленэктомия при гемангиосаркоме у собак. *Ветеринария и кормление*. 2023;(1):54–55. <https://doi.org/10.30917/ATT-VK-1814-9588-2023-1-13>
3. Sergeeva ES, Yakunina MN, Vatinikov YuA. Splenectomy for Hemangiosarcoma in Dogs. *Veterinariya i kormlenie (Veterinary medicine and feeding)*. 2023;(1):54–55. (In Russ.).
4. Marconato L, Chalfon C, Finotello R, Polton G, Vasconi ME, Annoni M, et.al. Adjuvant Anthracycline-Based vs Metronomic Chemotherapy vs No Medical Treatment for Dogs with Metastatic Splenic Hemangiosarcoma: A Multi-Institutional Retrospective Study of the Italian Society of Veterinary Oncology. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2019;17(4):537–544. <https://doi.org/10.1111/vco.12519>
5. Kim SE, Liptak JM, Gall TT, Monteith GJ, Woods JP. Epirubicin in the Adjuvant Treatment of Splenic Hemangiosarcoma on Dogs: 59 Cases (1997–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2007;231(10):1550–1557. <https://doi.org/10.2460/javma.231.10.1550>
6. Faulhaber EA, Janik E, Thamm DH. Adjuvant Carboplatin for Treatment of Splenic Hemangiosarcoma in Dogs: Retrospective Evaluation of 18 Cases (2011–2016) and Comparison with Doxorubicin-Based Chemotherapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2021;35(4):1929–1934. <https://doi.org/10.1111/jvim.16212>
7. Alvarez FJ, Hosoya K, Lara-Garcia A, Kisseberth W, Couto G. VAC Protocol for Treatment of Dogs with Stage III Hemangiosarcoma. *Journal of American Animal Hospital Association*. 2013;49(6):370–377. <https://doi.org/10.5326/jaaha-ms-5954>
8. Hammer AS, Couto CG, Filippi J, Getzy D, Shank K. Efficacy and Toxicity of VAC Chemotherapy (Vincristine, Doxorubicin, and Cyclophosphamide) in Dogs with Hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1991;5(3):160–166. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1991.tb00943.x>
9. Sorenmo KU, Jeglum KA, Helfand SC. Chemotherapy of Canine Hemangiosarcoma with Doxorubicin and Cyclophosphamide. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1993;7(6):370–376. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1993.tb01033.x>
10. Wendelburg KM, Price LL, Burgess KE, Lyons JA, Lew FH, Berg J. Survival Time of Dogs with Splenic Hemangiosarcoma Treated by Splenectomy with or without Adjuvant Chemotherapy: 208 Cases (2001–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2015;247(4):393–403. <https://doi.org/10.2460/javma.247.4.393>

Об авторах:

Сергеева Екатерина Сергеевна, ветеринарный врач-онколог ветеринарного онкологического научного центра «Биоконтроль» (115522, Российская Федерация, г. Москва, ш. Каширское, д. 24, стр. 10), аспирант кафедры диагностики болезней и терапии животных, патологии, онкологии и морфологии животных факультета ветеринарии и зоотехнии Российского университета дружбы народов (117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6), [ORCID](#), ekaterinaoncovet@gmail.com

Якунина Марина Николаевна, доктор ветеринарных наук, заведующая отделением онкологии ветеринарного онкологического научного центра «Биоконтроль» (115522, Российская Федерация, г. Москва, ш. Каширское, д. 24, стр. 10), Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина (115522, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23), [SPIN-код](#), irsovet@yandex.ru

Кузнецова Анна Леонидовна, кандидат биологических наук, ведущий онколог ветеринарного онкологического научного центра «Биоконтроль» (115522, РФ, г. Москва, ш. Каширское, д. 24, стр. 10), Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина (115522, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23), [SPIN-код](#), [ORCID](#), kyzma22@list.ru

Заявленный вклад авторов:

Е.С. Сергеева: формирование основной концепции, цели и задачи исследования, подготовка текста.

М.Н. Якунина: научное руководство, формирование выводов, анализ результатов исследования.

А.Л. Кузнецова: доработка текста и выводов, анализ результатов исследования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

About the Authors:

Ekaterina S. Sergeeva, Veterinary Oncologist at the Veterinary Oncology Research Centre “Biocontrol” (Building 10, 24, Kashirskoe Highway, Moscow, 115522, Russian Federation), PhD Student of the Animal Disease Diagnostics and Therapy, Pathology, Oncology and Morphology of Animals Department, Faculty of Veterinary Science and Zootechnics, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) (6, Miklukho-Maklai Str., Moscow, 117198, Russian Federation), [ORCID](#), ekaterinaoncovet@gmail.com

Marina N. Yakunina, Dr.Sci. (Veterinary), Head of the Oncology Department of the Veterinary Oncology Research Centre “Biocontrol” (Building 10, 24, Kashirskoe Highway, Moscow, 115522, Russian Federation), Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumours, National Medical Research Center of Oncology Named after N.N. Blokhin (23, Kashirskoe Highway, Moscow, 115522, Russian Federation), [SPIN-code](#), irsovet@yandex.ru

Anna L. Kuznetsova, Cand.Sci.(Biology), Senior Oncologist at the Veterinary Oncology Research Centre “Biocontrol” (Building 10, 24, Kashirskoe Highway, Moscow, 115522, Russian Federation), Research Institute for Experimental Diagnostics and Therapy of Tumours, National Medical Research Center of Oncology Named after N.N. Blokhin (23, Kashirskoe Highway, Moscow, 115522, Russian Federation), [SPIN-code](#), [ORCID](#), kyzma22@list.ru

Claimed Contributorship:

ES Sergeeva: formulating the main concept, aim and objectives of the research, preparing the text.

MN Yakunina: scientific supervision, formulating the conclusions, analysis of the research results.

AL Kuznetsova: refining the text and conclusions, analysis of the research results.

Conflict of Interest Statement: the authors declare no conflict of interest.

All authors have read and approved the final manuscript.

Поступила в редакцию / Received 22.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 19.08.2024

Принята к публикации / Accepted 21.08.2024