

świń. Badając mechanizm powstawania torbieli jajnikowych u świń stwierdzono, że hormony kortykotropowe uwalniane podczas stresu hamują produkcję gonadotropin (głównie LH) i blokują owulację. Wykazano również (3), że bezpośrednią przyczyną powstawania torbieli jest progesteron pochodzenia nadnerczowego.

Z dostępnego piśmiennictwa wynika również (8, 9, 10, 12), że preparaty blokujące receptory beta-adrenergiczne stosowane były z dobrym skutkiem dla poprawy wyników sztucznego unasieniania u bydła. Podanie propranololu klaczom przed stanowieniem pozwoliło także uzyskać poprawę wyników zażrebień (5, 19). Obserwacje kliniczne wykazały nie tylko zwiększoną skuteczność stanowień, lecz również eliminowanie ewentualnych wpływów nasienia z dróg rodnych po stanowieniu.

Uzyskane wyniki badań są zachęcające do stosowania preparatu Uterotonic-Polfa przed kryciem bądź unasienianiem loch wieloródek w hodowli wielkostadnej. Natomiast dalszych badań wymaga ocena skuteczności stosowania tego preparatu, jako blokera receptorów adrenergicznych u loszek w okresie rui przed kryciem bądź unasienianiem, gdyż dotychczasowe wyniki nie dają jednoznacznej odpowiedzi w tym zakresie.

Piśmiennictwo

1. Birger M., Samborski Z., Staroniewicz Z.: Mat. X Kongresu PTNW. Wrocław, 3, 552, 1996.
2. Burch D. G. S., Walton J. R.: Proc. Congr. IPVS. Barcelona, 1986, s. 200.
3. Bostedt H.: Aktualne problemy w patologii trzody chlewnej. Pro Animalia 96, Wrocław, 1996.
4. Butra A.: Weterynaria, Wrocław, 239, 79, 1994.
5. Czerwonka Z., Czerwonka B.: Życie wet. 68, 41, 1993.
6. Dejneka J., Samborski Z., Rauluszkiewicz S., Marcinkowski K.: Pol. Arch. Wet. 23, 70, 1981.
7. Fitko R.: Nowości Wet. 17, 179, 1987.
8. Haidry A. M., Fathala M.: Medycyna Wet. 38, 356, 1982.
9. Haas B. F.: Einfluss von Beta-Blockern und Opiatanagonisten auf die Trächtigkeitstrate bei der künstlichen Besamung des Rindes. Praca dokt., München, 1986.
10. Jasiński P.: Wpływ leków układu adrenergicznego na odruchy płciowe i właściwości nasienia buhajów. Praca dokt., AR Wrocław, 1989.
11. Kołacz R.: Trzoda Chlewna 34, 65, 1996.
12. Kreba J.: Der Einfluss der Dosis Beta-Blockers Carazolol auf die Trächtigkeitsrate des Rindes im Rahmen der künstlichen Besamung (Feidversuch). Praca dokt., München, 1989.
13. Kostyra T.: Prz. hod. 43, 24, 1975.
14. Kotowski K., Szrom A.: Prz. hod. 65, 10, 1997.
15. Kurcman B.: Prz. hod. 45, 20, 1977.
16. Oktaba W.: Elementy statystyki matematycznej i metodyka doświadczalnictwa. PWN, Warszawa, 1962.
17. Pejsak Z.: Kształtowanie się morfologii układu rozrodczego loszek rasy wielka biała polska w warunkach wybranych ferm przemysłowych i gospodarstw indywidualnych. Praca hab., I. Wet. Puławy, 1984.
18. Rauluszkiewicz S., Dejneka J.: Nowości Wet. 19, 7, 1989.
19. Rauluszkiewicz S., Dejneka J., Samorski Z., Krupnik A., Kubok-Gottlieb L.: Nowości Wet. 21, 5, 1991.
20. Rauluszkiewicz S., Dejneka J., Twardoń J., Butra A., Kubok-Gottlieb L., Dejneka G., Ingarden J.: Weterynaria, Wrocław, 239, 47, 1994.

Adres autora: dr hab. Karol Kotowski, ul. Kombatantów 10, 63-600 Kępno

WŁODZIMIERZ KŁACZYŃSKI

Skuteczność preparatu Tamoxifen-Hexal w nowotworach u psów

Lecznica dla Zwierząt, ul. Działkowców, 39-300 Mielec

Hormony płciowe, takie jak estrogeny i androgeny, nie oddziałują bezpośrednio na uzależnioną od nich tkankę, a znajdują miejsce uchwytu na odpowiednich receptorach, z którymi dopiero tworzą właściwy związek oddziałujący na odbiorcę kompleksu hormon-receptor. Kompleks ten dociera do jądra komórkowego aktywując specyficzny odcinek DNA odpowiedzialny za procesy proliferacji komórkowej (4). Antyestrogen nowej generacji nie oddziałuje na tkankę gruczołową bezpośrednio, tak jak leki hormonalne podawane w nadmiarze (9), a działa kompetywnie nie dopuszczając do powstania kompleksu estrogen-receptor, hamując w ten sposób w komórce syntezę kwasów nukleinowych

oraz polipeptydów odpowiedzialnych za procesy proliferacji.

Preparatem działającym w ten sposób jest tamoksyfen czyli cytrynian z/2-/p-1,2-difenylo-1-butenylo-/fenoksy/N,N-dimetylo-etyloaminy. Wprowadzony do lecznictwa u ludzi w 1973 r., używany w leczeniu uzupełniającym po leczeniu operacyjnym nowotworów sutka, bardzo wyraźnie wpływa na przebieg procesu chorobowego raka sutka u kobiet, przedłużając przeżycie całkowite i bezobjawowe (4, 6). Malcolm J. Brearley (1), autorytet w weterynaryjnej onkologii wspomina tamoksyfen w kontekście prób leczenia nowotworów sutka u suk. Inni autorzy (3, 9, 10) zupełnie tego preparatu nie wymie-

nią, pomimo wyliczania szeregu leków hormonalnych stosowanych w terapii onkologicznej.

Zachętą do pójścia w kierunku wykorzystania tego preparatu u psów samców, było intuicyjne podanie Tamoxifenu-Hexal psu tejże płci z całkowitym wyłysieniem pochodzenia, jak przypuszczano, hormonalnego. Po miesięcznej kuracji w ilości 20 mg w dawce dziennej, pies porósł gęstym włosiem. Przy sposobności całkowicie cofnął się nowotwór zatoki przyodbytniczej i ogona, trzykrotnie operowany i trzykrotnie ulegający wznowie.

Celem przeprowadzonych prób klinicznych z Tamoxifenem-Hexal, który jest najbardziej dostępnym preparatem tamoksyfenu na naszym rynku, było potwierdzenie oddziaływania tego leku na nowotwory przyodbytnicze psów samców. W przebiegu prób rozszerzono stosowanie Tamoxifenu-Hexal na inne nowotwory psów samców oraz na nowotwory sutka u suk.

Materiał i metody

Tamoxifen-Hexal stosowano w dwudziestu przypadkach u psów samców z nowotworami przyodbytnicznymi, zatok przyodbytowych i nowotworami nasady ogona na różnym etapie zaawansowania schorzenia. Wiek psów od siedmiu do piętnastu lat, rasa w przewadze jamniki, mieszańce pokroju jamnika, mieszańce średniej wielkości. U trzech psów stwierdzono nowotwór pojedynczy zatoki, u jednego operowany trzykrotnie, u jednego jednokrotnie w fazie intensywnego wzrostu. U trzech psów nowotwory mnogie otaczające odbyt nie nadające się do zabiegu chirurgicznego i trudne do krioterapii. U tychże psów występował też nowotwór nasady ogona wielkości połowy śliwki węgierki, pozbawiony owłosienia, powodujący przymusowe odstawienie ogona na bok. U dwóch psów oprócz nowotworów mnogich okolicy odbytu, występowały na skórze przerzuty otwarte, ropiejące i ziarninujące, w odległych miejscach (skóra klatki piersiowej i okolicy stawu kolanowego). U dwunastu psów nowotwory od jednego do trzech, w okolicy typowej dla nowotworów okołodbytowych. U trzech psów nowotwory te były w rozpadzie, w fazie ziarninowania. Ponadto leczeniu Tamoxifenem-Hexal poddano psa z potwierdzonym histopatologicznie *melanoma malignum* podniebienia oraz psa z nowotworem skóry typu włókniaka umiejscowionym w okolicy kolana prawego.

Tamoxifen-Hexal stosowano także u sześciu suk. Trzy suki poddane były wcześniej z różnych powodów sterylizacji, trzy w pełni sprawne hormonalnie (występowała ruja). Cztery suki leczone były z powodu rozległych nowotworów sutków, jedna po totalnej mastectomii i ovariectomii (jednorazowo) z rozpoznaniem *cauterinocroticans*, jedna z rozwojem guza w jamie brzusznej dwa lata po totalnej mastectomii.

U wszystkich psów, tak u samców jak i u samic Tamoxifen-Hexal stosowano w dawkach 0,6 mg/kg m.c. do 1 mg/kg m.c. W sporadycznych przypadkach (szczególnie w początkach po wprowadzeniu preparatu do rutynowego

leczenia) przekraczano i tę górną dawkę. Preparat poza jednym przypadkiem był dobrze tolerowany przez psy.

Wyniki i omówienie

U wszystkich psów samców, chorych na nowotwory przyodbytnicze w różnych formach i różnych stadiach zaawansowania, w czasie od jednego do trzech miesięcy po podaniu pierwszej dawki, następowało tak cofnięcie się zmian wokół odbytu, łącznie z rozpadowymi, jak i w odległych przerzutach na skórze. Najdłużej, bo około dwa do trzy miesiące cofały się zmiany guzowate nasady ogona. U większości leczonych psów samców, zmiany wessały się do stanu trudnych do wycucia palpacją ziaren i na tym poziomie nastąpiła ich stabilizacja. Zjawisko to obserwuje się przy leczeniu tamoksyfenem raka sutka u kobiet – stabilizacja nowotworu (4). Jeden z leczonych psów, dwunastoletni mieszaniec pudła, w czasie leczenia został poddany eutanazji z powodu ataku padaczki. Podczas miesięcznej kuracji, zanim nastąpił atak, cofnęły się wszystkie mnogie zmiany otaczające wieńcem odbytu.

U jednego psa (wznowa po zabiegu chirurgicznym), u którego nowotwór zatoki cofnął się do guzka wielkości ziarnka grochu, po przerwaniu leczenia Tamoxifenem-Hexal nastąpiła wznowa, a po podjęciu kuracji na nowo, powtórnie nastąpiła remisja, utrzymywana do dzisiaj (20 mies.) przez podawanie niskich dawek 0,2 mg/kg m.c. Tamoxifenu-Hexal. U tego psa po sześciu miesiącach leczenia wystąpił też efekt kastracji, a także w początkach leczenia (0,6 mg/kg m.c.) objawy posmutnienia i apatii. Czerniak podniebienia, obejmujący jego połowę, powodujący permanentny ślinotok, trzykrotnie poddawany krioterapii ciekłym azotem za pomocą aplikatora płaskiego w odstępach tygodnia, w cyklu podwójnym i potrójnym, nie cofnął się, natomiast po zastosowaniu Tamoxifenu-Hexal w ilości 10 mg w dawce dziennej (pies, ratler o masie 4 kg, a więc dawka duża odpowiadająca dawce dziennej ponad 80 mg u człowieka) cofnął się w ciągu miesiąca i podniebienie pokryło się zdrową, niekrwawiącą śluzówką, od części nieobjętej procesem różniącą się brakiem barwnika i fałdów. Psa tego badano po upływie sześciu miesięcy (właściciel przerwał już podawanie preparatu) i stwierdzono płaski guzek czerniakowy w obrębie zregenerowanej błony śluzowej. Zlecono ponownie Tamoxifen-Hexal, ale dalszy kontakt z właścicielem psa urwał się. Nowotwór skóry typu włókniaka u drugiego psa, boksera, zupełnie nie oddziaływał na Tamoxifen-Hexal i musiał być usunięty chirurgicznie.

Na sześć suk (5 owczarków niemieckich i spaniel), którym podawano Tamoxifen-Hexal przy nowotworach sutka i pochodnych, u jednej sterylizowanej kilka lat wstecz, udało się uzyskać szybką remisję (właściciel poddał ją potem przedwczesnej eutana-

zji) u drugiej sterylizowanej podczas cesarskiego cięcia (właściciel pokrył ją pomimo rozległych guzów sutków) wystąpiło w przebiegu leczenia ropomacicze i zejście śmiertelne. U tej suki guzy sutków pozostały bez zmian. U dwóch suk wobec braku wyników dokonano totalnej mastectomii. Suka piąta operowana z powodu nowotworów mnogich sutków z rozpadem i nowotworów macicy z rozpoznaniem histopatologicznym *carcinoma necroticans*, leczona po operacji podawaniem Tamoxifenu-Hexal i Baypamunu, została poddana eutanazji po dwóch miesiącach z powodu licznych przerzutów w bliżnie pooperacyjnej. Szósta suka, spaniel, dwa lata po totalnej mastectomii leczona Tamoxifenem-Hexal z powodu szybko rosnącego guza w jamie brzusznej, została poddawana eutanazji ze względu na brak wyników i pogarszający się stan ogólny.

Tamoksyfen, lek znany od dwudziestu pięciu lat, nie ma szczęścia do pozytywnej oceny ze strony onkologów weterynaryjnych. Brearley (1) poświęca temu preparatowi zaledwie dwa zdania w swoim artykule przeglądowym. Są to zdania raczej krytyczne, wymienia bowiem przerost błony śluzowej pochwy i krwawienia u suk leczonych tamoksyfenem, nie podając innych danych dotyczących wyników leczenia. Ten ostrożny pogląd pokrywałby się z wynikami leczenia Tamoxifenem-Hexal sześciu suk opisywanymi w niniejszej pracy. Okazuje się jednak, że Tamoxifen-Hexal stosowany u psów samców chorujących na nowotwory okołodbytnicze, a także inne nowotwory receptorododatnie (czerniak) może się stać bardzo przydatnym lekiem, jeżeli nie jedynym, dającym stuprocentowe remisje w nowotworach przyodbytnicznych, łącznie z nowotworami zatok, likwidującym też przerzuty (2).

Rzecz jest paradoksalna, bo preparat hamujący onkogenne działanie estrogenów, jest przydatny w leczeniu nowotworów, w których tkance spodziewać się należy receptorów androgenowych lub ich przewagi tak, jak to jest typowe dla nowotworów prostaty. Logicznym byłoby podawanie (i dotychczas się to stosuje) w leczeniu nowotworów przyodbytnicznych psów samców, estrogenów (3, 9, 10) lub jak się to czyni u ludzi środków antyandrogenowych takich jak octan cyproteronu CPA (8) lub nawet agonistów hormonu luteinizującego takich jak Lupron czy Zoladex (7). Niemniej jednak efekty lecznicze Tamoxifenu-Hexal u samców mówią za siebie i raczej należałoby zrewidować nasze poglądy na jakość i ilość receptorów w nowotworach okołodbytnicznych u psów samców lub szukać wytłumaczenia oddziaływania tamoksyfenu u psów tej płci w sprzężeniu zwrotnym na poziomie podwzgórze i przysadki niż rezygnować z doskonałego leku eliminującego całkowicie zabiegi chirurgiczne czy też krioterapię, w takich przypadkach chorobowych. Oddziaływanie preparatu u psów wymaga dalszych

badań, bowiem w leczeniu ludzi stwierdzono, że tamoksyfen stosuje się też przy leczeniu nowotworów receptoronegatywnych (4, 5, 6). Przypisuje się mu bezpośrednie działanie cytotoksyczne, związane z zachowaniem produkcji czynników wzrostu. Inny mechanizm działania tamoksyfenu, to powodowanie wzrostu poziomu białka wiążącego hormony płciowe w surowicy, czego nie należy mylić z działaniem kompetycyjnym preparatu. Tamoksyfen działa też jako immunomodulator oraz pobudza procesy apoptozy czyli programowania śmierci komórki (4).

Długotrwałe u niektórych psów, w stosunku do długości życia tego zwierzęcia, stosowanie tamoksyfenu (Tamoxifenu-Hexal) zdaje się nie wykazywać zjawiska określanego w medycynie ludzkiej, jako „ucieczka hormonalna”, a polegającego na powstawaniu linii komórek nowotworowych niezależnych od hormonów, co daje efekt oporności na leczenie hormonalne (7).

Wnioski

1. Tamoxifen-Hexal jest preparatem dającym stuprocentowe remisje w nowotworach przyodbytnicznych u psów samców, prowadzącym do zupełnego cofnięcia się zmian lub stabilizacji w części wessanych guzów oraz likwidującym przerzuty, nawet odległe.

2. Przydatność tamoksyfenu w leczeniu nowotworów sutka u suk jest dyskusyjna i związana ze stanem hormonalnym samicy. Wydaje się, że bardziej korzystny wynik można uzyskać po dokładnej ovariogysterectomii.

3. W pewnych przypadkach tamoksyfen może dawać u psów remisje innych nowotworów receptorododatnich, takich jak *melanoma malignum*.

4. Tamoksyfen nie jest środkiem radykalnym, utrzymanie nowotworu w stanie remisji związane jest z przewlekłym podawaniem leku lub z ponawianymi kuracjami, niemniej jest lekiem bezpiecznym, dobrze tolerowanym nawet w dużych dawkach, wygodnym w podawaniu, a także, co nie jest obojętne, niedrogim.

Piśmiennictwo

1. Brearley M. J.: In. Pract., 2, 248, 1989.
2. Klaczyński W.: Mat. II Zjazdu PSL WMZ, Lublin 1994, s. 51.
3. The Merck Veterinary Manual. Merck and Co., Inc., Rahway, 1979, s. 614.
4. Pawlicki M., Rolski J.: Tamoxifen-Hexal. Monografia kliniczna, Hexal Pharma-Polska-Warszawa.
5. Anon.: Medycyna po dyplomie. 5, 45, 1996.
6. Pieńkowski T.: Medycyna po dyplomie 5, 46, 1996.
7. Taub M., Begas A., Love N.: Medycyna po dyplomie 6, 41, 1997.
8. Tomaszewski M.: Gazeta lek. nr 5, 19, 1996.
9. Zembrzycka H.: Chirurgia małych zwierząt M. Zakiewicza. PWRiL, Warszawa 1984, s. 126-130.
10. Zakiewicz M.: Chirurgia małych zwierząt. PWRiL, Warszawa, s. 288.

Adres autora: lek. wet. Włodzimierz Klaczyński, Goleśzów 140, 39-300 Mielec