

LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG BƯỚU (TUMOR) Ở CHÓ, MÈO

Phạm Khắc Hiếu

Chi hội Thú y Học viện Nông nghiệp Việt Nam

Qua nhiều tài liệu nghiên cứu và hoạt động lâm sàng ở các nước phát triển, cho thấy quá trình hình thành ung thư và các đặc điểm sinh học, bệnh học của ung thư ở chó, gần giống với bệnh diễn ra ở người. Theo Béladi (Hungari, 2012), bằng các phương pháp ung thư học so sánh (giữa người và chó), đã rút ra được nhiều tài liệu quý giá về: Chúng loại ung thư giống nhau, di truyền ung thư giống nhau, phenotype phân tử khối u giống nhau, hình ảnh tổ chức học, thời gian diễn biến bệnh và tính miễn cảm với nguyên nhân bệnh giống nhau.

Ở chó, căn cứ vào tài liệu chẩn đoán, các loại ung thư thường gặp nhất là: ung thư vú, tiếp đến là ung thư limpho (lymphoma), ung thư da (trong đó có ung thư sắc tố melanoma), các sarcoma ở tổ chức mềm, tổ chức liên kết, ung thư vòm họng. Cũng thường gặp là ung thư xương, ung thư tiền liệt tuyến, phổi, kết tràng. Ít gặp hơn là ung thư bàng quang.

Ở mèo, hay gặp nhất là u limpho, sau đó là ung thư vú, ung thư da, ung thư vòm họng. Rất nhiều trường hợp ở dạng ác tính. Do đó phần lớn việc điều trị không có kết quả.

I. HÓA TRỊ LIỆU UNG BƯỚU CHO CHÓ VÀ MÈO

1.1. Tính đặc hiệu và không đặc hiệu của thuốc hóa trị

1.1.1 Chu kỳ phân chia tế bào ung thư

Các tế bào ung thư phân chia theo 4 pha;

- Pha G1 (Growth = to lên): tế bào lớn dần lên, một số acid ribonucleic bắt đầu được tổng hợp, cấu trúc bào tương bắt đầu thay đổi.

- Pha S (Syntesis = tổng hợp): ADN mới

được tổng hợp và nhân lên. Các protein mới cũng được tổng hợp và chuẩn bị cho giai đoạn phân chia tế bào ung thư.

- Pha G2 (Growth 2): tế bào tiếp tục phát triển, chuẩn bị phân chia sau khi đã tổng hợp acid nhân và protein mới. Còn gọi là giai đoạn trước phân bào.

- Pha M (Mitose = phân bào): các tế bào ung thư tiến hành phân chia.

Ngoài 4 pha phân chia nói trên, các tế bào của khối u còn có “pha im lặng”, hay còn gọi là giai đoạn “nằm nghỉ”. Số lượng các tế bào đang phân chia ở các khối u thường chỉ chiếm 20%. Số còn lại là các tế bào “im lặng”, “nằm nghỉ” (G_0). Các tế bào “nằm nghỉ” (nutrient starved cells) nằm ở phía trong, vùng giữa của khối u, vì thế rất khó diệt nó khi khối u đã to.

Các thuốc chống ung thư khác nhau, tác dụng lên các pha khác nhau của quá trình phân chia tế bào ung thư. Khi chỉ tác dụng lên 1 pha, ta có các thuốc đặc hiệu. Khi tác dụng lên 2 pha trở lên, ta có các thuốc không đặc hiệu.

Các thuốc ức chế tổng hợp ADN (các chất kháng chuyển hóa và các chất kháng Folat) là những thuốc đặc hiệu với pha S.

Thuốc ức chế tổng hợp các vi tiểu quản (microtubulus) của tế bào ung thư, như Taxan, các ancaloid cây dừa cạn, là những thuốc đặc hiệu với pha M.

Những thuốc alkyl hóa là những thuốc tác dụng lên nhiều pha. Đó là thuốc không đặc hiệu.

Ta cũng gọi các thuốc chống ung thư là các Cytostaticum. Các thuốc này biểu hiện tác dụng cảm ứng apoptosis mạnh mẽ (chết theo chương

trình); mà không trực tiếp sát hại ngay các tế bào ung thư.

Trên lâm sàng, các thuốc chống ung thư thường được phối hợp sử dụng nhiều loại với nhau. Chúng cũng thường phải phối hợp liên tục với thuốc kháng sinh (antibioticum). Các thuốc chống ung thư đều gây độc hại với các tổ chức khỏe mạnh, nhất là với các tổ chức có tế bào đang phân chia. Tổ chức nào càng phân chia nhanh (như tóc, niêm mạc, tủy xương, buồng trứng, tinh hoàn...), càng nhạy cảm nhiều với thuốc và càng dễ nhiễm độc. Vì vậy, khi hóa trị, sẽ xuất hiện các tác dụng phụ như: gây bất thường ở tủy xương, kích ứng dạ dày-ruột, suy giảm tính năng sinh dục; ở người, gây rụng tóc v.v... Sau khi ngừng cho thuốc, các tác dụng này cũng sẽ ngừng, các tổ chức bị hại có thể dần dần hồi phục.

1.1.2 Mô hình Loga diệt tế bào ung thư

Sự tăng sinh (to lên) của khối ung thư là tăng sinh theo số mũ (exponencial). Thời gian nhân đôi của chúng, phụ thuộc vào loại ung thư. Ung thư dịch hoàn dưới 1 tháng. Ung thư đại tràng có thể tới 3 tháng. *Theo mô hình Loga diệt tế bào, trong quá trình hóa trị, với mọi liều điều trị, phần tế bào ung thư bị diệt là 1 hằng số (constants).*

Về mặt lâm sàng, đặc trưng của các khối u ác tính là to lên, xâm lấn (làm hủy diệt các tổ chức xung quanh), và di căn (đến khu trú ở các cơ quan khác của cơ thể). Các tế bào ung thư có nhiều biến dạng và sự thay đổi các biến dạng đó cũng luôn xảy ra.

Chúng sản xuất metalloproteinase (collagenase type 1), giúp các tế bào ung thư thoát ra khỏi khối u, xâm nhập vào vòng tuần hoàn. Rồi sau đó, nói một cách ví von, chúng đi “chu du” khắp cơ thể; dừng chân ở đâu sẽ hình thành các di căn ở đó.

Năm 2000, các tác giả Hanahan và Weinberg

đã hệ thống lại và chỉ ra những đặc điểm độc đáo của tế bào ung thư là:

- Loại trừ đường truyền tín hiệu thông tin apoptosis.
 - Tự nó phát đi tín hiệu tăng sinh.
 - Mất nhạy cảm với các đường truyền tín hiệu ức chế tăng sinh.
 - Tiềm lực lặp lại (tái diễn) là không hạn chế.
 - U mạch.
 - Xâm lấn tổ chức và di căn.
 - Loại trừ hệ thống thẩm quyền miễn dịch.
- (Đặc điểm thứ 7 này là do Hanahan và Weinberg phát hiện).

Nhìn chung, có thể nói rằng: *ung thư được hình thành do những rối loạn tăng sinh tế bào và rối loạn apoptosis. Tất cả các thuốc hóa trị chống ung thư, ở môi trường thích hợp, đều gây apoptosis (chết theo chương trình) cho tế bào ung thư.*

1.2 Kháng thuốc chống ung bướu

Sự đề kháng của tế bào ung thư với các thuốc chống ung thư, có thể là kháng tự nhiên (có những thuốc bị kháng ngay từ lần sử dụng đầu tiên), có thể là kháng “thu được” (hình thành trong quá trình điều trị). Kháng thuốc thu được là hậu quả của sự thích nghi của tế bào ung thư, hoặc do hình thành đột biến.

Sự giảm dung nạp thuốc của các tế bào ung thư là hệ quả của kháng thuốc. Thuốc phải đến được đích tác dụng, mới có hiệu quả tác dụng. Sự hiện diện các chất mang (carriers), các chất vận chuyển để bơm thuốc ra khỏi tế bào (efflux) tăng lên ở bề mặt tế bào, làm cho thuốc không đến được với đích tác dụng, cũng là hệ quả của kháng thuốc. Hệ thống vận chuyển bơm thuốc này, được gọi là hệ đa kháng thuốc (multidrug resistant – MDR). Vô số thuốc chống ung thư có cấu trúc hóa học khác nhau, cũng đều bị hệ

thống MDR bơm ra khỏi tế bào, ngay khi chúng vừa mới xâm nhập vào tế bào. Tất nhiên mỗi chất hóa học (mỗi thuốc) có một bơm chuyên dụng của nó; song các bơm chuyên dụng này đều nằm trong hệ thống bơm ra (efflux). Xin lưu ý rằng có 2 hệ thống bơm. Đó là hệ thống bơm thuốc vào (influx) và hệ thống bơm thuốc ra (efflux). Các thuốc Doxorubicin, Vinblastin, Methotrexat... là những thuốc điển hình bị kháng theo cơ chế bơm ra này. Sự có mặt của glucoprotein P (ký hiệu là P170) là yếu tố thúc đẩy loại bơm ra (efflux) tăng cường hoạt động.

Kháng thuốc còn do hoạt lực nội tại của thuốc bị giảm đi. Sự thay đổi vị trí kết nối của DHFR (Dihydrofolat reductase) và của topoisomerase làm giảm hoạt lực của thuốc hóa trị. Điều này được ghi nhận ở các thuốc Mercaptopurin, Fluoruracil, Cytarabin...

Có nhiều thuốc chống ung thư ở dạng “tiền dược” (prodrug), sau khi vào cơ thể, mới chuyển hóa thành dạng có hoạt lực, có tác dụng chống ung thư. Nếu thiếu sự chuyển hóa này sẽ không hình thành được tác dụng ta mong muốn. Thí dụ Fluoruracil không chuyển thành FdUMP (5-fluor-2'-deoxyuridine 5' monophosphat), Cytarabin không được phosphoryl hóa, Mercaptopurin không hình thành hamis nucleotide... thì không thể có được tác dụng chống ung thư. Khi tế bào ung thư kháng các thuốc này, sẽ làm triệt tiêu các quá trình chuyển hóa đó.

Hoạt động của các enzym là đích tác dụng của thuốc bị thay đổi, thí dụ sự hình thành topoisomerase – II sẽ làm mất tác dụng của Doxorubicin. Hàm lượng enzym đích dihydrofolat – reductase (DHFR) tăng lên, làm cho việc điều trị bằng Methotrexat không có hiệu quả mong đợi.

Có rất nhiều cơ chế kháng thuốc khác nhau. Tùy thuộc vào mỗi loại thuốc sử dụng, vào con bệnh cụ thể, để xem xét và vận dụng trong lâm sàng.

Các nguyên nhân di truyền không nhạy cảm với apoptosis, cũng có thể làm bất hoạt các thuốc hóa trị, làm giảm hấp thu thuốc, làm tăng bơm thuốc ra, làm thay đổi cấu trúc của phân tử đích v.v... Nếu những điều này xảy ra thì việc hóa trị ung thư sẽ trở nên bất lợi, dễ đi đến thất bại cuối cùng. Một số tổ chức ung thư ở người như ung thư máu, ung thư dịch hoàn, ung thư tổ chức lâm ba... sản sinh loại protein p53 không đột biến nên nó miễn cảm hơn với thuốc hóa trị. Còn ung thư tuyến tụy, phổi, đại tràng... lại thấy đột biến p53 nhiều nhất, nên nó làm giảm đến mức thấp nhất hiệu quả của thuốc với tế bào ung thư ở các khối u này.

Phối hợp sử dụng các thuốc hóa trị, sẽ làm giảm kháng thuốc. Nếu phối hợp các thuốc có cơ chế tác dụng khác nhau, sẽ làm cho tế bào ung thư kháng thuốc ít nhất, tác dụng phụ của thuốc cũng ít nhất; vì liều lượng của mỗi thuốc sẽ được giảm đi khi phối hợp. Trường hợp dùng phối hợp các loại thuốc kháng u tân sinh (antineoplasms), do tác dụng phụ được tối thiểu hóa, nên có thể cho thuốc với liều dung nạp tối đa.

II. PHÂN LOẠI DƯỢC LÝ HỌC VÀ CÁC THUỐC CỤ THỂ

Các thuốc chống ung thư có tác dụng ngăn trở sự phân chia tế bào, gây độc hại cho ADN và gây apoptosis. Trên cơ sở cơ chế tác dụng, chia các thuốc chống ung thư thành các nhóm sau:

- Các chất ức chế tổng hợp ADN.
- Các chất tương tự purin (purin analog) và tương tự pyrimidin (pyrimidin analog); có tác dụng kháng chuyển hóa.
- Các chất trực tiếp gây phương hại đến cấu trúc của ADN.
- Các chất ức chế topoisomerase.
- Các chất ức chế vi ống (microtubules).

- Các thuốc kháng mao mạch (anti angiogenetics).

- Các chất ức chế poli-ADP-ribopolymerase (PARP).

- Các hormone và các chất đồng vị phóng xạ.

Các hoạt chất chống ung thư còn là những kháng thể đơn dòng đặc hiệu với khối u, là các factor tăng trưởng, các đối kháng receptor, các chất ức chế truyền tín hiệu thông tin v.v...

Các thuốc chống ung thư rất độc, vì đích tác dụng của nó trong các khối u cũng giống với các tế bào ở các tổ chức khác. Để đảm bảo liều lượng đúng, chính xác (với các thuốc độc nhiều) ta không tính theo khối lượng cơ thể, mà tính theo diện tích bề mặt cơ thể. Thông thường tính bằng mg/m^2 .

2.1 Các chất ức chế tổng hợp ADN

Trong nhóm này, thuốc lại được chia thành các nhóm nhỏ sau:

2.1.1 Các chất ức chế *timidilat syntase*

Fluorouracil (5- FU) Có cấu trúc hóa học tương tự uracil (uracil analog). Sau khi vào cơ thể, nó biến đổi thành desoxyuridylate và gắn không hồi phục vào enzym *timidilat syntase*, hậu quả làm giảm dTMP (deoxythymidin 5'-monophosphat) của tế bào, gây chết tế bào (chết đói timin). 5- FU cũng còn ức chế tổng hợp protein do chất chuyển hóa của nó là FUTP (5- fluoruridin triphosphat) lắp ráp cài đặt vào mARN. Acid folic làm tăng tác dụng của 5-FU. Trong các tế bào khỏe mạnh, 5- FU cũng gây thiếu dTMP, nên cũng rất độc với cơ thể.

Chỉ định cho chó : ung thư vú, ung thư vòm họng. Liều lượng $150 \text{ mg}/\text{m}^2$. Tiêm tĩnh mạch. Không sử dụng cho mèo vì rất độc với mèo.

Chống chỉ định: tổn thương tủy nặng, suy mòn cơ thể, có nhiễm khuẩn nặng, có chữa.

Capecitabin : Là tiền dược của 5- FU. Kinh

nghiệm dùng trong thú y còn ít. Ở chó được dùng để ức chế miễn dịch.

2.1.2 Các chất ức chế chuyển hóa purin

Các thuốc thường dùng là Thioguanin (TG), 6- mercaptopurin (6-MP) và Azathioprin (AZA). Cả ba chất này đều là tiền dược.

- TG trong cơ thể, được chuyển thành thioguanin nucleotide có hoạt tính (TGN). Chúng bị mất hoạt tính do tác dụng của Thiopurin- methyl transferase (TPMT). Trong 1 số dạng ung thư, hoạt tính của TPMT cao, nên làm giảm mạnh tác dụng của thuốc này.

Cơ chế tác dụng : Chất chuyển hóa thioguanin nucleotide sẽ ức chế IMPDH (inosin-monophosphat-dehydrogenase) và hoạt động của 1 số enzym khác, do đó ức chế tổng hợp AMP và GMP.

- 6-MP và AZA trước hết là các thuốc ức chế miễn dịch. Với ung thư, sử dụng 6-MP điều trị bệnh tăng bạch cầu limpho cấp tính. Các dạng limphosarcoma, lymphoid leukaemia, viêm khớp dạng cấp (Rheumatoid arthritis). Với chó, liều $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ / cho uống / 24 giờ 1 lần. Cấm chỉ định khi có chữa.

AZA dùng liều $1-2 \text{ mg}/\text{kgTT}/24$ giờ cho thuốc 1 lần / cho liên tục 2 tuần. Sau đó dùng $0,5 \text{ mg}/\text{kgTT}$, cho 2 tuần tiếp theo. Nên dùng phối hợp với cyclosporine; lúc này áp dụng liều $1-2 \text{ mg}/\text{kgTT}/24$ giờ. Với mèo, chỉ khi nào bắt buộc phải chỉ định mới dùng, vì gây độc hại tủy xương rất nặng, liều $1 \text{ mg}/\text{kgTT}/48$ giờ.

2.1.3 Các chất ức chế *ribonucleotide reductase*

Ribonucleotide reductase là enzym xúc tác chuyển đổi ribonucleotide và desoxyribonucleotid. Khi ức chế, enzym này sẽ gây trở ngại cho việc tổng hợp ADN. Có các thuốc:

Hydroxiurea: Ức chế ribonucleotide reductase bằng sự tác động lên các gốc tirozil

trên phần hoạt động của enzym. Khi thiếu các gốc tự do này, enzym ribonucleotide reductase không thể chuyển các nucleotid thành desoxynucleotid và sự tổng hợp ADN bị ngừng trệ. Trong lâm sàng, dùng điều trị ung thư của các tổ chức tạo máu và ung thư vú. Liều lượng cho chó 50mg/kgTT, cho mèo 25mg/kgTT. Mỗi tuần cho thuốc (cho uống) 3 lần.

Chống chỉ định: khi có tổn thương tủy xương nặng.

2.1.4 Các chất tương tự purin và pyrimidin

Đây là các chất kháng chuyển hóa, dùng để cài lắp vào ADN. Chúng như là những cơ chất của chuyển hóa nucleotide.

Cơ chế tác dụng: chúng lắp ráp, cài đặt vào ADN và ARN, ngăn trở hoạt động của ADN-polymerase, từ đó gây nên cái chết cho tế bào.

Các chất tương tự purin có: Fluradabin-phosphat và Cladribin. Các chất tương tự pyrimidin có: Cytarabin (ara C) và Azacytidin.

Cytarabin (ara C): Trong cơ thể, ara C chuyển thành ara CTP (cytarabin triphosphat). Ara CTP đi vào cạnh tranh đối kháng với CTP (cytidin triphosphat) trên enzym ADN-polymerase, để lắp ráp vào ADN gây chết tế bào.

Liều lượng với chó, hàng ngày 100mg/m², chia 4 phần, cho uống 4 lần trong ngày. Với mèo, liều này chia ra dùng trong 2-4 ngày.

Azacytidin: gây dimetyl hóa ADN, dẫn đến sự thể hiện các gen (gen expression) kìm hãm khối u. Thuốc cũng ức chế phân chia tế bào và gây cảm ứng apoptosis. Trong lâm sàng, dùng điều trị ung thư tủy sống di căn (myelodisplace). Chống chỉ định: ung thư gan ác tính.

Trên chó, cho uống, sinh khả dụng 67%.

2.1.5 Các chất gây độc hại trực tiếp đến cấu trúc của ADN

Các thuốc alkyl hóa, các nitrogenmustar, các

dẫn xuất platin và thuốc bleomycin thuộc nhóm này.

2.1.5.1 Các chất alkyl hóa

Các chất alkyl hóa là những phân tử electrophil. Chúng gắn vào phần nucleofil của ADN bằng các nối cộng hóa trị. Tùy từng thuốc mà chúng alkyl hóa trên base nitơ, trên nguyên tử oxygen hay trên “xương sống” phosphate của ADN.

Cyclophosphamid: Các phân tử của chúng là những “tiền dược”. Nó được chuyển hóa chủ yếu trong gan nhờ hệ enzym microsom để trở thành các chất có hoạt tính chống ung thư. Thuốc vừa có tác dụng ức chế miễn dịch, vừa có tác dụng chống u tân sinh. Trong lâm sàng, dùng điều trị các bệnh liên quan đến miễn dịch tự động, điều trị các dạng leukaemia và lymphoma, ung thư vú, histiocytoma, mastocytoma.

Liều lượng: chống u tân sinh cho chó dùng liều 50 mg/m², cho uống hoặc tiêm tĩnh mạch, mỗi tuần 4 lần. Hoặc 250 mg/m²/3 tuần 1 lần. Để ức chế miễn dịch, dùng liều 2mg/kgTT/cho uống/tuần 4 lần.

Ở mèo, điều trị lymphoma hoặc ung thư vú, liều 250-300 mg/m²/ tiêm tĩnh mạch/ 3 tuần 1 lần, tổng cộng 4-8 lần. Dùng ức chế miễn dịch liều 2,5 mg/kgTT, cho uống mỗi tuần 4 lần, liên tục 3 tuần.

2.1.5.2 Các nitrogenmustar: mitomycin

Thuốc gắn vào ADN. Hoạt tính sinh học của chúng giống như cyclophosphamid. Các nitrogenmustar được dùng điều trị ung thư não vì nó tan tốt trong lipid và vượt qua được hàng rào máu - não. Mitomycin được dùng điều trị các khối u dạng thiếu oxy (hypoxia); vì chúng cần những phản ứng khử sinh học trong môi trường oxygen thấp. Thí dụ các phần bên trong (giữa) khối u. Ở chó, dùng điều trị carcinoma loại tế bào lưu chuyển (transitional cell carcinoma – TTC) ở đường tiết niệu. Bơm vào bàng quang

liều 600 μ g / 1ml mitomycin C, khi hấp thu vào toàn thân sẽ gây suy tủy. (Liều dung nạp tối đa ở chó là 700 μ g / ml). Cứ 2 ngày cho thuốc 1 lần. Có thể dùng dịch mitomycin 0,04 % nhỏ mắt, điều trị carcinoma giác mạc chó.

2.1.5.3 Các dẫn xuất platin

Cysplatin và Carboplatin là 2 dẫn xuất platin được dùng rộng rãi nhất. Trong thú y, sử dụng điều trị ung thư vòm họng, u buồng trứng, adenocarcinoma ở trung thất (ngăn giữa của xoang ngực) và màng phổi, u xoang mũi, u tuyến giáp. Carboplatin có chỉ định giống cysplatin. Còn dùng điều trị sarcoma xoang tai (osteosarcoma). Với carcinoma đường tiết niệu, ít hiệu quả. Liều lượng: cysplatin cho chó 60-70 mg/m² /tiêm tĩnh mạch / 3-5 tuần 1 lần. Không dùng cho mèo vì gây phù phổi nặng, tử vong. Carboplatin cho chó 300mg/m²/tiêm tĩnh mạch/3tuần 1 lần / 3-4 lần một đợt điều trị.

2.1.5.4 Bleomycin

Là một glycopeptid tự nhiên, do *Streptomyces verticillus* sản sinh ra. Bleomycin gắn vào sợi đôi ADN. Bleomycin cũng tạo nên tổ hợp với nguyên tử Fe⁺². Trong sự có mặt của nguyên tử oxygen, tổ hợp sắt-bleomycin sẽ tạo ra các gốc tự do oxygen hoạt động. Các gốc này gây đứt gãy 1 hoặc cả 2 sợi của ADN. Chỉ định điều trị: ung thư vòm họng, tuyến giáp, các lymphoma, teratoma. Liều lượng cho chó 0,3-0,5 mg/kgTT, tiêm chậm vào bắp thịt, dưới da hoặc tĩnh mạch.

2.1.5.5 Các chất ức chế topoisomerase

Topoisomerase có vai trò giúp hình thành các vòng siêu xoắn (superhelix) trong quá trình sao chép ADN ở các tế bào có nhân.

Trong nhóm này có nhiều thuốc được sử dụng. Như các camptotecin, các dẫn xuất anthracyclin, các epipodophyllotoxin. Chúng hoặc ức chế topoisomerase I hoặc ức chế topoisomerase II. Thuốc đặc hiệu với pha S

hoặc pha G₂.

Các camptotecin dùng điều trị u đại tràng, ung thư phổi thể tế bào nhỏ, ung thư buồng trứng. Các dẫn xuất anthracyclin điều trị leukaemia, các lymphoma, ung thư vú, bàng quang, tuyến giáp, ung thư đường tiêu hóa, nephroblastoma, osteosarcoma, ung thư buồng trứng, carcinoma phổi dạng tế bào nhỏ, sarcoma ở các tổ chức mềm. Liều 30mg/m², tiêm tĩnh mạch liên tục 21 ngày đối với chó. Với mèo, 20-30 mg/m², tiêm tĩnh mạch, 3-4 tuần 1 lần.

Epipodophyllotoxin được dùng điều trị các loại sarcoma. Thuốc này không có hiệu quả với lymphoma ở chó.

2.2 Các chất ức chế vi tiểu quản

Các thuốc nhóm này ức chế vi tiểu quản theo 2 phương thức: Một là ức chế sự trùng hợp vi tiểu quản do gắn vào tiểu phần tubulin, làm ngừng sự hình thành các vi tiểu quản mới. Hai là ức chế sự khử cực bằng cách gắn vào tubulin của các vi tiểu quản đã trùng hợp xong, làm cho các vi tiểu quản này không hoạt động được. Thuốc vinblastin được dùng điều trị ung thư tinh hoàn di căn, lymphoma, ung thư vú, các carcinoma, các u lá lách và thường xuyên nhất là điều trị mastocytoma. Liều 2 mg/m²/tiêm tĩnh mạch 7-10 ngày liên tục cho cả chó và mèo.

Thuốc vincristin điều trị sớm các dạng u ở các cơ quan tạo máu, ung thư đường sinh dục di căn (sticker-sarcoma). Liều 0,5-0,75 mg/m² /tiêm tĩnh mạch mỗi tuần 1 lần cho cả chó và mèo.

2.3 Các thuốc chống tân sinh mao mạch ở khối u

Các thuốc này chủ yếu dùng phối hợp với các thuốc điều trị ung thư khác. Trong tổ chức ung thư, các tế bào ung thư có khả năng tiết ra các chất (các yếu tố) làm tăng sinh mao mạch, kích thích tạo ra các mạch máu mới (tân sinh), nhằm đảm bảo cung cấp máu, cung cấp các chất dinh

đưỡng, nuôi các tế bào ung thư. Các yếu tố chủ yếu, đó là: VEGF (vascular endothelial growth factor) - yếu tố giúp phát triển mao mạch; EGF (epidermal growth factor): yếu tố giúp phát triển nguyên bào sợi của lớp biểu mô mao mạch (và 1 số yếu tố khác...). Các thuốc chống tăng sinh và tân sinh mao mạch, được chia thành các nhóm:

- + Thuốc kìm hãm mạch (Thalidomid).
- + Thuốc ức chế nội mô mao mạch (các chất ức chế tác dụng của VEGF).
- + Thuốc chống giảm oxy mô bào (như topotecan, irinotecan, các chất ức chế cyclooxygenase - 2).

Các chất chống tân sinh mao mạch được sử dụng tiếp ngay sau 1 đợt xạ trị, hoặc sử dụng đồng thời với xạ trị. Trong số các chất chống tân tạo mao mạch, đáng chú ý nhất là các chất ức chế poly-ADP-ribo polymerase (PARP).

2.4 Các hormone và các chất đồng vị phóng xạ

Các hormone được sử dụng trong trường hợp các tế bào khối u nhạy cảm với hormone. Thí dụ các glucocorticoid dùng điều trị các lymphoma, tamoxifen điều trị ung thư vú, các chất tương tự GnRH điều trị ung thư tuyến tiền liệt. Các chất đồng vị phóng xạ được dùng xạ trị ung thư ở các tổ chức đặc biệt. Thí dụ iod phóng xạ $I^{(131)}$ điều trị ung thư tuyến giáp.

2.5 Các thuốc chống viêm phi steroid (CVPS/ NSAID)

Từ lâu, các kiểm tra dịch tễ học (y tế) đã chỉ ra rằng điều trị lâu dài bằng thuốc chống viêm phi steroid (không phải steroid) sẽ làm giảm cơ hội mắc khối u trực tràng. Qua nhiều kiểm tra thực nghiệm trên chó, đã xác nhận rằng: 3% khối u lành tính, 37% carcinoma, 77% carcinoma dạng u nhú tiểu quản (papilloma) và 15% adenocarcinoma có hàm lượng COX_2 cao. Ngược lại, sự có mặt của COX_2 ở dạng

lymphoma lại thấp, chỉ có 1,6%. Trong các tổ chức u có COX_2 cao, lại thấy PGE₂ và các eicosanoid khác được sản sinh nhiều, có tác dụng làm tăng trưởng (lớn lên) khối u. Với tác dụng đa hướng (nhiều tác dụng) của PGE₂ ở các khối u trực tràng, nó không chỉ làm tăng sự phân bào mà còn giúp các tế bào u bấu sống lâu hơn, sự tân tạo mao mạch, di căn, xâm lấn... mạnh hơn.

Nhiều dẫn xuất eicosanoid có thể gắn vào các receptor retinoid X (RXR) của nhân tế bào. Sự điều hòa tăng (up regulation) COX_2 , làm các eicosanoid xuất hiện nhiều và nó kích hoạt con đường truyền tín hiệu thông tin của RXR, làm tăng sự phân bào. Như vậy COX_2 giúp phát triển khối u. Các thuốc chống viêm phi steroid ức chế COX_2 , làm giảm nguy cơ ung thư.

Các thuốc có tác dụng dự phòng u bướu quan trọng, phải kể đến là các thuốc chống viêm phi steroid. Nhiều loại thực phẩm chức năng (chính hiệu) đang được tuyên truyền nhiều (bên y tế) có tác dụng phòng chống u bướu hiện nay, chính là những chất có cơ chế này.

Trong số các chất ức chế COX_2 (dùng phòng và trị u bướu), Carprofen, Piroxicam và Meloxicam là những thuốc chống viêm phi steroid được sử dụng nhiều nhất ở chó. Cả Piroxicam và Meloxicam đều ức chế hoạt tính của COX_2 , nhưng Meloxicam được chọn lựa nhiều hơn, nó đặc hiệu hơn với chó. Piroxicam với chó, ở điều kiện tự nhiên, loại carcinoma bàng quang đã hình thành cũng thuyên giảm (12/18 trường hợp). Các kết quả này có tương quan rất chặt chẽ với sự thay đổi của apoptosis và sự giảm nồng độ các factor sinh trưởng fibroblast (basic fibroblast growth factor) trong nước tiểu.

III. CÁC PHƯƠNG PHÁP MỚI ĐIỀU TRỊ UNG BƯỚU ỨNG DỤNG TRONG THỦ Y

Có nhiều thành tựu mới trong điều trị ung thư. Tuy vậy, ung thư vẫn đang luôn là vấn đề nan giải của y học và thú y. Dưới đây nêu 1 số phương pháp mới thuộc lĩnh vực điều trị và dự phòng ung thư.

3.1 Các chất ức chế tirosine kinase

Các tirosine kinase có thể gặp trên các receptor ở bề mặt tế bào. Thí dụ C-kit-receptor. Các đột biến của 1 số dạng ung thư đã làm tác dụng của C-kit tăng lên, và kích thích mạnh sự phân bào, nhất là sự phân chia của các tế bào béo. Khi ta ức chế tirosine kinase bằng con đường phong tỏa các receptor này, sẽ giúp hạn chế sự phân bào. Đây là một hướng mới trong điều trị ung thư hiện nay. Các chất ức chế tirosine kinase theo hướng này, có Mastinib và Toceanib phosphate.

Vacxin u hắc tố (melanoma)

Vacxin u hắc tố là loại vacxin ADN. Đây là sản phẩm cài đặt vào ADN- plasmid, 1 gen tirosinase u hắc tố ở người. Các kháng thể được sản sinh bởi vacxin này ở chó, khác với các kháng thể ở người, nó không chỉ làm độc hại đến các protein trên bề mặt tế bào; mà còn làm độc hại tirosine kinase của các tế bào u hắc tố ở chó bị bệnh này. Đây là 1 hướng mới có nhiều hứa hẹn.

Ứng dụng công nghệ nano trong hóa trị

Đã gần 50 năm nay, chúng ta biết rằng các cation và anion hóa trị 1, trên các tinh thể lỏng Lexitin, đều có thể thấm qua các màng sinh học. Các phân tử colloid kích thước nhỏ (25-2500 μ m) đã tạo nên một cách tự phát (tự sinh) các vi thể mỡ (liposom). Các vi thể này có thể tiếp nhận và giữ lại trong nó những “vật thể” (như các phân tử thuốc) lấy từ môi trường xung quanh.

Các vi thể mỡ được hình thành từ các phospholipid tự nhiên. Cũng giống như các

màng sinh học, các phân tử phospholipid có trong các vi thể mỡ, được sắp xếp theo quy tắc: đầu phospho ưa nước quay ra ngoài. Các phân tử ưa nước có thể “đóng cửa” liposom, nó như 1 lớp bảo vệ tự nhiên, không cho các chất có thể gặp trong liposom trực tiếp đi vào máu. Nhưng khi nó tiếp cận với các tế bào xung quanh (có sự tương hợp sinh học – biocompatibility), có môi trường thích hợp, các hoạt chất (thuốc) đã nằm trong liposome sẽ được giải phóng và đến gần với các đích tác dụng của nó (thí dụ các tế bào ung thư). Nó trở thành thuốc điều trị đặc hiệu tế bào ung thư. Lại có giải thích khác, cho rằng: khối u có nhiệt độ cao hơn các tổ chức không phải ung thư. Khi các liposome có mang các chất chống ung thư ở bên trong, theo tuần hoàn máu đi vào tổ chức ung thư, gặp nhiệt độ cao ở đây, sẽ bị “vỡ” ra và giải phóng hoạt chất (thuốc) vào trong khối ung thư. Như vậy, tại đây, nó sẽ trực tiếp tác dụng lên tế bào ung thư.

3.4 Thức ăn bổ sung (thực phẩm chức năng) và tác dụng phòng ngừa ung thư

Rất nhiều kiểm tra dịch tễ học cho thấy: có nhiều factor dinh dưỡng đóng vai trò trong bệnh lý ung thư. Ở những con chó cái 9-12 tháng tuổi, có thể trạng gầy, nguy cơ hình thành ung thư vú rất thấp. Ở chó, cũng giống như ở người, tình trạng béo phì đều có thể có nguy cơ hình thành các dạng ung thư khác nhau. Duy trì một khối lượng cơ thể lý tưởng, sẽ giảm được nguy cơ ung thư, giảm viêm tuyến tụy, đái tháo đường và các bệnh về xương khớp. Theo kết quả kiểm tra ở giống chó săn Labrado (tài liệu của Hungari) thì tuổi thọ của những con chó có cơ thể gầy, dài hơn những con được nuôi dưỡng béo tốt, là 1,8 năm. Tỷ lệ mắc ung thư cũng thấp hơn.

Như vậy, việc điều chỉnh nuôi dưỡng bằng những thực đơn hợp cách, có tác dụng quan trọng dự phòng bệnh lý ung thư. Ở người, cũng có nhiều tài liệu dịch tễ học chỉ ra rằng: sử dụng các loại thức ăn giàu chất nguồn gốc thực vật

(phytokemicalia) cũng giảm nguy cơ ung thư, bệnh tim và chứng loãng xương (osteoporosis).

Nhưng đến nay, các thành phần dinh dưỡng có tác dụng hỗ trợ chống ung thư ở chó, vẫn chưa được ghi chép nhiều và áp dụng vào chăn nuôi rộng rãi. Các phytokemicalia có nhiều trong hoa quả, rau xanh, lá cây ăn quả, cây làm thuốc và cây gia vị. Trong đó đã có rất nhiều thí nghiệm về các thực phẩm loại này trên động vật để ức chế ung thư hoặc để phát hiện những tác dụng sinh học tốt khác.

Sự hấp thu các phytokemicalia, cơ chế tác dụng và sự chuyển hóa của nó, có vai trò rất hữu ích cho cơ thể. Nhiều tài liệu về sinh khả dụng của các phytokemicalia trên người, đã được công bố.

Ở chó, đã tiến hành các thí nghiệm với 1 số loại phytokemicalia, như catechin và isoflavin của chè xanh. Sinh khả dụng của những hoạt chất này, cũng gần giống như ở người. Nhưng sinh khả dụng của nhiều phytokemicalia khác, vẫn chưa được kiểm tra trên chó. Ngược lại, đã xác định được rằng: cả ở chó và ở người, chẳng chuyển hóa đầu tiên của các chất này, giống nhau. Điều xảy ra với quá trình glucuronid hóa, nếu ứng dụng MMP (matrix metallo proteinase) để xử lý chất ức chế CP- 544439. Có nhiều thí nghiệm về các phytokemicalia (Resveratrol, các sản phẩm indon, genistain và 6-gingerol) trên người và chó, cho thấy có mối liên quan đến tác dụng chống ung thư. Đó là vì các chất này (và các phytokemicalia khác nữa) có tác dụng (ở mức tế bào) chống ung thư, làm hình thành apoptosis và ức chế sự phân bào.

Còn có cơ chế khác rất cơ bản, là tác dụng chống oxy hóa (antioxydance); điều chỉnh làm giảm các enzym giúp cho sự hình thành khối u, như ức chế COX (cyclooxygenase), LOX (lipoxygenase), ức chế protein – 1,25, ức chế VEGF (vascular endothelial growth factor), ức chế tân sinh mao mạch và các quá trình khác.

Tuy nhiên, vẫn chưa sáng tỏ rằng các cơ chế này, thông qua đường truyền tín hiệu nào để thể hiện tác dụng của chúng và gây apoptosis.

Đã có 1 số báo cáo khoa học về tác dụng của flavonoid với các dòng tế bào ung thư nguồn gốc từ chó, cho thấy các flavonoid ức chế (*in vitro*) sự phân chia tế bào ung thư. Nhưng lại chưa có 1 thực nghiệm nào trên lâm sàng thú y được tiến hành.

Có nhiều loại thực phẩm bổ sung nhằm hỗ trợ chống ung thư cho người, được thử trước trên chó, cho thấy chúng đã làm thuyên giảm các triệu chứng bệnh cho chó.

Như ta đã biết, ung thư ở người và ở chó, có rất nhiều tương đồng. Vì vậy sử dụng các phytokemicalia cho những con chó bị ung thư là điều có thể có ích. Không chỉ có thế, nó cũng còn có lợi cho việc thay đổi lối sống, điều chỉnh cách ăn uống cho vật nuôi.

3.5 Các thực phẩm bổ sung (thực phẩm chức năng) trong điều trị ung thư

* *Chè xanh*: Các catechin của chè xanh (thí dụ EGCG = epigallo-catechin – 3-gallat, chất này hiện đang được quảng cáo nhiều trên VTV) có tác dụng chống ung thư, làm thể hiện apoptosis và ức chế phân bào. Đã xác nhận rằng EGCG làm triệt tiêu các factor kích thích tăng sinh mao mạch ở khối u, như factor VEGF (yếu tố phát triển nội mô mao mạch ở khối u).

EGCG không chỉ có vai trò trong hóa trị dự phòng mà cả trong điều trị hỗ trợ ung thư.

Hiện vẫn chưa có thực nghiệm nào trên chó về vấn đề này. Sinh khả dụng của EGCG cho uống, rất thấp (ở chuột cống trắng 1,6%, ở chuột bạch 26,5%). Nếu phối hợp với piperin (có trong hạt tiêu đen), sinh khả dụng sẽ tăng lên vì nó ức chế phản ứng glucuronid hóa ở ruột. Phối hợp EGCG với các thuốc ức chế COX sẽ có tác dụng hiệp đồng trên các dòng tế bào ung thư tuyến

tiền liệt (cả nuôi cấy tế bào, cả thực nghiệm trên động vật). EGCG cho uống liều 2000 mg/kgTT ở chuột cống trắng sẽ gây chết, còn liều 200 mg/kgTT thì không độc. Trộn 500 mg/kgTT/ ngày (với thức ăn) cho chuột cống trắng ăn liên tục 13 tuần lễ, vẫn không độc. Cũng thu được kết quả tương tự, không độc, khi cho chó ăn 500 mg EGCG / kgTT / ngày (chia làm 2 lần trong ngày) với thức ăn. Nhưng với liều này ở chó bị đái (cho uống dạng viên nhộng) sẽ gây morbiditation (1 trạng thái bệnh lý bất thường).

* *Acid linoleic liên hợp* (conjugate linoleic acid – CLA)

Thực nghiệm trên chuột bạch, điều trị bằng CLA sẽ kìm hãm sự phát triển ung thư da (gây ung thư thực nghiệm bằng hóa chất). Tiếp đó đã nghiên cứu xác nhận CLA có tác dụng kìm hãm sự phát triển ung thư đại tràng, ung thư vú và u sắc tố ở người. Ở gia súc, CLA cũng hạn chế sự phát triển của ung thư ruột già, ung thư tuyến sữa. CLA thông qua con đường trao đổi chất của LOX và COX để thể hiện tác dụng. CLA được “lắp ráp” vào các phospholipid màng tế bào, làm rối loạn hoạt động của acid arachidonic, từ đó làm ngăn cản sản xuất các eicosanoid. Tại ung thư tuyến tiền liệt và ung thư vú của người, thấy CLA có tác dụng làm giảm sự hiện diện của COX₂ và sự sản sinh các sản phẩm chuyển hóa của nó. Nhờ kích thích sự có mặt của các gen chi phối tiền apoptosis mà CLA ức chế quá trình tiến triển của khối ung thư. Ở các trường hợp u ác tính tuyến vú của chó, CLA ức chế sự sản sinh protein EP₂ và sự phân bào của tế bào ung thư. Trong quá trình nghiên cứu CLA đã hé lộ rằng: sử dụng CLA như 1 thực phẩm chức năng, không chỉ có tác dụng lên COX₂ và EP₂ có trong các tế bào u vú ác tính; mà cũng có tác dụng với chúng, cả trong các thành tố mô đệm tạo nên khối u.

* *Các acid béo chưa no* : Đây là những chất thiết yếu của cơ thể. Nó cần được bổ sung vào

thức ăn. Dựa vào cấu trúc hóa học, chia thành 2 nhóm chính:

- Các acid béo omega - 3
- Các acid béo omega - 6.

Chúng không chuyển hóa qua lại với nhau, trong tổ chức khí quan của cơ thể. Acid linoleic thuộc nhóm omega - 6, với chuỗi carbon ngắn. Omega - 3 và omega - 6 có nhiều trong thịt, cá, nhất là trong dầu cá. Nhưng hiện nay, nhiều nhà khoa học cho rằng chúng cũng có thể sẽ được chiết ra từ dầu của một loại thực vật nào đó, như cây cải dầu, để sử dụng trong đời sống. Hiện nay trên thương trường có bán rất nhiều các sản phẩm chứa 2 loại acid béo omega này.

Nếu sử dụng liều cao, omega - 3 với chuỗi carbon dài, sẽ có tác dụng tốt, mà trước hết là giảm lượng acid arachidonic, và từ đây, sẽ giảm được lượng các chất chuyển hóa có hại của nó (các chất tiền viêm). Bên cạnh đó, các acid béo chưa no này, cũng ảnh hưởng trực tiếp cả trong quá trình viêm, ảnh hưởng đến quá trình truyền các tín hiệu thông tin liên quan đến hình thành ung thư.

Kết luận: Mặc dù nhân loại đã tốn kém không ít tiền của trong nhiều thập kỷ qua, để nghiên cứu bệnh ung thư, nhưng đến nay bệnh vẫn đang còn là một gánh nặng, một cản trở, một thách thức đè nặng lên đời sống thường nhật của con người.

Mặc dù các nhà khoa học ở khắp nơi trên thế giới đã hao tổn biết bao công sức và trí tuệ; nhưng những thành tựu giành được, có thể nói, vẫn mới chỉ là “hé lộ, mở đường”, vẫn chỉ giúp các bệnh nhân, bệnh súc, kéo dài thêm chút đỉnh thời gian cho cuộc sống của mình.

Nhưng, nhất định việc không chế, phòng ngừa, đấu tranh chống bệnh ung thư có hiệu quả cao, không phải là con đường cụt... ./.