

**Tyrosine kinase inhibitors in  
veterinary oncology**

Literature review

Zs. Koltai<sup>1\*</sup>P. Vajdovich<sup>1,2</sup>Cs. Jakab<sup>3</sup>B. Szabó<sup>1</sup>

1. Állatorvosi Hematológiai és  
Onkológiai Központ,  
H-1148 Budapest, Bolgárkertész utca  
31.

\*e-mail: zskoltai@gmail.com

2. Állatorvostudományi Egyetem,  
Kórleletani és Onkológiai Tanszék

3. Állatorvostudományi Egyetem,  
Patológiai Tanszék

# A tirozinkináz-gátlás jelentősége kisállatok daganatos kórképei esetén

## Irodalmi összefoglaló

**Koltai Zsófia<sup>1\*</sup>, Vajdovich Péter<sup>1,2</sup>, Jakab Csaba<sup>3</sup>, Szabó Bernadett<sup>1</sup>**

### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen tanulmányukban bemutatják a legújabb ismereteket a tirozin-kinázok kóros szabályozásáról kedvtelésből tartott állatok daganatos kórképeiben, valamint ismertetik a tirozinkináz-gátlók terápiás alkalmazási lehetőségeit. A tirozin-kinázok a sejtnövekedés és -differenciálódás szabályozásában döntő szerepet játszó, specifikus jelátvivő molekulák. Receptorai a sejtfelszínen találhatóak, foszforilációs kaszkádok indításával juttatnak el jeleket a sejtmagig. Kóros szabályozások számos daganattípusban kimutatható, fokozza azok növekedését, proliferációját, áttétképzési hajlamát.

### SUMMARY

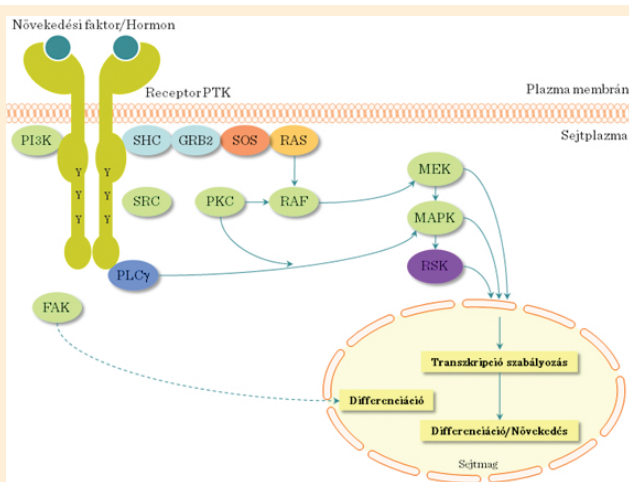
Tyrosine kinases are critical regulators of normal cell signalling, because they control several key processes. Tyrosine kinases are specific signalling molecules playing an essential role in cell growth, survival, migration and differentiation. Their receptors are located on the cell surface, delivering signals to the nucleus through a phosphorylation cascade. Receptor tyrosine kinases are those tyrosine kinases expressed on the cell surface that are stimulated by binding of growth factors. Tyrosine kinases are also of paramount importance in angiogenesis, and thus, in the development of tumor vascularisation. The emergence of abnormal signalling pathways due to the dysregulation of receptor tyrosine kinases is a known feature in several tumour types, and is regarded as a negative prognostic factor, as it alters tumor growth, proliferation and metastatic potential. Inhibition of tyrosine kinases is very important in human oncology, and it is likely that many more tyrosine kinase inhibitors will become available in the near future; and their biological activity will be enhanced as combination regimens with standard treatment modalities are explored. The use of kinase inhibitors in dogs and cats is relatively recent. There are now 2 small molecule inhibitors approved for use in veterinary medicine: Palladia (toceranib) and Masi-vet/Kinavet (masitinib). Their use is approved in mast cell tumours of dogs by the Federal Drug Administration (USA). Gleevec (imatinib) is human tyrosine kinase inhibitor used in the treatment of multiple human cancers (for example chronic myelogenous leukaemia and GIST), but has been successfully used in dogs and cats as well. The authors review the current knowledge on the biology of tyrosine kinase dysfunction in human and animal cancers, and the application of specific tyrosine kinase inhibitors to veterinary cancer patients.

**KISÁLLAT**

A tirozin-kinázok a sejtnövekedés és -differenciálódás szabályozásában döntő szerepet játszó, specifikus jelátvivő molekulák. Receptoraik a sejt felszínén található, foszforilációs kaszkádok indításával juttatnak el jeleket a sejt magig. Jelentős szerepet játszanak a tumor által előidézett érújdonképződésben, a daganat saját érhálózatának kialakításában.

### A receptor tirozin-kinázok növekedési faktorokat kötnek

Azokat a sejt felszínén található tirozin-kinázokat, amelyek növekedési faktorokat kötnek, receptor tirozin-kinázoknak (RTK) nevezzük. Valamennyi receptor tirozin-kináz rendelkezik egy extracelluláris doménnel, ahová a növekedési faktor kötődik, valamint egy transzmembrán, ill. egy citoplazmában lévő kináz doménnel. Ez utóbbi szabályozza az autofoszforilációt. A legtöbb RTK monomer formában található a sejt felszínén, ezek a növekedési faktorok kötődésének hatására dimerizálódnak, ami a receptor szerkezetének térbeli változását eredményezi, ez teszi lehetővé az ATP kötődését és az autofoszforilációt, majd a jelátviteli kaszkád elindulását (1. ábra) (4, 19, 20).



1. ÁBRA. Tirozin-kináz jelátviteli út vonal (4)

FIGURE 1. Tyrosine kinases in cell signalling (4)

A jelátvitelt általában külső behatás indítja el, pl. különböző növekedési faktorok bekötődése. Ezek olyan kis molekulású, oldható jelátvivők, amelyek a sejt proliferációt, -túlélést, -anyagcserét és a szöveti differenciációt szabályozzák. A legfontosabb növekedési faktorok a következők: PDGF (platelet-derived growth factor, thrombocytá eredetű növekedési faktor), EGF (epithelial growth factor, hámeredetű növekedési faktor), NGF (neurotrophic growth factor, neuronális növekedési faktor), FGF (fibroblast growth factor, fibroblaszt növekedési faktor), TGF (transforming growth factor, transzformáló növekedési faktor), IGF (insulin-like growth factor, inzulin-szerű növekedési faktor) (20).

A kinázok megváltozott működését számos folyamat okozhatja: különböző mutációk, fokozott kifejeződés, fúziós proteinek, autokrin visszacsatolás. A mutációk (pl. pontmutáció, deléción, internal tandem duplikáció) a protein-kinázok foszforilációját okozzák a kiváltó jel hiányában is. Ezek a folyamatok egyebek mellett fokozott sejtnövekedéshez és túléléshez vezetnek (20).

## TIROZINKINÁZOK KÓROS SZABÁLYOZÁSA A DAGANATOS SEJTEK BEN

### A daganatokban aktiválódott, gyakoribb

#### RTK-ok:

- c-kit
- MET
- EGFR
- ALK

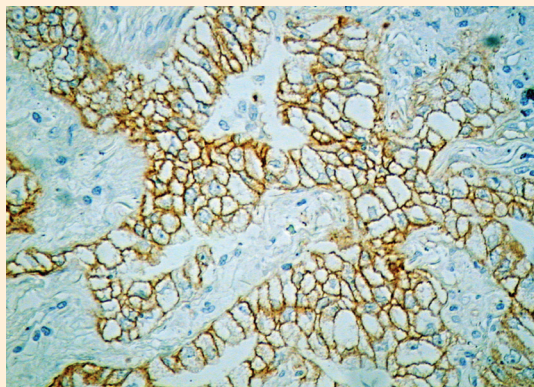
A receptor tirozin-kinázok kóros szabályozása, ezáltal rendellenes jelátviteli utak aktiválódása számos humán daganatban ismert jelenség (1. táblázat). A legfontosabb, daganatos kórképekben szerepet játszó RTK-k a következők: KIT (CD117, Mast/stem cell growth factor receptor [SCFR]), MET (Hepatocyte growth factor receptor [HGFR]), EGFR (epidermal growth factor receptor), ALK (anaplastic lymphoma kinase). Ezek aktiválódhatnak egyebek mellett mutáció által, fokozott átíródással vagy kromoszomális áthelyeződéssel (20).

Az RTK-jelátvitel döntő szerepet játszik a különböző sejt funkciókban és igen fontos szerepet tölt be az érépződés szabályozásában. Ez a folyamat elsődleges jelentőségű a daganatsejtek folyamatos növekedésénél. A receptor tirozin-kinázok a következő növekedési faktorokon keresztül váltják ki az érépződést: VEGFR (Vascular endothelial growth factor), PDGFR, FGFR, Tie-1 (Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 1), Tie-2 (Angiopoietin-1 receptor).

## 1. TÁBLÁZAT. Rendellenes működésű receptor tirozin-kinázok különböző daganatokban (19)

TABLE 1. Tyrosine kinase dysfunction in neoplastic diseases (19)

Tirozin-kináz	Daganattípus
EGFR-család	emlőmirigy-, petefészek-, gyomor- vastagbél-daganatok, glioblastoma
Inzulin-receptor család	sarcomák, méhnyakrák, vesedaganatok
PDGFR-család	glioblastoma, petefészekdaganat, GIST, krónikus myeloid leukaemia
KIT	akut myeloid leukaemia, GIST, seminoma, melanoma, mastocytoma
FIt3	akut myeloid leukamia
VEGFR-család	érújdonképzés bármely tumorban, Kaposi-sarcoma, haemangiosarcoma, melanoma
PGFR-család	akut myeloid leukaemia, lymphoma, multiplex myeloma, emlő- és prosztatadaganatok, átmeneti sejtes carcinoma
NGFR-család	pajzsmirigydaganatok, neuroblastoma, fibrosarcoma, akut myeloid leukaemia
Met/Ron	pajzsmirigydaganatok, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, máj-, vese-, vastagbél-daganatok, melanoma
EPHR-család	melanoma, gyomor-, vastagbél-, emlő-, nyelőcsődaganatok
AXL	akut myeloid leukaemia
Tie-család	érújdonképzés bármely tumorban, gyomorrák, neuroblastoma
RET-család	pajzsmirigydaganatok, multiplex endokrin daganatok
ALK	non-Hodgkin's lymphoma, tüdőrák



2. ÁBRA. EGFR-membrán-pozitivitás (lineáris barna színreakció) nem kissejtes tüdőrákban IHC., 400x

FIGURE 2. EGFR-membrane-positivity (linear brown discoloration) in the non-small-cell lung carcinoma

A VEGFR az érbelhártya sejtjeinek membránjában fejeződik ki. Aktiválódása endothelsejt-burjánzást, ill. vándorlást/migrációt eredményez. A PDGFR az erek strómájában és a pericytáknak található meg. Kritikus jelentőségű az újonnan képződött erek stabilizálásában. Ezen túl segíti az érképzést a VEGF átíródásának és kiválasztásának fokozásával. FGFR az erek endothelfalában található meg, és a VEGFR-rel együtt a VEGF megnövekedett kifejeződését segíti elő. Tie-1 és Tie-2 angiopietin-receptorok a daganatok véredényeiben képződnek, fontos szerepük van a pericytáknak, ill. simaizomsejtek vándorlásában, ezáltal az új erek képződésében a tumor saját érhálózatának létrehozásakor (6, 29).

A receptor tirozin-kinázok fokozott kifejeződése általában azt eredményezi, hogy a daganatos sejt a rendes mennyiségben jelen lévő növekedési faktorokra is erőteljesebb, aktívabb választ ad. Előfordulhat az RTK-k spontán dimerizációja is, így azok a ligand távollétében spontán aktiválódhatnak. Emberek emlőmirigy-, ill. petefészek-carcinomájában ismert tény a HER2-receptor tirozin-kináz (human epidermal growth factor receptor 2, humán epidermális növekedési faktor receptor 2, ErbB2 néven is ismert,

az EGDR család tagjának) fokozott expressziója, ami gyakran jóval agresszívabb fenotípussal függ össze (20). A fehérje fokozott kifejeződését leírták kutyák emlőmirigy-daganataiban is, de a humán onkológiában tapasztaltakkal ellentétben mennyisége pozitív összefüggést mutat a túléléssel (16) (2. ábra).

Az ún. autokrin visszacsatolás esetében a daganatos sejten egyszerre fejeződik ki a receptor tirozin-kináz és a ligandjául szolgáló növekedési faktor. Kutyák haemangiosarcomájában leírtak ilyen folyamatot, itt a tumorsejtek egyszerre fejezik ki a c-kit-fehérjét és a haemopoieticus progenitor SCF-et (stem cell factor, őssejt faktor vagy KIT-ligand). Ez a folyamat nagymértékben hozzájárul a haemangiosarcomákban zajló rendkívüli mértékű daganatos endotheliob-

**A humán onkológiában legalaposabban tanulmányozott fúziós protein a BCR-ABL**

**A HGF aktiválódása fokozza a malignus tumorok áttétképzési hajlamát**

last-burjánzáshoz (10). Szintén autokrin visszacsatolást feltételeznek kutyák osteosarcomája esetében is, itt a MET és ligandja, a HGF (hepatocyte growth factor, hepatocita növekedési faktor) fejeződik ki egyszerre (24).

Az egyik legalaposabban tanulmányozott fúziós protein a humán krónikus myeloid leukaemiás betegek 90%-ban megtalálható BCR-ABL (Breakpoint cluster region protein- Abelson murine leukemia viral oncogene homolog). A rendellenes fúzió kiváltó oka egy kromozómasérülés, a 22-es kromoszóma megrövidülése, ezáltal az ún. Philadelphia-kromoszóma létrejött. A 22-es és 9-es kromoszóma között létrejövő reciprok áthelyeződés során a 22-es kromoszóma BCR gént kódoló szakaszának egy része átkerül a 9-es kromoszóma ABL gént kódoló régiójába, így az meghosszabbodik, szemben a 22-es kromoszóma rövidülésével. A kicserélődés során a 9-es kromozómáról is visszakerül egy ABL-génszakasz a 22-es kromozómára, létrehozva a rendellenes BCR-ABL fúziós gént és a Philadelphia-kromozómát. Mindezek következtében az ABL citoplazmatikus tirozin-kináz a BCR-fehérjével egyesül, a tirozin-kináz folyamatos aktivációját és rendellenes működését eredményezve ezzel, amely a sejt malignus transzformációjához vezet (13).

A MET-gén a hámeredetű sejtek felületén található onkogén c-met (HGFR) receptor tirozin-kináz termelésért felelős, amelynek eddig ismert egyetlen ligandja a HGF (hepatocyte growth factor, májsejt növekedési faktor). A HGF az invazív, vagyis szóródással kísért sejtproliferáció legismertebb kiváltója, emiatt különösen fontos szerepet tölt be daganatok áttétképződése során. Mindezek mellett a c-met fontos feladatot tölt be az embrionális fejlődés és a sebgyógyulás során, aktiválódása ezen kívül gátolja az apoptózist és kiváltja más receptor tirozin-kinázok fokozott kifejeződését. Élettani körülmények között összejtek és progenitor sejtek fejezik ki, de leírták számos humán daganat esetében is: pl. melanoma, nem kis sejtés tüdőrák, osteosarcoma (itt autokrin visszacsatolást is igazoltak), vastagbélrák, petefészekdaganatok. Fokozott jelenléte rosszabb kórjósallattal jár együtt, mivel jelentős szerepet tölt be a daganatok proliferációjában, növekedésében, érújdonképzésében, ill. az áttétképződésében. (26) Melanomák esetében a c-met fokozott kifejeződése összefügg a daganat növekedésével és áttétképzési hajlamával, ezáltal ígéretes terápiás célpont (17). A HGF/c-met szoros kapcsolatban áll az EGFR jelátviteli úttal, a HGF kötődése jelátvitelt válthat ki az EGFR-en keresztül, ill. olyan daganatsejtekben, ahol tartósan jelen van az EGFR-ligand, a MET foszforilációja HGF távollétében is bekövetkezhet (26).

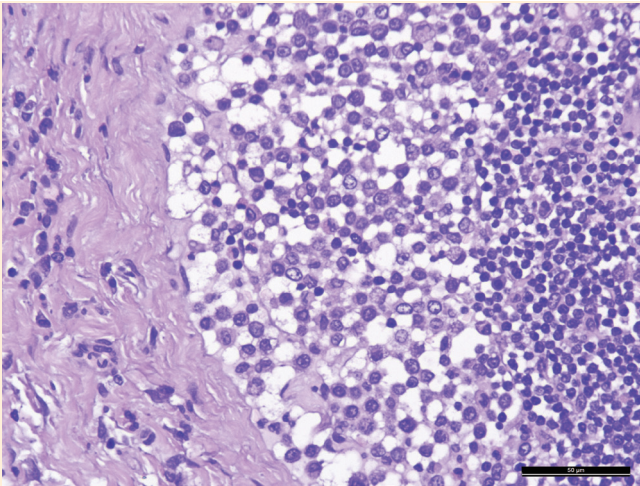


**3. ÁBRA.** High grade mastocytoma klinikai képe kutyában

**FIGURE 3.** High grade mast cell tumour in dog

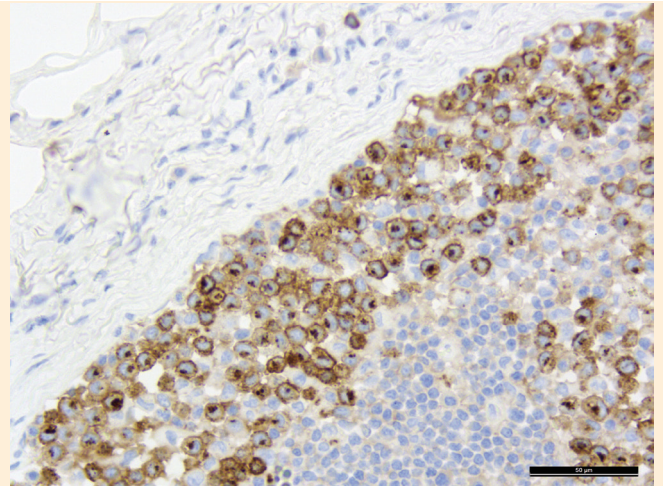
### KIT-MUTÁCIÓ KUTYÁK MASTOCYTOMÁJA ESETÉN

A KIT mutációja, amely fokozott proliferációt és/vagy csökkent apoptotikus hajlamot okoz, a Grade II–III (high grade) mastocytomák jelentős részében megtalálható kutyák esetében (3. ábra). A KIT-gén az SCF-receptor (stem cell factor, őssejt faktor) c-kit fehérjét kódolja (más néven CD117 vagy SCFR). A mutáció során egy ún. internal tandem duplikáció következik be a c-kit tirozin-kináz juxtamembrán doménján és ez a ligand távollétében is autofoszforilációt okoz (8). A c-kit normál esetben megtalálható a haemopoieticus sejtvonalakban (haemopoieticus progenitorként meghatározó szerepet tölt be), a melanocytákban, a központi idegrendszer sejtjeiben, ill. a mastocytákban, ez utóbbiaknak segíti a vándorlását, proliferációját, túlélését, hisztamin- és triptáztermelését (12). Mastocytomák esetén a mutáció megléte fokozza a helyi kiújulás és a távoli áttétek kialakulásának esélyét (4 és 5. ábrák). A humán gastrointestinalis stromalis tumorok (GIST) kb. 50%-ban szintén megtalálható ez a mutáció és leírták kutyák GIST-jeiben is (11).



**4. ÁBRA.** Kórszövettani felvétel a helyi/őrszem nyirokcsomóba áttétet képező, high grade mastocytomáról H.-E., 400×, Bar = 50 µm

**FIGURE 4.** Histopathological picture of the sentinel lymph node metastasis of the canine high grade mast cell tumour



**5. ÁBRA.** C-kit-immunreaktivitás a nyirokcsomóáttét képező high grade mastocytomában IHC., 400×, Bar = 50 µm

**FIGURE 5.** C-kit-immunoreactivity in the secondary high grade intranodal mast cell tumour

## TIROZINKINÁZ-GÁTLÓK

**A daganatok progresszióját gátolhatjuk monoklonális ellenanyagokkal és szájon át adható kismolekulájú tirozinkináz-gátlókkal is**

A daganatos sejtek különböző jelátviteli útjainak részletes, molekuláris szintű ismerete lehetővé tette ezek specifikus blokkolását, a daganat kialakulásának és növekedésének közvetlen gátlásán (stroma és érújdonképzés) keresztül. A két leginkább sikeres út a monoklonális ellenanyagok és a kismolekulájú tirozinkináz-gátlók voltak.

Számos olyan monoklonális ellenanyagot fejlesztettek ki, amelyek a daganatnövekedés szempontjából fontos szerepet betöltő receptor tirozin-kinázok extracelluláris doménje ellen irányultak. Ezek az ellenanyagok megakadályozták a növekedési faktorok kötődését, elősegítették az RTK lebomlását vagy immunválaszt váltottak ki a daganatsejtek ellen. Az egyik legsikeresebb humanizált monoklonális ellenanyag a trastuzumab (Herceptin), amelynek célpontja a HER2, ami az emberi emlőrákok 30%-ban túlzottan fejeződik ki, hasonlóan a prosztata-, gyomor- vagy petefészekdaganatokhoz. A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a trastuzumab a HER2-pozitív emlőrákok áttétes eseteiben 30%-ban remissziót okozott, ez a szám kemoterápiás kezeléssel együtt alkalmazva 50% volt. Adjuváns alkalmazásával HER2-pozitív daganattal rendelkező nők túlélési ideje szignifikánsan megnőtt, jelenleg a betegség standard kezelésének része (2).

A kismolekulájú tirozinkináz-gátlók támadáspontja az esetek többségében a kináz ATP-kötő régiója, ezáltal kompetitív antagonistaként működnek (néhány szer hatásmechanizmusa alloszterikus gátláson alapul). ATP hiányában a kináz képtelen az autofoszforylációra, így a jelátviteli út megszakad, a tumorsejthez nem jutnak el a növekedéshez, ill. túléléshez szükséges jelek, ezáltal a sejt a proliferációgátlás eredményeként apoptotizál. Az szájon át alkalmazható kismolekulájú tirozinkináz-gátlók igen nagy jelentőségűek mind a humán, mind pedig az állatorvosi onkológiában, felhasználási területük folyamatosan bővül, nagy mennyiségben is könnyen előállíthatók, toxicitásuk igen kicsi (20).

## IMATINIB (GLEEVEC, GLIVEC)

Az első szájon át is alkalmazható kismolekulájú tirozinkináz-gátlót a humán krónikus myeloid leukaemia kezelésére fejlesztették ki. Ez egy fenilaminopirimidin

származék, amelynek támadáspontja az ABL ATP-kötő régiója, valamint a KIT (c-kit) és a PDGFR $\alpha$ . Mivel az ABL-BCR fúzió a krónikus myeloid leukaemiás páciensek 90%-ban megtalálható, kiváló terápiás célpont. A Gleevec be is váltotta a hozzá fűzött reményeket, az ezidáig igen rossz kórjóslatú, csak csontvelő-átültetéssel kezelhető CML-es páciensek 95%-ban több mint egy éven át tartó remissziót eredményezett (25). Az imatinib szintén hatékony a KIT-mutációt mutató GIST tumorok esetében (9).

A Glivec hazánkban jelenleg a következő humán kórképekre van törzskönyvezve: krónikus myeloid leukaemia, GIST, Philadelphia-kromoszóma pozitív akut lymphoid leukaemia, mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek, hipereozinofília szindróma és/vagy krónikus eozinofíliás leukémia, dermatofibrosarcoma protuberans. Az imatinib hatékonynak bizonyult kutyák KIT-mutációt mutató IV. stádiumú mastocytomája esetén is (29)

### TOCERANIB (PALLADIA A.U.V.)

**Az állatorvosi gyakorlatban használt egyik tirozinkináz-gátló a toceranib**

A humán sunitinibhez (Sutent) hasonlóan a toceranib is egy több támadásponttal rendelkező, szájon át szedhető kismolekulájú tirozinkináz-gátló. Célpontja többek között a VEGFR, PDGFR, KIT (c-kit), FLT3 és a CSF1R (colony stimulating factor-1). A toceranib igazoltan hatékony a következő tumorok esetében: mastocytoma, sarcomák, carcinomák. A fázis I. klinikai vizsgálatok során a mastocytomás kutyák 28%-a remissziót mutatott (6. ábra), további 26%-uk pedig stagnált (20). Egy másik, kulcsfontosságú vizsgálatban a toceranib hatására a Grade II, ill. III mastocytomás kutyák 42,8%-a mutatott remissziót (21 állat teljes, 42 pedig részleges remissziót), valamint további 16 állat stagnált, így összességében a betegek 60%-a reagált a szerre. A c-kit-mutációval rendelkező kutyák átlagosan kétszer annyian reagáltak a gyógyszerre, mint a mutáció nélküliek (69% vs. 37%) (22).



**6. ÁBRA.** Mastocytoma kutyában toceranib alkalmazása előtt (balra) és után (jobbra)

**FIGURE 6.** MCT in dog before (left) and after (right) use of toceranib

A későbbiekben a toceranib antiangiogenetikus hatékonysága kutyák szolid tumorai esetén is igazolódott: önmagában vagy metronomikus terápia részeként alkalmazva (nem szteroid gyulladásgátlóval és/vagy ciklofoszfamiddal együtt alkalmazva) hatékonynak bizonyult perianális adenocarcinoma, metasztatikus

osteosarcoma, pajzsmirigycarcinoma, szájüregi és orrtükri laphámrák, orrüregi carcinoma esetében (23).

Perianális adenocarcinoma esetén 32, zömében nyirokcsomó- vagy tüdőáttétet mutató kutyát kezeltek. A terápiára a betegek 87,5%-a adott pozitív klinikai választ (az esetek 25%-ban részleges remisszió, átlagosan 22 hétig, 62,5%-an pedig stabil állapot alakult ki átlagosan 31 hétig) (23).

Huszonhárom kutyát kezeltek áttétes (pulmonáris) osteosarcomával, 21 betegről eltávolították a primer daganatot, ill. posztoperatív kemoterápiában is részesültek a tüdőáttétek észlelése előtt. A kutyák 47,8%-a adott pozitív klinikai választ (részleges remisszió 4,3%, stabil állapot 43,5%), a kezelés átlagos időtartama 24 hét volt (23).

Tizenöt pajzsmirigy-carcinomás kutyát kezeltek toceranibbal, a betegek 80%-a adott pozitív klinikai választ (az esetek 26,7%-ban részleges remisszió, 53,3%-an pedig stabil állapot alakult ki), a terápia átlagosan 24,5 hétig tartott (23).

## MASITINIB (MASIVET A.U.V.)

**A masitinibet a c-KIT mutációkkal terhelt high grade mastocytoma kezelésére fejlesztették ki**

A masitinib egy kismolekulájú, szájon át adható tirozinkináz-gátló, amelynek támadáspontja a KIT (c-kit), PDGRF $\alpha/\beta$ , valamint a Lyn (Lck/Yes novel tyrosine kinase). A masitinibet mind a humán, mind pedig az állatorvosi onkológiában használják, ez volt az első állatorvosi célra kifejlesztett daganatellenes gyógyszer. Eredetileg a c-kit-mutációval rendelkező, nem eltávolítható high grade mastocytomák kezelésére fejlesztették ki, amelyek esetében szignifikánsan meghosszabbította a túlélési időt. A betegség hosszútávú kezelésére is alkalmas, a masitinibbel kezelt állatok 40%-a ért el 2 év feletti túlélési időt, szemben a kontrollcsoport 15%-val (14).

A masitinib önállóan alkalmazva hatékonyak bizonyult kutyák epitheliotropicus T-sejtes lymphomája esetén, a vizsgált 10 kutyából 2 mutatott teljes remissziót (medián időtartam 85 nap), 5 pedig részleges remissziót (medián időtartam 60 nap). Valamennyi beteg esetében készült immunhisztokémiai vizsgálat és az összes minta negatív volt a KIT-receptorra, a pozitív terápiás válasz ezekben az esetben a masitinib PDGFR-gátló hatásával magyarázható (15).

A masitinib önállóan alkalmazva hatékonyak bizonyult kutyák atopiás dermatitisének kezelésében, ennek különösen a kortikoszteroid-, ill. ciklosporinrezisztens esetekben van nagy klinikai jelentősége (5).

A masitinib macskákban is biztonságosan alkalmazható (3, 6) és hatékonyak bizonyult a macskaasztma kezelésére is (18).

A masitinib hatékonyak bizonyult emberek rheumatoid arthritisének, ill. GIST-tumorainak kezelésében is, ez utóbbinak az imatinibrezisztens esetekben van igen nagy klinikai jelentősége (1, 27).

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők ezúton is köszönetet mondanak POP RENÁTA hisztotechnikusnak a metszetkészítési munkájáért. Az esetismertetés Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00313/14/4) támogatásával készült.

## IRODALOM

1. ADENIS, A. – BLAY, J.-Y. et al.: Masitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of imatinib: a randomized controlled open-label trial. *Ann Oncol.*, 2014. 25. 1762–1769.
2. ARTEAGA, C. L. – SŁIWKOWSKI, M. X. et al.: Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2011. 9. 16–32.
3. BELLAMY, F. – BADER, T. et al.: Pharmacokinetics of masitinib in cats. *Vet Res Commun.*, 2009. 33. 831–837.
4. BERKI T. – BOLDIZSÁR F. – SZABÓ M. – TALABÉR G. – VARECZA Z.: *Jelátvitei (Orvosi biotechnológia)*. Pécsi Tudományegyetem. Pécs. 2011.
5. CADOT, P. – HENSEL, P. et al.: Masitinib decreases signs of canine atopic dermatitis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Vet. Dermatol.*, 2011. 22. 554–564.
6. CHERINGTON, J. M. – STRAWN, L. M. – SHAWVER, L. K.: New paradigms for the treatment of cancer: the role of anti-angiogenesis agents. *Adv. Cancer Res.*, 2008. 79. 1–38.
7. DALY, M. – SHEPPARD, S. et al.: Safety of masitinib mesylate in healthy cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2011. 25. 297–302.
8. DOWNING, S. – CHIEN, M. B. et al.: Prevalence and importance of internal tandem duplications in exons 11 and 12 of c-kit in mast cell tumors of dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2002. 63. 1718–1723.
9. DUFFAUD, F. – BLAY, J. Y.: Gastrointestinal stromal tumors: Biology and treatment. *Oncology*, 2003. 65. 187–197.
10. FORMIRE, S. P. – DICKERSON, E. B. et al.: Canine malignant hemangiosarcoma as a model of primitive angiogenic epithelium. *Lab. Invest.*, 2004. 84. 562–572.
11. FROST, D. – LASOTA, J. – MIETTINEN, M.: Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: a histopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 50 cases. *Vet. Pathol.*, 2003. 40. 42–54.
12. GALLI, S. J. – ZSEBO, K. M. – GEISSLER, E. N.: The kit ligand, stem cell factor. *Adv. Immunol.*, 1994. 55. 1–95.
13. GOLDMAN, J. M. – MELO, J. V.: Chronic myeloid leukemia – advances in biology and new approaches to treatment. *N. Engl. J. Med.*, 2003. 349. 1451–1464.
14. HAHN, K. A. – LEGENDRE, A. M. et al.: Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with nonresectable mast cell tumors. *Am. J. Vet. Res.*, 2010. 71. 1354–1361.
15. HOLTERMANN, N. – KIPEL, M. et al.: Masitinib monotherapy in canine epitheliotropic lymphoma. *Vet. Comp. Oncol.*, 2016. 14. 227–235.
16. Hsu, W. L. – HUANG, H. M. et al.: Increased survival in dogs with malignant mammary tumours overexpressing HER-2 protein and detection of a silent single nucleotide polymorphism in the canine HER-2 gene. *Vet. J.*, 2007. 180. 116–123.
17. KENESSEY, I. – KESZTHELYI, M. – KRAMER, Z. – BERTA, J. – ADAM, A. – DOBOS, J. – MILDNER, M. – FLACHNER, B. – CSEH, S. – BARNA, G. – SZOKOL, B. – ORFI, L. – KERI, G. – DOME, B. – KLEPETKO, W. – TIMAR, J. – TOVARI, J.: Inhibition of c-Met with the specific small molecule tyrosine kinase inhibitor SU11274 decreases growth and metastasis formation of experimental human melanoma. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2010. 10. 332–342.
18. LEE-FOWLER, T. M. – GUNTUR, V. et al.: The tyrosine kinase inhibitor masitinib blunts airway inflammation and improves associated lung mechanics in a feline model of chronic allergic asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2012. 158. 369–374.
19. LEMMON, M. A. – SCHLESSINGER, J.: Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 2010. 141. 1117–1134.
20. LONDON, C. A.: Small molecule inhibitors in veterinary oncology practice. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2014. 44. 893–908.
21. LONDON, C. A. – HANNAH, A. L. et al.: Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. *Clin. Cancer Res.*, 2003. 9. 2755–2768.
22. LONDON, C. A. – MALPAS, P. B. et al.: Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clin. Cancer Res.*, 2009. 15. 3856–3865.
23. LONDON, C. A. – MATHIE, T. et al.: Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia) in solid tumours. *Vet. Comp. Oncol.*, 2012. 10. 194–205.
24. MACEWEN, E. G. – KUTZKE, J. et al.: c-Met tyrosine kinase receptor expression and function in human and canine osteosarcoma cells. *Clin. Exp. Metastasis.*, 2003. 20. 421–430.
25. MAURO, M. J. – DRUKER, B. J.: ST1571: targeting BCR-ABL as therapy for CML. *Oncologist*, 2001. 6. 233–238.
26. STELLRECHT, C. M. – GANDHI, V.: MET receptor tyrosine kinase as a therapeutic anticancer target. *Cancer Lett.*, 2009. 280. 1–14.
27. TEBIB, J. – MARIETTE, X. et al.: Masitinib in the treatment of active rheumatoid arthritis: results of a multicentre, open-label, dose-ranging, phase 2a study. *Arthritis Res. Ther.*, 2009. 11. R95.
28. THURSTON, G. – GALE, N. V.: Vascular endothelial growth factor and other signaling pathways in developmental and pathologic angiogenesis. *Int. J. Hematol.*, 2004. 80. 7–20.
29. YAMADA, O. – KOBAYASHIA, M. et al.: Imatinib elicited a favorable response in a dog with a mast cell tumor carrying a c-kit mutation via suppression of constitutive KIT activation. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2011. 142. 101–106.

Közlésre érkező: 2016. okt. 3.