

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Астраханский государственный университет»
(Астраханский государственный университет)

Кафедра немецкой филологии

Письменный перевод

по книге «Onkologie. Zielgerichtete Tumorthapien bei canine
und feline Neoplasien»

выходные данные Köln, 2016

перевод стр. с 2 по 9

для сдачи кандидатского экзамена
по немецкому языку

Выполнила:
Браташова Татьяна Сергеевна,
кафедра ветеринарной медицины

Kinasedysregulation bei Tumorerkrankungen

Kinasen sind Proteine, die Signalwege mit entscheidender Bedeutung für zelluläre Prozesse wie Wachstum, Überleben und Differenzierung regulieren.

Sie fördern die Signaltransduktion innerhalb der Zelle durch Bindung von ATP und Katalysierung des Transfers von Phosphat-Gruppen von ATP auf Aminosäuren (Serin, Threonin oder Tyrosin).

Kinasen findet man an der Zelloberfläche (Rezeptor-Tyrosinkinase oder RTKs), im Zytoplasma und im Zellkern.

Im typischen Fall wird eine Signalübertragung („Signaling“) induziert, wenn ein Wachstumsfaktor (Ligand) an eine Kinase an der Zelloberfläche bindet und dadurch eine Kaskade von Downstream-Effekten generiert, die letztlich die Genexpression beeinflusst.

Die Dysregulation von Kinasen ist ein von Tumorzellen genutzter primärer Mechanismus zur Förderung von unkontrolliertem Tumorzellwachstum und Tumorzellüberleben und stellt damit einen attraktiven therapeutischen Ansatzpunkt („Target“)

Дисрегуляция киназы при опухолевых заболеваниях

Киназы – это протеины, которые регулируют «сигнальные пути» для таких клеточных процессов, как рост, выживаемость и дифференцировка.

Они способствуют трансдукции сигналов внутри клетки посредством связывания АТФ и катализации переносчиков фосфатных групп с молекулы АТФ на аминокислоты (серин, теонин, тирозин).

Киназы можно обнаружить на поверхности клетки (рецептор тирозинкиназы), в цитоплазме, ядре клетки.

Как правило, передача сигнала индуцируется, если фактор роста (лиганд) связывается с киназой на поверхности клетки и тем самым генерирует «эффект нижнего течения», который влияет на экспрессию гена.

Дисрегуляция киназы – это первичный механизм, являющийся условием для неконтролируемого роста опухолевых клеток и их выживаемости, тем самым являясь перспективной мишенью для терапии.

dar.

In Tumorzellen werden multiple Mechanismen der Kinasedysfunktion nachgewiesen, einschließlich Mutationen, chromosomaler Translokationen, Genüberexpression und Co-Expression von Wachstumsfaktor und Rezeptorkinase (ein „autokriner Loop“), die alle zu einer fortgesetzten Aktivierung der Kinase führen.

So wurden beispielsweise aus internen Tandemduplikationen bestehende Mutationen sowie Punktmutationen in der Rezeptorkinase KIT1 bei etwa 30 % aller caninen Mastzelltumoren nachgewiesen, die zu einer konstitutiven Aktivierung der Kinase bei Abwesenheit einer Bindung von Wachstumsfaktoren führen, und dadurch ein unkontrolliertes Wachstum und Überleben von Tumorzellen fördern.

Punktmutationen werden auch in KIT2 in feline Mastzelltumoren gefunden und führen zu einer Aktivierung des Proteins .

Erst jüngst wurden aktivierende Punktmutationen in der zytoplasmatischen

In раковых клетках были выявлены множественные механизмы дисфункции киназы, включая мутации, хромосомные транслокации, сверхэкспрессию генов и коэкспрессию факторов роста и рецепторную киназу (аутокринная петля), которые ведут к дальнейшей активации киназы.

Например, примерно, почти в 30 % случаев мастоцитомы собак в рецепторной киназе KIT1 обнаруживались мутации, состоящие из внутренних тандемных дупликаций и точковых мутаций, которые приводили к конститутивной активации киназы при отсутствии связывания с фактором роста и обеспечивали, таким образом, неконтролируемый рост и выживание опухолевых клеток.

Аналогично этому, точечные мутации в рецепторной киназе KIT2 были обнаружены в опухолевых клетках у кошек с мастоцитомами, выяснилось, что они ведут к активации протеинов.

В 80% исследованных образцов переходного-клеточной карциномы были выявлены точечные мутации

цитоплазматической киназы BRAF.

Идентичные мутации BRAF были

Kinase BRAF in über 80 % aller Proben von Übergangszellkarzinomen nachgewiesen.

Identische BRAF Mutationen werden in Melanomen, Schilddrüsentumoren und Kolontumoren bei Menschen gefunden und tragen nachweislich zum Tumorwachstum bei.

Fortschritte beim Verständnis aberranter Signalwege in Tumorzellen haben zur Identifizierung zentral wichtiger Kinasen beigetragen, die als maßgebliche onkogene Triebkräfte fungieren, und damit vielversprechende Kandidaten („Targets“) für therapeutische Interventionen sind.

In der Humanmedizin hat das Targeting dieser fundamentalen Veränderungen von Tumorsignalwegen zur erfolgreichen Entwicklung mehrerer niedermolekularer Inhibitoren geführt.

In der Veterinärmedizin wird diese Strategie zwar erst seit kurzer Zeit angewendet, sie hat die Art und Weise der Tumorbehandlung bei Hunden und Katzen jedoch beeinflusst.

Niedermolekulare Inhibitoren bei caninen Tumoren

gefunden in Melanomen, Ovarialtumoren, Schilddrüsen- und Dickdarmtumoren.

Uspехи в понимании aberrантных сигнальных путей опухолевых клеток помогли идентифицировать главные киназы, являющиеся ключевыми онкогенными факторами, и тем самым найти перспективные цели для перспективного вмешательства.

В человеческой медицине определение в качестве мишеней основных изменений сигнальных путей опухолевых клеток ведет к успешному открытию новых низкомолекулярных ингибиторов.

И хотя в ветеринарной медицине данная стратегия терапии применяется совсем недавно, она значительно повлияла на лечение рака у кошек и собак.

Низкомолекулярные ингибиторы при опухолевых заболеваниях у собак

Тоцераниба фосфат

Тоцераниба фосфат – это биодоступный ингибитор киназы для перорального применения, который блокирует проведение сигналов рецепторных

<p style="text-align: center;">Toceranibphosphat</p> <p>Toceranibphosphat ist ein oral bioverfügbarer niedermolekularer Kinaseinhibitor, der die Signalweiterleitung der Rezeptor- Tyrosinkinase VEGFR2, PDGFRα/b, KIT, Flt3 und CSF1R hemmt.</p> <p>Aufgrund seiner Fähigkeit, die KIT-Signalweiterleitung zu blockieren, besitzt Toceranibphosphat eine signifikante Wirksamkeit gegen Mastzelltumoren mit aktivierenden KIT-Mutationen.</p> <p>Zunächst war Toceranibphosphat jedoch als ein antiangiogenetischer Wirkstoff entwickelt worden, insbesondere aufgrund seiner Fähigkeit, den VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) und den PDGFR (platelet derived growth factor receptor) zu hemmen.</p> <p>Aufgrund dieser Eigenschaft hat Toceranibphosphat eine breitere Wirksamkeit gegen verschiedene solide Tumoren, wie zum Beispiel Schilddrüsenkarzinome und apokrine Analdrüsenadenokarzinome.</p> <p>Die initialen klinischen Phase-1-Studien zu</p>	<p>тирозин-киназ VEGFR2, PDGFRα/β, Kit2, Flt3 и CSF1R.</p> <p>Благодаря своей способности блокировать сигналы KIT, тоцераниб обладает существенным действием против опухолевых клеток при мастоцитоммах, активированных мутациями KIT.</p> <p>Ранее было открыто антиоксидантное действие тоцераниба фосфата, в главную очередь благодаря способности подавлять VEGFR (рецептор фактора роста эндотелия сосудов) и PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста).</p> <p>По причине наличия этих свойств у тоцераниба этот препарат обладает широким спектром действия против различных солидных опухолей, например, карциномы щитовидной железы и аденокарциномы апокринных желез анальных пазух.</p> <p>Начальные исследования фазы 1 тоцераниба включали 57 собак с различными формами рака.</p> <p>Биологическая активность тоцераниба в испытании составила 54% [(6 случаев полного ответа (ПО), 10 случаев</p>
---	---

Toceranib um- fassten 57 Hunde mit einer großen Bandbreite unterschied- licher Tumorerkrankungen.

Die biologische Gesamtaktivität von Toceranib lag in dieser Studie bei 54 % [6 komplette Remission (CR), 10 partielle Remission (PR) und 15 stabile Erkrankung (SD)], wobei die höchsten Remissionsraten bei Hunden mit Mastzelltumoren mit KIT-Mutationen zu beob- achten waren.

Eine anschließende Placebo-kontrollierte, randomisierte klinische Studie mit Hunden mit nicht resezierbaren Mastzelltumoren 2. und 3. Grades zeigte eine hohe Einzelwirkstoffaktivität (d. h., es wird nur ein einziger therapeutischer Wirkstoff verabreicht) mit einer objektiven Remissionsrate (ORR) von 42,8 % (21 CR, 41 PR) .

Weitere 16 Hunde zeigten eine stabile Erkrankung (SD), so dass insgesamt 60 % der an der Studie teilnehmenden Hunde einen klinischen Vorteil durch Toceranib hatten.

In Übereinstimmung mit dem Konzept, nach dem KIT-Mutationen eine Triebkraft

partiellen Antwort (ЧО)и 15 случаев стабилизации заболевания (СЗ)], при этом наивысочайшая частота ответа наблюдалась у собак с мастоцитомой, обусловленной мутацией КИТ.

Результаты дальнейшего рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования собак с неоперабельной мастоцитомой 2 и 3 стадии продемонстрировали высокую эффективность однокомпонентного введения с частотой объективных ответов 42,8% (21 случай полного ответа, 41 случай частичного ответа).

У 16 собак наблюдалась стабилизация заболевания, таким образом у 60% собак, подвергнутых испытанию, была отмечена высокая клиническая эффективность применения тоцераниба.

В соответствии с утверждением, что мутации КИТ являются главным фактором, вызывающим у собак мастоцитому, у животных с мутациями КИТ ответ был в два раза чаще, чем у собак без мутаций.

На сегодняшний день тоцераниб применяется для лечения солидных опухолей у собак.

bei caninen Mastzelltumoren darstellen, wurden bei Hunden mit KIT-Mutationen doppelt so hohe Remissionsraten festgestellt wie bei Hunden ohne entsprechende Mutationen.

Heute wird Toceranib zur Behandlung verschiedener solider Tumoren bei Hunden eingesetzt.

Klinische Vorteile (SD + CR+ PR) einer Toceranib-Behandlung wurden in einer retrospektiven Analyse bei 74 % der Hunde beobachtet .

Auf Toceranib ansprechende Tumoren waren apokrine

Analdrüsenadenokarzinome (28/32), metastatische Osteosarkome (11/23), Schilddrüsenkarzinome (12/15), Karzinome im Kopf- und Halsbereich (7/8) und nasale Karzinome (5/7) .

Wenn man berücksichtigt, dass die Ansprechrate bei metastatischen Neoplasien mit traditionellen zytotoxischen Chemotherapien im Allgemeinen unter 20 % liegt und das Ansprechen nur von kurzer Dauer ist, sind diese Ergebnisse durchaus als signifikant zu betrachten.

Клиническая эффективность лечения тоцеранибом наблюдалась при ретроспективном анализе у 74% собак.

К тоцеранибу были чувствительны аденокарцинома апокринных желез анальных пазух (28/32), метастатическая остеосаркома (11/23), карцинома щитовидной железы (12/15), карцинома в области головы и шеи (7/8) и карцинома носа (5/7).

Если принять во внимание, что эффективность лечения метастатических новообразований посредством цитотоксической химиотерапии составляет 20% , а лечебный эффект длится короткий период времени, следует рассматривать вышеперечисленное как значительный результат.

В настоящее время продолжаются исследования, посвященные изучению роли мишеней тоцераниба в опухолях различной гистологии и обнаружению биомаркеров ответа на реакцию.

Например, хотя PDGFR α/β и VEGFR2 проявляются у собак при

<p>Gegenwärtig finden weitere Forschungsarbeiten statt, um die Rolle von Toceranib-Targets bei verschiedenen histologischen Tumortypen zu definieren und Biomarker für das Ansprechen auf die Therapie zu finden.</p> <p>So werden zum Beispiel PDGFRa/b und VEGFR2 bei caninen Analdrüsenadenokarzinomen und Schilddrüsenkarzinomen zwar exprimiert, aber offenbar nicht konstitutiv aktiviert, so dass sie bei diesen beiden Tumorarten eher nicht als Targets für Toceranib in Frage kommen.</p> <p>Bislang wurde Toceranib überwiegend bei makroskopischen Erkrankungen evaluiert, man geht aber davon aus, dass die dabei beobachteten Ansprechraten auch das Wirkungspotenzial bei mikroskopischen metastatischen Erkrankungen widerspiegeln.</p> <p>Zwei neuere Studien fanden jedoch keine entsprechenden Evidenzen für klinische Vorteile dieser therapeutischen Strategie.</p> <p>In einer klinischen Studie bei Hunden mit appendikulärem Osteosarkom (OSA)</p>	<p>аденокарциноме анальных пазух и карциноме щитовидной железы, их конститутивной активации, по всей видимости, не происходит, поэтому маловероятно, чтобы они являлись мишенями тоцераниба при этих видах рака.</p> <p>До сих пор изучалась преимущественно влияния на макроскопические опухоли, но наблюдаемая при этом частота ответа отражает потенциал препарата при микроскопических метастатических опухолях.</p> <p>В ходе двух новых исследований не было обнаружено соответствующих доказательств клинического эффекта этой схемы лечения.</p> <p>В процессе клинического исследования собак с аппендикулярной остеосаркомой все подопытные были подвергнуты ампутации и химиотерапии с карболатином и в последующем получали рандомно тоцераниб/пироксикам, циклофосфамид или пироксикам/циклофосфамид.</p> <p>Средняя длительность безрецидивного периода в контрольной группе составляла 215 дней, а у группы, получавшей тоцераниб – 233 дня.</p>
--	---

wurden sämtliche Probanden einer Amputation und einer Chemotherapie mit Carboplatin unterzogen und erhielten anschließend randomisiert entweder Toceranib/Piroxicam/Cyclophosphamid oder Piroxicam/Cyclophosphamid. Das mediane krankheitsfreie Intervall in der Kontrollgruppe lag bei 215 Tagen und in der Toceranib-Gruppe bei 233 Tagen ($p = 0,274$).

Das mediane Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe lag bei 242 Tagen und in der Toceranib-Gruppe bei 318 Tagen ($p = 0,08$).

Die einjährige Überlebensrate in der Kontrollgruppe betrug 35 % und in der Toceranib-Gruppe 38 % .

Die Schlussfolgerung der Autoren lautete, dass die Zugabe von Toceranib zu einer metronomischen Chemotherapie mit Piroxicam und Cyclophosphamid nach Amputation und Chemotherapie mit Carboplatin das mediane krankheitsfreie Intervall, die mediane Gesamtüberlebensrate und die mediane einjährige Überlebensrate bei Hunden mit

Sредняя общая выживаемость в контрольной группе составила 242 дня, а группе, получавшей тоцераниб фосфат - 318 дней.

В течение одного года средняя выживаемость в контрольной группе составила 35%, а в группе, получавшей тоцераниб – 38%.

Согласно заключениям авторов, добавление тоцераниба к химиотерапии с пироксикамом и циклофосфамидом после ампутации и к химиотерапии с карбоплатином не улучшило среднюю общую выживаемость и среднюю общую годовую выживаемость у собак с аппендикулярной остеосаркомой, а также не улучшило эти показатели при применении одного карбоплатина.

Дальнейшее клиническое исследование влияния тоцераниба для собак с гемангиосаркомой селезенки после спленэктомии и химиотерапии с доксорибицином также не выявили улучшений этих показателей.

Действие тоцераниба также изучалось в комбинации с другими методами терапии опухолевых заболеваний у собак.

<p>appendikulärem Osteosar- kom nicht verbessert und auch die Endpunkte gegenüber Carboplatin allein nicht verbessert.</p> <p>Eine weitere klinische Studie zur Evaluierung der Auswirkungen von Toceranib bei Hunden mit Hämangiosarkom der Milz nach Splenektomie und Chemotherapie mit Doxorubicin fand ebenfalls keine Überlebensvorteile durch die Zugabe von Toceranib.</p> <p>Toceranib wurde darüber hinaus in Kombination mit ver- schiedenen anderen Therapien zur Behandlung caniner Tumorerkrankungen evaluiert.</p> <p>Im Rahmen einer Phase-1-Studie wurde die Sicherheit einer Co-Applikation von Toceranib und Piroxicam bei tumortragenden (nicht-Mastzelltumoren) Hunden evaluiert .</p> <p>Eine Dosisescalation bis einschließlich der in den Produktinformationen angegebenen Dosierung von Toceranib kombiniert mit der Standard-Dosierung für Piroxicam führten nicht zu einem Anstieg der Häufigkeit dosislimitierender</p>	<p>В рамках исследования фазы 1 изучалась безопасность одновременного применения тоцераниба и пироксикама при лечении собак с опухолями (не мастоцитомами).</p> <p>Эскалация доз продолжалась до достижения заявленной одобренной дозы пироксикама, при этом не наблюдалось повышения частоты дозолимитирующих побочных действий, требующих прекращения терапии.</p> <p>Кроме этого, в ходе исследования был отмечен ряд ответов на противоопухолевую терапию. Комбинация двух стандартно дозированных препаратов была безопасной.</p> <p>Но не изучалась возможность появления побочных явлений в виде расстройств желудочно-кишечного тракта через несколько месяцев после терапии.</p> <p>Согласно заключительным выводам, пироксикам и тоцераниб могут вводиться поочередно (например, пироксикам вводится на 1,3,5 день и т.д, а тоцераниб</p>
--	---

<p>Nebenwirkungen, die ein Absetzen der Therapie erforderten.</p> <p>Darüber hinaus wurden während der klinischen Studie mehrere Anti-Tumor-Antworten beobachtet.</p> <p>Die Kombination von Standard-Dosierungen beider Arzneimittel erwies sich im Rahmen der Studie also als allgemein sicher.</p> <p>Nicht untersucht wurde jedoch, ob mehrere Monate nach der Behandlung gastrointestinale Nebenwirkungen auftraten.</p> <p>Die Schlussfolgerung lautete, dass Piroxicam und Toceranib täglich alternierend (d. h. Piroxicam an Tag 1, 3, 5 etc. und Toceranib an Tag 2, 4, 6 etc.) verabreicht werden können, um den Ausschluss eines Toxizitätsrisikos zu unterstützen.</p> <p>Die Kombination von Toceranib mit Standard-Chemotherapie in der maximal tolerierten Dosis erfordert oft Dosisreduzierungen aufgrund einer Neutropenie.</p> <p>Eine Phase-1-Studie zur Anwendung von Vinblastin und Toceranib bei caninen</p>	<p>на 2,4, 6 день и тд.) с целью снижения интоксикации.</p> <p>Комбинация тоцераниба с другими стандартными препаратами при введении в максимально допустимой часто требует снижения дозировки по причине нейтропении.</p> <p>Исследование фазы 1 касательно использования финбластина и тоцераниба у собак с мастоцитомами позволило определить максимально допустимые дозы финбластина 1,6 мг на 1 м² и тоцераниба 3,25 мг на 1 кг каждые 48 часов.</p> <p>Дозолимитирующей токсичность этого сочетания была нейтропения, которая предполагала сенсбилизацию клеток миелоидного ряда.</p> <p>Частота объективных ответов составляла 71% , несмотря на снижение интенсивности дозы финбластина на 50%, что говорит об аддиктивном и синергическом действии.</p> <p>Дозолимитирующая токсичность при однократном введении ломустина и тоцераниба проявлялась нейтропенией, при этом максимально допустимая доза ломустина в сочетании с тоцеранибом</p>
--	--

<p>Mastzelltumoren determinierte die maximal tolerierte Dosis bei 1,6 mg/m² für Vinblastin und bei 3,25 mg/kg alle 48 Std. für Toceranib.</p> <p>Die dosislimitierende Toxizität dieser Kombination war eine Neutropenie, die für eine Sensibilisierung des myeloiden Kompartiments spricht.</p> <p>Die objektive Remissionsrate lag trotz einer 50 %igen Reduzierung der Dosisintensität von Vinblastin bei 71 %, was für eine additive oder synergistische Aktivität spricht.</p> <p>Die dosislimitierende Toxizität einer simultanen Applikation von Lomustin und Toceranib ist eine Neutropenie, wobei die maximal tolerierte Dosis von Lomustin mit 50 mg/m² alle drei Wochen bei Kombination mit Toceranib bestimmt wurde.</p> <p>Bei multiplen hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren wurden unter dieser Behandlung objektive Remissionen (38,4 %) beobachtet, obgleich deren Bestimmung nicht das primäre Ziel dieser Studie war. Jüngst konnte gezeigt werden, dass eine Pulsapplikation von Toceranib (verabreicht an den Tagen 1, 3 und 5 eines 21-Tage-Zyklus) in Kombination mit Lomustin in</p>	<p>zusammensetzte 50mg auf 1m² alle 3 Wochen.</p> <p>В результате этой терапии был также отмечен объективный ответ (38,4%) во многих случаях гемобластозов и солидных опухолях, хотя и это не входило в задачи исследования.</p> <p>В дальнейшем исследовании импульсивное введение тоцераниба (на 1, 3 и 5 день 21-дневного цикла) в сочетании с ломустинном 50 мг на 1м² (на 3 день каждого цикла) привело к частоте импульсивных ответов 46% (4 полных ответа, 15 частичных ответов) при лечении неоперабельной мастоцитомы.</p> <p>Как и других исследований сочетанных введений препаратов нейтропения являлась дозопредельной токсичностью.</p> <p>Кроме того, было изучено действие тоцераниба в сочетании с лучевой терапией у собак неоперабельной цистоцитомой.</p> <p>В этом исследовании тоцераниб давался в дозе 2,75 мг на 1кг в понедельник, среду и пятницу в сочетании с омепрозолом, дифенгидраминам и преднизолоном (1мг на 1кг каждые 24 часа) в течение одной недели.</p>
--	--

<p>einer Dosierung von 50 mg/m² (verabreicht an Tag 3 eines jeden Zyklus) bei nicht resezierbaren Mastzelltumoren mit einer objektiven Remissionsrate von 46 % einherging (4 CR, 15 PR).</p> <p>Wie bei anderen Kombinationsstudien erwies sich Neutropenie als die dosislimitierende Toxizität.</p> <p>Toceranib wurde darüber hinaus in Kombination mit einer Strahlentherapie bei Hunden mit nicht resezierbaren Mastzelltumoren evaluiert .</p> <p>In dieser Studie wurde Toceranib in einer Dosierung von 2,75 mg/kg am Montag, Mittwoch und Freitag in Kombination mit Omeprazol, Diphenhydramin und Prednison (1 mg/kg alle 24 Std.) über eine Woche verabreicht.</p> <p>Im Anschluss begann eine grob fraktionierte Strahlentherapie (4 Fraktionen à 6 Gy alle 7 Tage).</p> <p>Die objektive Remissionsrate betrug 76,4 % (58,8 % CR, 17,6 % PR).</p> <p>Eine wichtige Erkenntnis dieser Untersuchung ist, dass keine vermehrten bzw. verstärkten Strahlungsnebenwirkungen bei diesem</p>	<p>В дальнейшем была применена крупнофракционная лучевая терапия (4 фракции по 6 Гр один в 7 дней).</p> <p>Частота объективной ремиссии составила 76,4% (58,8% полной ремиссии, 17,6 % частичной ремиссии).</p> <p>Важным открытием этого исследования является то, что при этой схеме лечения отсутствовали побочные эффекты от лучевой терапии.</p> <p>В дальнейшем клиническом исследовании изучалась биологическая активность сочетания тоцераниба и лучевой терапии при назальной карциноме.</p> <p>В ходе этого исследования у собак, которые подвергались исключительно только лучевой терапии, среднее время выживаемости составило 371 день, в то время как у собак, получавших дополнительно тоцераниб, среднее время выживаемости составило 615 дней, что говорит о преимуществе комплексного лечения собак с этим видом опухоли.</p> <p style="text-align: center;">Мастиниба мезилат</p> <p>Мастиниб – это низкомолекулярный ингибитор, который блокирует Kit,</p>
--	---

<p>Behandlungsprotokoll beobachtet wurden.</p> <p>Eine weitere klinische Studie untersuchte die biologische Aktivität einer Kombination von Toceranib und Strahlentherapie bei nasalem Karzinom. In dieser Studie hatten Hunde, die ausschließlich mit Strahlung behandelt wurden, eine mediane Überlebenszeit von 371 Tagen, während Hunde, die zusätzlich Toceranib erhalten hatten, median 615 Tage überlebten, was nahelegt, dass die Kombinationsbehandlung bei Hunden mit diesem Tumor Vorteile hat.</p> <p style="text-align: center;">Masitinibmesylat</p> <p>Masitinib ist ein niedermolekularer Inhibitor, der KIT, PDGFR und die zytoplasmatische Kinase Lyn blockiert. Die biologische Aktivität von Masitinib wurde in einer randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten, klinischen Phase-3-Studie bei 202 Hunden mit nicht resezierbaren Mastzelltumoren der Grade 2 und 3 demonstriert. Signifikante Steigerungen der Remissionsraten bei Hunden mit oder ohne KIT-Mutationen nach Masitinib-</p>	<p>PDGFR und cytoplasmatische Kinase Lyn.</p> <p>Biologische Aktivität von Masitinib wurde demonstriert in einem randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studium mit 202 Hunden mit unresezierbarem Mastzellkarzinom Stadium 2-3. Ein signifikanter Anstieg der Ansprechrate wurde bei Hunden mit oder ohne KIT-Mutationen nach Masitinib im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet, während die Zeit bis zur Progression des Tumors bei Hunden, die Masitinib erhielten, signifikant länger war (118 Tage gegenüber 75 Tagen).</p> <p>Zusätzlich wurde in einer weiteren Studie mit 139 Hunden mit unresezierbarem Mastzellkarzinom Stadium 2-3 gezeigt, dass die Überlebenszeit bei Hunden, die Masitinib erhielten, signifikant länger war (36% überlebten länger als 1 Jahr gegenüber 15% bei der Placebo-Gruppe).</p> <p>Außerdem wurde die Aktivität von Masitinib bei Hunden mit oder ohne T-Lymphom untersucht, wobei eine signifikante Steigerung der Ansprechrate bei Hunden mit T-Lymphom beobachtet wurde.</p>
--	---

Applikation im Vergleich zur Placebo-Gruppe wurden zwar nicht beobachtet, die „Time to Progression“, also die Zeit bis zum Fortschreiten bei Hunden, die Masitinib erhielten, war jedoch signifikant länger (118 Tage vs. 75 Tage). Eine nachfolgende Studie über 139 Hunde mit nicht resezierbaren Mastzelltumoren der Grade 2 und 3 zeigt zudem, dass die Langzeitkontrolle der Krankheit bei Hunden, die Masitinib erhielten, signifikant besser war, wobei 36 % der entsprechend behandelten Tiere nach zwei Jahren am Leben waren, während es in der Gruppe der Hunde, die kein Masitinib erhielten, nur 15 % waren.

Berichten zufolge besitzt Masitinib darüber hinaus eine Wirkung gegen T-Zelllymphome bei Hunden, bis heute gibt es aber nur wenige publizierte Daten zur Wirksamkeit.

Imatinibmesylat

Imatinib ist ein niedermolekularer Inhibitor mit Aktivität gegen Bcr-Abl, KIT und PDGFR.

Entwickelt wurde Imatinib für die Behandlung der chronischen myeloischen

effektivität des Präparats veröffentlicht wurde wenig.

Иматениба мезилат

Иматиниб – это низко молекулярный ингибитор с активностью против Bcr-Abl, Kit и PDGFR.

Иматиниб был разработан для терапии хронической миелоидной лейкемии (ХМЛ) у людей, и он достигает частоты ответов до 90%.

В ветеринарной медицине иматиниб применяется в отсутствие зарегистрированных показаний.

Оценка противоопухолевой активности препарата в перспективных клинических исследованиях ранее не проводилась, но его эффективность была отмечена у собак и кошек.

Объективные ответы после терапии иматенибом наблюдались у 10 из 21 собак с мастоцитомой с наличием или отсутствием мутаций KIT.

Причем при исследовании собак с внутренними тандемными дупликациями также наблюдались ответы (4 полных

Leukämie (CML) beim Menschen und erreicht hier Remissionsraten von bis zu 90 %.

In der Veterinärmedizin wird Imatinib zulassungs- überschreitend („Off-Label“) eingesetzt.

Eine Evaluierung in prospektiven klinischen Studien fand bislang zwar nicht statt, eine Anti-Tumor-Aktivität konnte aber sowohl bei Hunden als auch bei Katzen beobachtet werden.

Objektive Remissionen nach Behandlung mit Imatinib werden bei caninen Mastzell- tumoren sowohl mit als auch ohne KIT-Mutationen beobachtet.

In einer Studie schrumpften die Mastzelltumoren bei 10 von 21 Hunden unter der Behandlung mit Imatinib, wobei alle Hunde, die interne Tandemduplikationen in der KIT aufwiesen, eine Remission zeigten (4 CR, 1 PR).

Beschrieben wird darüber hinaus das Ansprechen auf Imatinib bei einem Hund mit einem nicht resezierbaren gastrointestinalen Stromatumor mit einer KIT-Exon-11-Mutation.

ответа, 1 неполный ответ).

Кроме того, имеются данные об ответе на иматениб у собак с неоперабельной гатроинтестинальной стромальной опухолью с мутацией в 11 экзоне КИТ.

На основании описанных случаев применения иматиниба, наиболее вероятно то, что они связаны со статусом мутации КИТ.

Также ответы были установлены в тех случаях, когда не было связи с мутациями, но имелся другой механизм дисрегуляции киназы.

К примеру, мутации PDGFR α/β регистрировались в случаях реагирующего на иматиниб системного мастоцитоза и гастроинтестинальных стромальных опухолей в отсутствие сопутствующих мутаций гена Kit.

Низкомолекулярные ингибиторы при опухолевых заболеваниях у кошек

О дисрегуляциях киназы при опухолевых заболеваниях у кошек до сих пор известно

Auf der Grundlage der beschriebenen Anwendungen von Imatinib bei Hunden und Katzen gilt es als wahrscheinlich, dass klinische Antworten am engsten mit dem Status der KIT-Mutationen assoziiert sind. Da aber auch Antworten in Fällen festgestellt werden, in denen diese Mutationen nicht vorhanden sind, ist die Existenz anderer Mechanismen der Kinasedysregulation naheliegend. So sind bei Imatinibresponsiven systemischen Mastozytosen und gastrointestinalen Stromatumoren ohne begleitende KIT-Mutationen beispielsweise Mutationen in der PDGFRa/b dokumentiert.

Niedermolekulare Inhibitoren bei feline Tumorerkrankungen

Über Kinasedysregulationen bei feline Tumorerkrankungen ist bislang nur wenig bekannt, auch wenn KIT-Mutationen bei feline Mastzelltumoren nachgewiesen werden konnten. Nur wenige Studien haben folglich die Wirksamkeit niedermolekularer Inhibitoren bei Katzen mit Tumorerkrankungen untersucht.

немного, хотя при мастоцитоме у кошек были обнаружены мутации Kit.

Лишь в немногих исследованиях изучалась эффективность

низкомолекулярных ингибиторов при опухолевых заболеваниях у кошек.

В одном ретроспективном исследовании изучалась активность тоцераниба у кошек с плоскоклеточной карциномой полости рта.

В исследовании принимали участие 46 кошек, 23 из них подверглись лечению тоцеранибом (1 группа), а остальные 23 тоцераниб не получали (2 группа).

Общая частота биологического отклика в первой группе составила 56,5%.

Среднее время выживаемости у кошек, получавших тоцераниб, было намного больше и составляла (123 дня) в сравнении с кошками, не получавших тоцераниб (45 дней).

У кошек, у которых при лечении тоцеранибом отмечалось состояние стабильного заболевания или лучший ответ на терапию, были более высокие показатели выживаемости без прогрессирования заболевания ($P <$

<p>Eine retrospektive Studie evaluierte die Aktivität von Toceranib bei Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen.</p> <p>Insgesamt 46 Katzen wurden in die Studie aufgenommen, 23 wurden mit Toceranib behandelt (Gruppe 1) und 23 erhielten kein Toceranib (Gruppe 2).</p> <p>Die biologische Gesamtansprechrate in Gruppe 1 betrug 56,5 %.</p> <p>Die mediane Überlebenszeit der mit Toceranib behandelten Katzen war mit 123 Tagen signifikant länger als die der unbehandelten Katzen (45 Tage) ($p = 0,01$).</p> <p>Katzen, die unter der Toceranib-Behandlung eine stabile Erkrankung oder eine Besserung erreichten, zeigten signifikant längere progressionsfreie Überlebenszeiten ($p < 0,0001$) und signifikant längere mediane Überlebenszeiten ($p = 0,0042$) als Katzen mit progressiver Erkrankung unter der Toceranib-Behandlung.</p> <p>Im Unterschied hierzu konnte eine Studie zur Evaluierung von Toceranib bei Katzen</p>	<p>0,0001) и среднего времени выживания ($P = 0,0042$), чем у животных с прогрессирующим заболеванием при терапии тоцеранибом.</p> <p>Но в тоже время при исследовании оценки эффективности тоцераниба у кошек с саркомой места инъекции клинический ответ доказан не был, хотя препарат переносился хорошо.</p> <p>Профиль безопасности мастиниба изучался в исследовании фазы 1 на здоровых кошках. Наблюдались обратимая протеинурия (2/20) и нейтропения (5/20) наряду с потерей веса в течение второй недели терапии.</p> <p>В ходе клинического исследования фазы 1 иматиниба на 9 кошках с различными солидными опухолями было установлено, что препарат может безопасно вводиться в дозировке 10 мг на 1 кг каждые 24 часа, а основным нежелательным действием была легкая желудочно-кишечная токсичность. Была описана эффективность иматиниба у кошек с мастоцитомой с мутациями в 8 и 9 экзона гена Kit, при этом в ходе исследования был отмечен эффективный ответ у 7 из 8</p>
---	--

<p>mit Injektionsstellen-assoziiertem Sarkom keine klinischen Antworten nachweisen, auch wenn das Arzneimittel gut vertragen wurde.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Masitinib wurde in einer Phase-1- Studie an gesunden Katzen beurteilt . Beobachtet wurden eine reversible Proteinurie (2/20 Katzen) und Neutropenie (3/20 Katzen) zusammen mit einem Gewichtsverlust während der zweiten Behandlungswoche.</p> <p>Eine klinische Phase-1- Studie über Imatinib bei 9 Katzen mit verschiedenen soliden Tumoren stellte fest, dass der Wirkstoff in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 24 Std. sicher verabreicht werden kann, wobei als primäre Nebenwirkung eine geringgradige gastrointestinale Toxizität beobachtet wurde. Beschrieben wird die Wirksamkeit von Imatinib zudem bei Katzen mit Mastzell- tumoren mit Exon-8- oder Exon-9-KIT-Mutationen, wobei eine Studie objektive Remissionen bei 7 von 8 Katzen zeigt .</p> <p>In Gewebe von Impfstellen-assoziierten Sarkomen von Katzen wurde eine starke PDGFR-Färbung nachgewiesen, und in Zell- linien aus Impfstellen-assoziierten</p>	<p>кошек.</p> <p>В ткани сарком места инъекции обнаружилось сильное окрашивание PDGFR, а в клеточных линиях сарком места инъекции после воздействия PDGF было продемонстрировано фосфорилирование PDGFβ.</p> <p>Маситиниб подавляет фосфорилирование PDGFR. В клиническом исследовании фазы 1 у кошек с саркомой места инъекции была выявлена стабилизация болезни под воздействием иматиниба.</p> <p>Хотя драйверные мутации у кошек с саркомой места инъекции обнаружены не были, иматиниб подавляет передачу сигналов PDGF/PDGFR у кошек с саркомой места инъекции, а также рост опухолевых клеток ксенотранспланционной модели этой болезни.</p> <p>Эти результаты подают идею о том, что эта терапевтическая мишень может быть значимой.</p> <p>Но для более точного определения роли</p>
---	--

Sarkomen von Katzen wurde eine PDGFRb-Phosphorylierung nach PDGF-Exposition nachgewiesen.

Masitinib hemmte die PDGFR-Phosphorylierung in Zelllinien von feline Impfstellen-assoziierten Sarkomen . In einer klinischen Phase-1-Studie zeigten vier Katzen mit Impfstellen-assoziierten Sarkomen eine Krankheitsstabilisierung unter Imatinib-Therapie .

Driver-Mutationen werden bei feline Impfstellen-assoziierten Sarkomen zwar nicht nachgewiesen, Imatinib hemmt jedoch die PDGF/PDGFR-Signalübertragung bei feline Impfstellen-assoziierten Sarkom sowie das Tumorstadium in einem murinen Xenotransplantationsmodell dieser Erkrankung .

Diese Ergebnisse stützen die Auffassung, dass es sich hierbei um einen relevanten therapeutischen Ansatzpunkt handeln könnte.

Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um die Rolle der Kinase-Inhibitoren bei feline Tumorerkrankungen näher zu definieren.

ингибиторов киназы при раке у кошек требуется проведение дополнительных исследований.

