

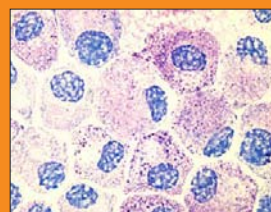
Cyklus Chronické ochorenia

Onkológia - Mastocytóm



Mastocytóm (MCT) alebo nádor zo žírnych buniek je najbežnejší kožný zhubný novotvar u psov a tvorí 16 až 21 % všetkých kožných nádorov.

Mastocyty sú bunky podobné bazofilným granulocytom. Ich prekursori majú pôvod v kostnej dreni a cestujú do periférneho tkaniva. Zhromažďujú sa predovšetkým na rozhraní vnútorného a vonkajšieho prostredia, ako koža, sliznica dýchacieho a zažívacieho traktu, spojivka, dutina ústna a nosná.



Etiológia

= nekontrolovaná proliferácia neoplastických aj normálnych mastocytov. Prolifériáciu a prežívanie mastocytov riadi c-Kit, t. j. receptor faktora kmeňových buniek (SCF). C-Kit je tyrozínkinázový receptor, ktorý stimuluje fyziologické funkcie mastocytov.

Incidencia

= mastocytómy nie sú výhradným problémom určitých plemien, ale u nasledujúcich sa vyskytujú častejšie: boxer, bostonský teriér, pointer, buldog, zlatý retríver, škótsky teriér, baset, labrador, mops, weimarský stavač, bígľ, rodézsky ridžbek, nemecký krátkosrstý stavač

Správanie a progresia mastocytómov sú veľmi rôznorodé. Vyskytujú sa od dobre diferencovaných, pomaly rastúcich nádorov s nízkym potenciálom metastázovať, až po nediferencované, agresívne nádory s vysokým potenciálom na tvorbu metastáz.

- Stage I Jednotlivý kožný nádor bez postihnutia lymfatických uzlín.
- Stage II Jednotlivý kožný nádor s postihnutím lymfatických uzlín.
- Stage III Mnohopočetný kožný nádor alebo veľký nádor zasahujúci hlboké kožné vrstvy s postihnutím alebo bez postihnutia lymfatických uzlín.
- Stage IV Nádor s metastázami v slezine, pečeni, kostnej dreni alebo s prítomnosťou mastocytov v krvnom obeh.

Staging je stanovenie klinickej pokročilosti ochorenia. Na jeho stanovenie sú potrebné ďalšie vyšetrenia: RTG, USG, biopsia lymfatických uzlín, kostnej drene a ďalších orgánov.

Psi postihnutí mastocytómom (so súhlasom ONCOVET, Francúzsko)



Klinické príznaky

- od výstupku podobného bradavici či mäkkej podkožnej hrčky po ulcerovaný kožný útvar
- v prípade vysoko malígnych nádorov: nechutenstvo, zvracanie, hnačka, anémia
- ulcerácia žalúdka a dvanástnika (25% prípadov pri uvoľnení histamínu)
- tvorba metastáz v spádových lymfatických uzlinách, v pečeni, slezine a kostnej dreni

Diagnostika

- Anamnéza a klinické príznaky
- Biochemické a hematologické vyšetrenie:
 - IDEXX Catalyst Dx® (VetTest)
 - IDEXX LaserCyte Dx® (ProCyte Dx®)
- Biopsia (tenkoihlová aspiračná)
- RTG, USG

IDEXX LaserCyte Dx®
Hematologický, veterinárny „in-house“ analyzátor využívajúci laserovú cytometriu.



IDEXX ProCyte Dx®
Špičkový „in-house“ hematologický analyzátor poslednej generácie.



IDEXX Catalyst Dx®
Biochemický analyzátor poslednej generácie, ktorý pracuje na princípe spektrofotometrie.



Hematologické a biochemické vyšetrenie

- dôležité predovšetkým pre monitoring liečby
- počet neutrofilov, hladina hemoglobínu, počet retikulocytov v krvi
- alterácia ALT, AST, albumínu, bilirubínu v krvi
- pomer proteín:kreatinín v moči

„MASIVET® je nový vzor v liečbe onkologických veterinárnych pacientov.“
(inhibuje degranuláciu mastocytov*, má antimetastatický účinok, moduluje zápalové a imunitné reakcie)

Na vyhodnotenie mastocytómov je nutná **biopsia**. Stupne sa hodnotia podľa diferenciácie mastocytov, ich mitotickej aktivity, lokalizácii v koži, invazívnosti a prítomnosti zápalu a/alebo nekrózy. Jedno z možných delení **mastocytómov**:

- 1.stupňa (Grade I)** = dobre diferencované a zrelé bunky s malou metastatickou aktivitou
- 2.stupňa (Grade II)** = stredne diferencované bunky s lokálnou invazivitou a mierne aktívnym správaním
- 3.stupňa (Grade III)** = nediferencované, nezrelé bunky s vysokým metastatickým potenciálom

* Ak dôjde k degranulácii mastocytov, môžu spôsobiť:

- Alergie.** Celý rad kožných a slizničných alergií je do veľkej miery sprostredkovaný mastocytmi; patrí sem astma, ekzém, svrbenie (z rôznych príčin), alergická nádcha a alergická konjunktivitída.
- Anafylaxia.** Pri anafylaxii vedie systemická degranulácia mastocytov k vazodilatácii, ktorá vo vážnych prípadoch rýchlo prechádza do život ohrozujúceho šoku.
- Autoimunita.** Mastocyty sa podieľajú na patogenézii autoimunitných porúch, napr. reumatoidnej artritídy, bulózneho pemfigoidu a roztrúsenej

sklerózy. Preukázateľne pomáhajú priťahovať zápalové bunky do kĺbov (pri reumatoidnej artritíde) a do kože (pri bulóznom pemfigoide).

- Porucha mastocytov.** Mastocytóza je stav abnormálnej proliferácie mastocytov. Existuje kutánna forma obmedzená na kožu a systemická forma mnohopočetne postihujúca orgány. U psov a mačiek sa často stretávame s mastocytómami.
- Rast a metastázovanie nádorov.** Mastocyty sú súčasťou niekoľkých mechanizmov, ktoré uľahčujú rast nádorov a šírenie metastáz. Tieto mechanizmy zahŕňujú angiogénu, lýzu matrix spojivového tkaniva a apokrinný stimul na proliferáciu a prežívanie nádorových buniek.

Terapia

- chirurgická:** metóda 1. voľby, ak je to možné (nutné odstrániť s okolím 2 - 3 cm)
- špecifická medikamentózna terapia Masivetom® ****
- ožarovanie** (u lokálnych foriem)
- nešpecifická chemoterapia** (pre diseminované formy) používa sa viac protokolov, napr. vinblastín+lomustín Nevýhodou je účinnosť max. 40% a závažné nežiadúce účinky.
- vhodná klinická diéta** ako doplnok liečby

Monitorovanie terapie

Všeobecne sa odporúča 1x mesačne sledovať:

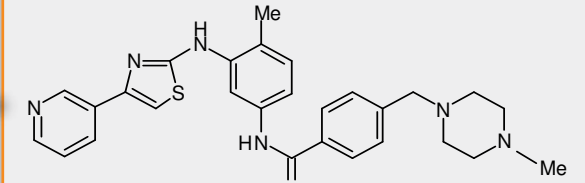
- funkciu obličiek**
 - moč:** testovacím prúžkom = výsledok je + (bielkovina > 30 mg/dl => vyšetrenie testom UPC (pomer bielkoviny a kreatinínu v moči))
- syndróm straty bielkovín**
 - moč:** testovacím prúžkom = výsledok je + (bielkovina > 30 mg/dl => vyšetrenie testom UPC (pomer bielkoviny a kreatinínu v moči))
 - krv:** albumín (počas prvých 3 mes. sa odporúča každé 2 týždne)
- anémiu a/alebo hemolýzu**
 - krv:** hemoglobín, voľný bilirubín a haptoglobín, vyšetrenie krvného obrazu (vrátane retikulocytov)
- pečeňovú toxicitu**
 - krv:** ALT, AST a leukocyty



Neresektovateľný, rekurentný mastocytóm Grade III s mutovaným c-Kit (0. deň a 7. deň)

So súhlasom Dr. J P de Vos, De Ottenhorst - Holandsko

Masivet®



- je inhibítor tyrozínkináz**
- účinnou látkou je masitinib
- špecifický a selektívne pôsobí na receptore c-Kit
- predstavuje špičkovú technológiu v liečbe mastocytómov:
 - účinkuje priamo na tyrozínkinázu, ktorá je zodpovedná za dereguláciu bunkovej proliferácie = zasahuje nádor v jeho pôvode
 - je účinná aj proti metastázam mastocytómov a ich rekurenciám
- používa sa 1x denne perorálne

Klinická diéta

- zloženie musí zodpovedať veku a problémom pacienta
- vhodné sú diéty s vysokým obsahom omega-3 a omega-6 nenasýtených mastných kyselín, s vysokým obsahom zinku, selénu a vitamínov A,E a B komplexu a s beta glukánmi
- Špecifický CQD Omega Plus Support (pri problémoch GIT aj Špecifický CID/CW Digestive Support)

Súhrn prahových hodnôt laboratórneho vyšetrenia vedúcich ku kontraindikácii alebo k úprave liečby Masivetom (prerušenie, zníženie dávky alebo vysadenie).

Kontraindikácia	Prerušenie liečby	Zníženie dávky	Vysadenie liečby
Kontrola toxicity pečene (ALT alebo AST)			
> 3 ULN*	> 3 ULN* (prvýkrát)	> 3 ULN* (druhýkrát/tretíkrát)	> 3 ULN* (štvrtýkrát)
Kontrola neutropénie (počet neutrofilov)			
< 2000 /mm ³	< 2000 /mm ³ (prvýkrát)	< 2000 /mm ³ (druhýkrát/tretíkrát)	< 2000 /mm ³ (štvrtýkrát)
Kontrola syndrómu straty bielkovín (albuminémia a/alebo UPC**)			
albumín < 1 LLN** alebo UPC > 2	albumín < 0,75 LLN** alebo UPC > 2 (prvýkrát)	Neuplatňuje sa	albumín < 0,75 LLN** alebo UPC > 2 (druhýkrát)
Kontrola hemolytickej a neregeneratívnej anémie (hemoglobín, bilirubín, haptoglobín, retikulocyty)			
hemoglobín < 100 g/l	Neuplatňuje sa	Neuplatňuje sa	hemoglobín < 100 g/l a buď voľný bilirubín > 1,5 ULN* a haptoglobín < 1 g/l alebo retikulocyty < 80 000/mm ³

Vysvetlivky: *ULN – horný limit referenčného rozmedzia; **LLN – spodný limit referenčného rozmedzia; **UPC – pomer proteín:kreatinín v moči

** Pre masitinib sa identifikovalo niekoľko ďalších typov ochorení, pre ktoré prebieha program klinického vývoja:

- Onkológia** (monoterapia a/alebo kombinovaná terapia): štúdia fázy II melanómu psov, lymfómu z T-buniek psov, hemangiosarkómu psov, histiocytického sarkómu psov, osteosarkómu psov
- Zápalové ochorenia:** masitinib ako monoterapia: štúdia fázy III atopickej dermatitídy psov, artritídy psov, zápalového ochorenia čriev psov a astmy mačiek

MASIVET®

- účinnou látkou je **masitinib**
- indikuje sa **na liečbu neresektovateľných mastocytómov** (Grade II alebo Grade III) u psov s hmotnosťou nad 3,4 kg
- inhibuje tyrozínkinázu** a vyvoláva v nádore signifikantnú reakciu
- výborná odpoveď na liečbu a prevenciu relapsov ochorenia, predlžuje dlhodobé prežitie pacienta
- u vysokého percenta pacientov vedie liečba Masivetom až k vymiznutiu nádoru
- významne znižuje incidenciu nodálnych a viscerálnych metastáz
- je účinnejší, ak sa použije ako liek prvej línie
- odporúčaná liečebná dávka je **12,5 mg/kg telesnej hmotnosti 1x denne** (povolený rozptyl je 11 - 14 mg/kg) - podrobná tabuľka je v príbalovej informácii
- v prípade nežiaducich reakcií možno dávku znížiť na 9 mg/kg telesnej hmotnosti 1x denne (rozmedzie 7,5 - 10,5 mg/kg) alebo na 6 mg/kg telesnej hmotnosti 1x denne (rozmedzie 4,5 - 7,5 mg/kg) - podrobné tabuľky v príbalovej informácii
- oranžové, guľaté, potaňované **tablety o sile 50 mg alebo 150 mg** (balené po 30 ks)
- tablety sa musia podávať vcelku (nesmú sa deliť ani drviť) s potravou a vždy rovnakým spôsobom
- nepoužívajte u tehotných alebo dojčiacich súk + ďalšie kontraindikácie sú uvedené v príbalovej informácii



Telesná hmotnosť psa v kg	Počet tabliet na deň		Denná dávka v mg
	50 mg	100 mg	
3,4 - 6,7 kg	1		50 mg
6,7 - 10 kg	2		100 mg
10 - 14 kg		1	150 mg
14 - 18 kg	1	plus 1	200 mg
18 - 22 kg	2	plus 1	250 mg
22 - 26 kg		2	300 mg
26 - 30 kg	1	plus 2	350 mg
30 - 34 kg	2	plus 2	400 mg
34 - 38 kg		3	450 mg
38 - 42 kg	1	plus 3	500 mg
42 - 46 kg	2	plus 3	550 mg
46 - 50 kg		4	600 mg
50 - 54 kg	1	plus 4	650 mg
54 - 58 kg	2	plus 4	700 mg
58 - 62 kg		5	750 mg
62 - 66 kg	1	plus 5	800 mg
66 - 70 kg	2	plus 5	850 mg
70 - 74 kg		6	900 mg
74 - 78 kg	1	plus 6	950 mg
nad 78 kg	2	plus 6	1000 mg

Klinická diéta Specific CQD Omega Plus Support

- diéta určená pre **psov s poruchami kože** (alergických dermatitíd vyvolaných atopiou alebo alergiou na hryznutie blchy, pri problémoch reagujúcich na vyššie hladiny nenasýtených mastných kyselín, minerálov a vitamínov)
- využíva sa pri **rekonvalescencii** (napr. po chirurgickom zákroku), **kachexii** (súvisiacej napr. s rakovinou alebo s ochorením srdca), anorexií, **neopláziách**
- vhodná pre pacientov **s imunitne podmienenými poruchami a zápalovými stavmi** reagujúcimi na vysoký prísun omega-3 nenasýtených mastných kyselín, ako napr. astma, kolitída
- može tiež nahradiť krmivo zdravých psov
- unikátne vysoká hladina omega-3 mastných kyselín EPA a DHA** z rybacieho oleja a omega-6 mastnej kyseliny



GLA z borákového oleja + **beta glukány** a zvýšená hladina **zinku, selénu, arginínu, vitamínov A,E a B-komplexu** = podporujú správne fungovanie imunitného systému (zvýšená antimikrobiálna aktivita, bunková obrana a protizápalová odpoveď) a sú prevenciou kachexie napr. pri neoplastických procesoch alebo ochorení srdca

- vysoký obsah omega-3 nenasýtených mastných kyselín môže **obmedziť rast nádorov** a pôsobiť preventívne v rozvoji súvisiacej kachexie. Pridané beta glukány napomáhajú v procese **regresie tumorov**
- vysoký obsah energie, vysoká stráviteľnosť a výborná chuť**
- pridaný **L-karnitín a taurín** na podporu správneho fungovania srdcového svalu
- stredne vysoký obsah sodíka** = diéta obmedzuje zadržiavanie vody a hypertenziu
- dostupný ako granule v balení 3,5 kg

LITERATÚRA:

Murphy S, Brearley MJ. Ch7: Mast cell tumors. Decision making in Small animal oncology (2008). Blackwell Publishing
 Abadie JJ et al. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mast cell tumors from dogs. J Am Vet Med Assoc. 1999 Dec 1;215(11):1629-34.
 Kawakami T et al. Mast cells in atopic dermatitis. Curr Opin Immunol. 2009 Dec;21(6):666-78.
 Hart PH. Regulation of the inflammatory response in asthma by mast cell products. Immunol Cell Biol. 2001 Apr;79(2):149-53.
 Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited Nature Reviews Cancer 3, 453-458 (June 2003)
 Letard S et al. Gain-of-function mutations in the extracellular domain of KIT are common in canine mast cell tumors. Mol Cancer Res. 2008 Jul;6(7):1137-45.
 Hahn KA et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. J Vet Intern Med. 2008 Nov-Dec;22(6):1301-9.
 Rusk T et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumours. European College of Veterinary Internal Medicine Annual Congress, Ghent, Belgium. October 2008
 Hermine O et al. Masitinib is effective in the treatment canine grade 2/3 mast cell tumours that only express WT c-Kit. British Small Animal Veterinary Association Annual Congress Birmingham, UK. April 2009
 Hermine O et al. Masitinib reduces the onset of metastasis and improves long-term survival in dogs with measurable grade 2 and grade 3 mast cell tumours. Federation of European Companion Animals

Veterinary Associations – Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie Annual Congress, Lille, France. November 2009
 Hermine O et al. Short-term tumor response to tyrosine kinase inhibitors is not predictive of long-term survival in canine mast cell tumors: 2-year follow-up data from the masitinib pivotal field study. Veterinary Cancer Society Annual Congress, Austin, USA. October 2009
 Thamm D et al. Masitinib is a chemosensitizer of canine tumour cell lines. Veterinary Cancer Society Annual Congress, Seattle, USA. October 2008
 Prussin C, Metcalfe DD (2003). IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. J Allergy Clin Immunol 111 (2 Suppl): S486-94.
 J Daigle, A Moussy, CD Mansfield, O Hermine. Masitinib for the treatment of canine atopic dermatitis: a pilot study. Vet Res Commun (2010) 34:51-63.
 Humbert M et al. Masitinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics. Allergy. 2009 Aug;64(8):1194-201.
 Serres F et al. Masitinib for maintenance therapy of 2 dogs with T-cell multicentric lymphoma. European Society of Veterinary Oncology Spring Congress, Turin Italy. March 2010
 Cadot P et al. Masitinib, an oral tyrosine kinase inhibitor, in the treatment of canine atopic dermatitis: results of a double-blinded, international, pivotal phase 3 trial. ESVD – ECVD Annual Congress, Florence, Italy. September 2010
 Tebib J 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(3):R95.