

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

MASTOCITOMA CANINO

“por”

María Noelia FONTES SILVA

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: Revisión bibliográfica

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2018**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa

Dra. Cecilia Amaral

Segundo miembro (Tutora):

Dra. Alicia Decuadro

Tercer miembro

Dra. Natalie Ruíz

Dra. Cecilia Menéndez

Fecha: 19/07/2018

Autor:

Br. María Noelia Fontes Silva

AGRADECIMIENTOS

A este centro de estudios que me formó profesional y personalmente en todos estos años.

A la Dra. Alicia Decuadro y la Dra. Cecilia Menéndez por ser unas excelentes tutoras, estando siempre dispuestas y brindándome su apoyo en todo momento.

A mi amiga la Dra. Natalie Ruiz que siempre estuvo a mi lado y me ayudó en cada circunstancia que se me ha presentado.

A mi familia, mi marido Fernando y mi hija Paulina que me han acompañado en todo momento, desde los buenos hasta los más amargos. Y a mis padres Ruben y Marta que desde siempre me han motivado y sin los cuales hoy no estaría aquí.

A mi amiga Paola Sosa que a pesar de todas las dificultades me acompañó en cada batalla.

A mis amigas todas, que cada una de ellas supo brindarme su cariño y su energía para que salga adelante.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	3
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	5
RESUMEN	6
SUMMARY	7
INTRODUCCIÓN	8
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	9
Mastocitoma	9
Generalidades	9
Características de los Mastocitos	11
Patogénesis	13
Signos clínicos	15
Factores pronósticos	20
Pruebas complementarias y Diagnóstico	25
Tratamiento	29
Pronóstico	42
OBJETIVOS	44
Objetivos generales	44
Objetivos específicos	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
Tabla 1: Benignidad y malignidad de tumores	10
Tabla 2: Esquema de graduación ed Patnaik para Mastocitoma	19
Tabla 3: Sistema de estadiaje de la Organización Mundial de la Salud de los Mastocitomas	21
Tabla 4: Protocolo terapéutico en perros con Mastocitoma	42
Figura 1: Mastocitos en la dermis de piel de cerdo	13
Figura 2: Mastocitoma subcutáneo Grado II en perro	16
Figura 3: Mastocitoma múltiple situado en región inguinal en perro	17
Figura 4: Nódulo intradérmico en mentón de Boxer correspondiente a Mastocitoma Grado II	17
Figura 5: Tumoración correspondiente a Mastocitoma Grado II en labio-encía	18
Figura 6: Imagen citológica de Mastocitoma canino	27
Figura 7: Imagen de Mastocitoma canino Grado I	28
Figura 8: Mastocitoma canino Grado III	28

RESUMEN

El mastocitoma es un tumor de células redondas, con un comportamiento biológico variable y un poder metastásico de un 10% hasta un 95%. Es uno de los tumores más comunes de piel en caninos, afectando con más frecuencia a las razas Boxer, Bulldog, Boston Terrier, Labrador, Cocker Spaniels, Shar Pei, Golden Retriever y Schnauzer. Se presenta en animales adultos, con una media entre 8 y 9 años. Aunque su etiología es en mayor parte desconocida, la predilección en dichas razas indica cierto componente genético, así como también es predisponente zonas de irritación crónica. Estos se presentan como masas dermoepidérmicas o subcutáneas en cualquier región anatómica, y pueden asemejarse a cualquier lesión primaria o secundaria de piel, por lo cual es una de las características que hacen que sea uno de los tumores de más difícil manejo. Patnaik clasifica al mastocitoma, según determinadas características histológicas en tres grados, I, II y III siendo el grado III el más agresivo. El diagnóstico se realiza mediante citología con aguja fina y para clasificarlo en dichos grados es necesaria la histopatología. Para un correcto diagnóstico y un tratamiento correcto, es necesario realizar un estadiaje del tumor, el cual comprende citología de nódulos regionales, analítica completa y ecografía abdominal. En lo que se refiere al tratamiento los grados I y II pueden ser manejados exitosamente con una buena técnica quirúrgica, pero los grados III requieren una terapia adicional a la cirugía desde radioterapia, quimioterapia, electroquimioterapia, etc. En esta revisión, se amplía más sobre el tratamiento con inhibidores de la tirosin quinasa, que actualmente están dando muy buenos resultados, como lo son el Toceranib y el Masitinib.

SUMMARY

A mastocytoma is a tumor of round cells, with a variable biological behavior and a metastatic power of 10% up to 95%. It is one of the most common canine skin tumors, most commonly affecting the Boxer, Bulldog, Boston Terrier, Labrador, Cocker Spaniels, Shar Pei, Golden Retriever and Schnauzer breeds. It occurs in adult animals, with an average between 8 and 9 years. Although its etiology is largely unknown, the predilection in these breeds indicates a certain genetic component, as well as predisposing zones of chronic irritation. These appear as dermoepidermal or subcutaneous masses in any anatomical region, and can resemble any primary or secondary skin lesion, which is one of the characteristics that make it one of the most difficult to manage tumors. Patnaik classifies the mastocytoma, according to certain histological characteristics in three grades, I, II and III, with grade III being the most aggressive. The diagnosis is made by cytology with a fine needle and histopathology is necessary to classify it in these grades. For correct diagnosis and correct treatment, it is necessary to perform a staging of the tumor, which includes regional nodule cytology, complete analysis and abdominal ultrasound. Regarding treatment, grades I and II can be successfully managed with a good surgical technique, but grades III require additional therapy to surgery from radiotherapy, chemotherapy, electrochemotherapy, etc. In this review, it expands more on the treatment with tyrosine kinase inhibitors, which are currently giving very good results, such as Toceranib and Masitinib.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una anomalía que puede tratarse de diferentes maneras. Desde el punto de vista biológico, es un trastorno caracterizado por la alteración del equilibrio entre la proliferación y los mecanismos normales de muerte celular; su consecuencia es el desarrollo de una clona que puede invadir y destruir los tejidos adyacentes, y diseminarse hacia sitios distantes en los que se forman nuevas colonias u ocurre propagación metastásica. Con frecuencia esta anomalía conduce a la muerte del individuo por deterioro de la función de los órganos vitales. Este trastorno puede remontarse hasta los genes supresores, los oncogenes y productos que controlan la diferenciación y proliferación celulares (Granados y Herrera , 2010).

El cáncer constituye la preocupación número uno para la atención sanitaria en los dueños de mascotas. Este solo hecho debería ser considerado con seriedad para desarrollar programas de salud y bienestar que comiencen con la selección de mascotas, incluyendo identificación de razas y líneas que tengan un menor riesgo de cáncer; iniciar programas de prevención de ésta enfermedad e implementar programas de investigación para detección y diagnóstico. La popularidad de la oncología está avanzando de gran forma en la medicina veterinaria, gracias a los avances en el diagnóstico y la terapia del cáncer animal (Ogilvie y Moore, 2008).

Al parecer, los agentes etiológicos propician el desarrollo de cáncer por medio de efectos carcinógenos simultáneos en dos diferentes clases de genes. La primera clase de agentes incluye a aquellos que actúan directamente sobre los genes que controlan la proliferación celular (protooncogenes y genes supresores); la segunda clase no daña los genes, aunque potencia de manera selectiva el crecimiento de las células tumorales. A los agentes que actúan en la primera categoría se les conoce como iniciadores, y a los del segundo tipo, promotores (Granados García y Herrera Gómez , 2010).

En los últimos años, se ha demostrado cómo han aumentado el número de casos de tumores de piel, convirtiéndolo en el primer órgano afectado por neoplasias en caninos (Díaz, 1991). De aquí la importancia que tiene el

conocimiento de las neoplasias cutáneas más comunes en los caninos, ya que le ayudará al patólogo a emitir un diagnóstico certero y como parte del conocimiento para el médico veterinario sobre el comportamiento de las neoplasias cutáneas (Dobson JM y cols, 2011).

El tumor de mastocitos es bastante común en animales domésticos. Se puede presentar de forma focal o multifocal; tiene alta variabilidad en su presentación, pero generalmente ésta se presenta con formaciones eritematosas, edematosa, ulcerativas y alopecica; suelen ser de color blanco con amarillo claro, pero estos cambios dependen del grado de degranulación; la inflamación secundaria puede ocurrir en este tipo de tumores, más que todo a nivel subcutáneo (Gross, 2005).

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Mastocitoma

2.1.1. Generalidades

Como principal barrera entre los animales y su ambiente, la piel está expuesta a un alto nivel de carcinógenos ambientales. Esta exposición se ve reflejada en el número y variedad de tumores primarios que residen en la piel, subcutis y anexos en los perros (Ogilvie y Moore , 2008). La piel y el tejido subcutáneo constituyen el lugar donde se asientan con mayor frecuencia, los diferentes tipos de neoplasias en los caninos (alrededor del 30%). Las neoplasias más frecuentes son los lipomas, los tumores de células cebadas, la hiperplasia de glándulas sebáceas, los adenomas y los papilomas (Stunzi y Weiss , 1984). Los diferentes agentes que producen o favorecen la aparición de un tumor reciben el nombre de cancerígenos y pueden ser químicos, físicos, víricos y parasitarios, sin olvidar la existencias de factores intrínsecos del organismo que colaboran en la presentación de un proceso neoplásico (Runnells y cols, 1984).

Los tumores de piel se clasifican de acuerdo a su comportamiento (benigno o maligno) y de acuerdo al origen de la célula tumoral en la piel.

Tabla1: Benignidad y malignidad de los tumores.

	Benignos	Malignos
Estructura	Típica. Semejante a las células del tejido de procedencia	Atípica. Escasa semejanza con las células originarias
Diferenciación	Bien diferenciados	Diferente grado de anaplasia.
Crecimiento	Lento/expansivo	Rápido/infiltrativo
Metástasis	Ausentes	Presentes
Cápsula	Si	No
Forma	Redondeada	Irregular
Vascularización	Escasa	Irregular
Necrosis	Escasa	Común
Ulceración	Rara	Común
Núcleo/citoplasma	Normal	Aumentada
Núcleo/nucleolo	Normal	Disminuida
Citoplasma	Como célula de origen	Basófilo

Mitosis	Raras/típicas	Frecuentes/atípicas
Ultraestructura	Semejante al tejido de origen	Pobreza de orgánulos. Inclusiones, simplificación de la membrana
Invasión	Rara	Frecuente

Efectos clínicos	Locales	Generales
Síndromes paraneoplásicos	Raros	Comunes

El mastocitoma es un tumor de células redondas, al igual que tumores linfoides, histiocíticos, tvf y plasmocitoma. Es un tumor de comportamiento biológico variable, con tasas de metástasis desde 10% hasta más de un 95% (Dobson y cols, 2014). En la mayoría de los casos son solitarios, pero en cerca del 6% la distribución es múltiple (Ogilvie & Moore; 2008).

Es uno de los tumores más comunes de piel en caninos. Las razas más afectadas son Boxer, Bulldog, Boston Terrier, Labrador, Cocker Spaniels, Shar Pei, Golden Retriever y Schnauzer (Patnaik et al., 1984; Ferreira de La Cuesta y Pedraza, 2003). En cuanto a la edad de presentación, se ha reportado con mayor frecuencia en animales adultos de 8-9 años, aunque ocasionalmente, los animales jóvenes lo desarrollan. Hasta el momento no se ha reportado predisposición por el género (Rothwell et al., 1987).

2.1.2. Características de los Mastocitos

Las células cebadas (mastocitos) normales derivan del tejido hematopoyético y conectivo. Se encuentran a través de todo el cuerpo en residencia perivascular, de

manera particular en piel y tejido subcutáneo, parénquima pulmonar, conducto digestivo e hígado, donde cumplen un rol integral en las reacciones alérgicas y procesos inflamatorios. Después que la IgE se une a la superficie de las células cebadas inducen una respuesta inflamatoria de hipersensibilidad inmediata, mediante la liberación de aminas vasoactivas, en forma local y sistémicas, con la resultante vasodilatación, estasis sanguínea y edema (Ogilvie & Moore; 2008)..

El mastocito sale de la médula ósea como célula inmadura agranular, circula por el torrente sanguíneo como célula aún no diferenciada y migra al tejido conjuntivo para madurar y realizar su función. Los mastocitos maduros diferenciados aparecen en tejidos no patológicos, lo que los distingue de otras células con origen hematopoyético. Son células móviles que se encuentran en todos los tejidos vascularizados concentrándose alrededor de nervios, vasos sanguíneos y linfáticos de pequeño calibre. El mayor número de células cebadas se observa en los tejidos conectivos de la piel (dermis) y de los tractos respiratorio y digestivo (conjuntivos de mucosas y submucosas). Estos, se caracterizan por poseer una gran cantidad y variedad de receptores en su membrana plasmática que le permiten responder a una gran cantidad de estímulos.

Una vez activados, los mastocitos liberan el contenido de sus gránulos, que se denomina degranulación. Hay dos tipos de degranulación, la explosiva, anafiláctica o exocitosis mixta y la degranulación lenta. Durante la degranulación explosiva las membranas de los gránulos se fusionan entre sí y éstas con la membrana plasmática, lo que permite una secreción masiva y puntual, y la formación de canales secretores que permite la secreción de los gránulos situados más profundamente. La degranulación lenta libera pequeñas cantidades de contenido granular en espacios de tiempo más prolongados. Este tipo lento es el más frecuente y se encuentra en tejidos infiltrados con inflamación crónica o tumorales, mientras que la rápida sólo se encuentra en respuestas alérgicas. Sus gránulos citoplasmáticos, además de las enzimas, contienen moléculas denominadas mediadores, las cuales actuarán sobre otras células. Se pueden dividir en preformados (mediadores primarios) y en moléculas en forma de

precursores que la célula sintetiza según su necesidad (mediadores secundarios). Entre los mediadores primarios se encuentran la histamina, heparina y factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos. Entre los secundarios están los derivados de lípidos, del ácido araquidónico, como las prostaglandinas y leucotrienos, y los que no derivan de ellos como diversas interleuquinas (3, 4, 5 y 6) y otros factores (activador de plaquetas, de necrosis tumoral) (Megías M y cols, 2018). La capacidad para secretar estas sustancias y mediadores activos explica muchas de las manifestaciones clínicas de estos tumores. Las funciones de los mastocitos incluyen la iniciación de reacciones de hipersensibilidad, la modulación de la respuesta inmunitaria mediante la estimulación de las células T, la defensa del hospedador frente a parásitos tisulares y el favorecimiento de la respuesta inflamatoria aguda y crónica mediante la estimulación de la migración de leucocitos, la adhesión leucocito-endotelio, la angiogénesis, el depósito de fibrina y la proliferación fibroblástica (Ettinger y cols., 2004).

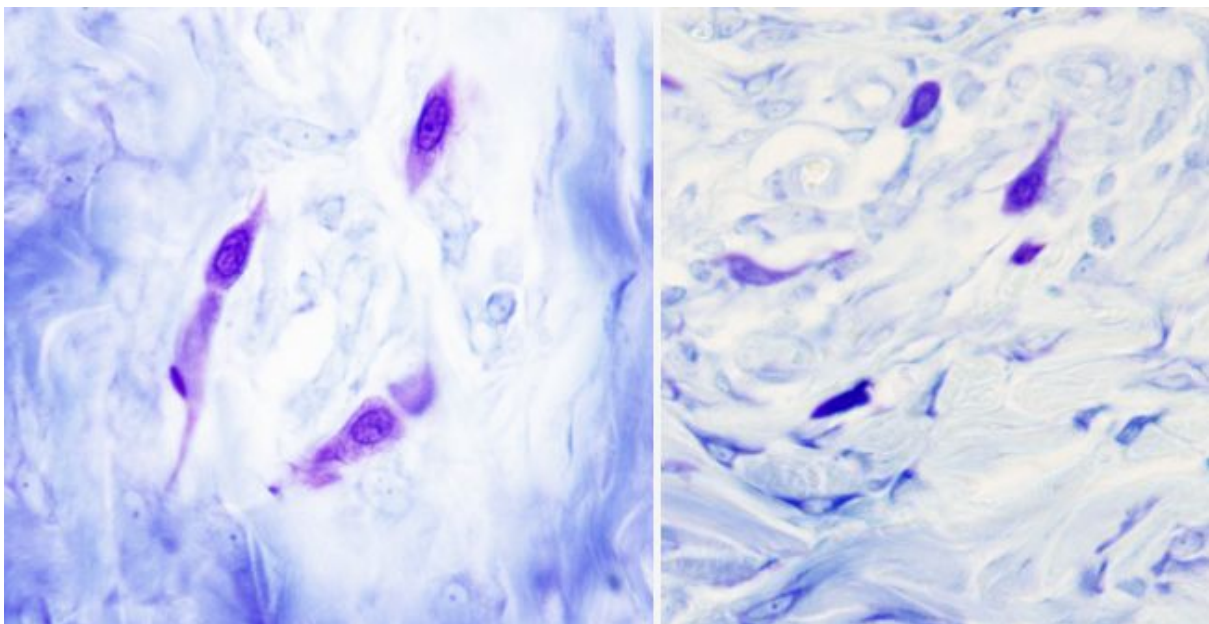


Figura 1: Mastocitos, de color púrpura, en la dermis de la piel de cerdo. La tinción es con azul de toluidina pero los gránulos de los mastocitos presentan

metacromasia y dan al citoplasma el aspecto púrpura. Imagen extraída de Atlas de Citología animal y vegetal.

2.1.3 Patogénesis

La etiología del mastocitoma es en su mayor parte desconocida (Withrow y Vail , 2009). Sin duda, el desarrollo de los mastocitomas se ve afectado por muchos factores, como una cierta predisposición genética, pero la alteración en la expresión del receptor c-KIT en una proporción de los mastocitomas caninos indica que la pérdida de la regulación normal puede ser un factor importante en el desarrollo tumoral. Los precursores de los mastocitos comprometidos se mueven desde la médula hasta la sangre y los tejidos, donde maduran. Además de la piel, el aparato digestivo y los pulmones presentan un elevado número de mastocitos normales, aunque el desarrollo de tumores en estas localizaciones es raro (Ettinger y col., 2004)

KIT es un receptor del factor de crecimiento superficial, normalmente expresado en mastocitos y codificado por el proto-oncogen c-kit. KIT, que se compone de un extracelular de unión a ligando dominio, una región transmembrana y una cola citoplasmática con actividad de tirosina quinasa dependiente de ligando activada. KIT se une y fosforila las proteínas del sustrato intracelular, iniciando una cascada de señalización que culmina en una amplia gama de actividades biológicas, incluida la proliferación, migración, maduración y supervivencia de las células madre hematopoyéticas, mastocitos, melanocitos y linajes de células germinales. (Galli y cols, 1994). Las quinasas son proteínas que regulan las principales vías de señalización para los procesos celulares como son el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación. Promueven la transducción de la señal dentro de la célula, uniéndose al ATP y catalizando la transferencia de los grupos fosfato del ATP a residuos de los aminoácidos diana (serina, treonina o tirosina). Las quinasas pueden localizarse en la superficie celular (receptores tirosina quinasa RTK), en el citoplasma y en el núcleo. Normalmente, la señal se inicia cuando un factor de crecimiento (ligando) se une a una quinasa de la superficie celular, creando una

serie de efectos en cascada descendente que, en último lugar, afectan a la expresión génica (Lemmon y Schlessinger , 2010). En aproximadamente el 30% de los mastocitomas (MCT) caninos se han identificado mutaciones en el receptor de la quinasa KIT que consisten en la duplicación en tándem interna y en mutaciones puntuales, las cuales dan lugar a la activación de la quinasa sin necesidad de que se produzca la unión con el factor de crecimiento, promoviendo de esta manera el crecimiento descontrolado y la supervivencia de las células tumorales (Leaver , 2010).

2. 1. 4 Signos clínicos

Los mastocitomas suponen aproximadamente un 20% de todos los tumores cutáneos y la enfermedad muestra cierta predilección por determinadas razas, como Boxer, Bulldog, Bull Terrier Staffordshire, Boston Terrier, Rhodesian Ridgeback, Pug, Weimaraner, Labrador retriever, Beagle y Golden retriever, lo que indica el componente genético en la etiología de esta enfermedad (Foale y Demetriou, 2011).

Los MCTs pueden ocurrir en áreas de irritación crónica, como en cicatrices de quemaduras. Estos se presentan como masas dermoepidérmicas o subcutáneas en cualquier región anatómica, y pueden asemejarse a cualquier lesión primaria o secundaria de piel, como mácula, pápula, nódulo, etc. Aproximadamente el 10–15% de los MCTs son idénticos (en características palpatorias) a los lipomas (Sartori y cols, 2007). Estos tumores en perros, tienden a aparecer en el tronco (50%), en extremidades aparecen en una cuarta parte de las ocasiones (40%), y son menos comunes en la cabeza y en el cuello (10%). Rara vez aparecen en otros sitios como la conjuntiva, las glándulas salivares, la laringe o la cavidad oral (Couto, 2003; Gross, 2005).



Figura 2: Mastocitoma subcutáneo grado II en perro. (<http://picassovet.es>)



Figura 3: Mastocitoma múltiple situado en región inguinal en perro (www.histopatovet.com)



Figura 4: Nódulo intradérmico en mentón en Boxer, correspondiente a Mastocitoma grado II (argos.portalveterinaria.com).



Figura 5: Tumoración correspondiente a Mastocitoma grado II en labio-encía.

En cuanto a sus características macroscópicas, se observan nódulos únicos o múltiples, no encapsulados. La piel que los cubre puede estar alopecica, eritematosa, edematosa y ulcerada. Son de consistencia firme a blanda, papulosas, nodulares o pedunculados. Pueden o no estar delimitados. Son de color rosa, blanco o amarillo y su tamaño varía de algunos milímetros hasta 5 cm. (Argüero, Becerril, Galindo, Gris; 2008)

Los signos clínicos de comportamiento agresivo incluyen (Blackwood y cols; 2012):

- crecimiento rápido
- infiltración e inflamación local
- pobre demarcación de tejidos adyacentes
- ulceración
- nódulos satélites
- signos paraneoplásicos

Los mastocitos producen sustancias vasoactivas, lo que puede provocar una inflamación difusa alrededor del tumor. Un aspecto clínico que puede ayudar en el diagnóstico es el signo de Darier, que consiste en la aparición de eritema y habones

que se forman al producirse cualquier trauma en el tumor. A nivel sistémico el signo clínico más frecuente es la presencia de úlceras gastrointestinales como consecuencia de la liberación de histamina. La histamina liberada por los mastocitos neoplásicos estimulan los receptores de gastrina H₂, llevando a una hipersecreción de ácido clorhídrico e hipermotilidad gástrica (Blackwood y cols, 2012). A su vez, las alteraciones en la coagulación también descritas en perros con MCT, están probablemente causadas por la liberación de heparina desde los gránulos de los mastocitos. Hemorragias localizadas en el momento de la cirugía, causada por la manipulación del tumor, puede ser una seria complicación, aún si los parámetros prequirúrgicos son normales (Withrow y Vail; 2009). Los diferentes signos clínicos y paraneoplásicos pueden ocurrir como consecuencia de la liberación de sustancias bioactivas (histamina, heparina, enzimas, prostaglandinas, factor hemostático para eosinófilos, etc.) de la degranulación de los mastocitos (Hijová y cols, 2014).

La probabilidad de metástasis (frecuente en ganglios regionales, más rara en bazo e hígado) aumenta según se trate de un MCT diferenciado, moderadamente diferenciado, o indiferenciado (Ogilvie y Moore, 2008).

Otra forma de presentación es la mastocitosis sistémica o visceral. Dicha presentación se precede de una lesión cutánea indiferenciada, encontrándose en ella otros hallazgos como ser linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia. También se han observado pacientes con MTC visceral, con presencia de efusiones pleurales y peritoneales, con abundantes mastocitos neoplásicos (Withrow y Vail, 2009).

2.1.5 Factores Pronósticos

La investigación clínica reciente condujo a la identificación de los factores pronósticos para aquellos perros sometidos a cirugía y terapia radiante (Ogilvie & Moore; 2008). El grado histológico, la edad, la raza, el sexo, la ubicación y la mutación en el proto-oncogén *KIT* son factores predictivos en los MCT caninos (Tham y Vail, 2007). Los demás factores son el índice mitótico, la proliferación celular, el patrón de expresión del c-KIT, tamaño del tumor, recidiva, signos sistémicos y densidad de microvasculatura (Webster, 2004; Scase, 2006; Romansik, 2007; Withrow y Vail, 2009).

2.1.5.a Grado histológico

Es el factor pronóstico más importante para el paciente con MCT cutáneo. Si bien la gradación se determina sobre especímenes citológicos, la histopatología sigue siendo el método más confiable (Ogilvie y Moore; 2008).

Los animales con mastocitoma de grado I tienen una expectativa de vida dos veces mayor que los de grado II y seis veces mayor que los de grado III (Patnaik y cols, 1984).

2.1.5.b Estadío clínico

El estadío clínico es también predictivo del resultado. Históricamente, la estadificación ha incluido citología de nódulos linfáticos regionales, analítica completa, ecografía abdominal (para ver si hay esplenomegalia o hepatomegalia) y si fuese necesario, citología por aspiración de médula ósea. Los resultados de este protocolo tan amplio, permitirán al clínico comunicar sobre el pronóstico así como tipo y extensión del tratamiento definitivo (Whitrow y Vail, 2009)

Estadío	Descripción
0	<p>Tumor escindido de forma incompleta de la dermis. identificado histológicamente, sin involucración de los ganglios linfáticos regionales</p> <p>A: sin síntomas sistémicos</p> <p>B: con síntomas sistémicos</p>
I	<p>Tumor limitado a la dermis, sin involucración de ganglios linfáticos regionales.</p> <p>A: sin síntomas sistémicos</p> <p>B: con síntomas sistémicos</p>
II	<p>Tumor limitado a la dermis, con involucración de ganglios linfáticos regionales.</p> <p>A: sin síntomas sistémicos</p> <p>B: con síntomas sistémico</p>
III	<p>Múltiples tumores dérmicos, o tumor de gran tamaño, infiltrado, con o sin involucración de ganglios linfáticos regionales.</p> <p>A: sin síntomas sistémicos</p> <p>B: con síntomas sistémicos</p>
IV	<p>Cualquier tumor con metástasis distal o recurrencia con metástasis (con involucración de la sangre o médula ósea).</p>

Tabla 3: Sistema de Estadiaje de la Organización Mundial de la Salud de los Mastocitomas

2.1.5.c Edad, raza y sexo.

El MTC ocurre más frecuentemente en animales con promedio de edad de nueve años (Thamm y Vail, 2007). En cuanto a las razas, existe mayor riesgo para Boxer, Ridgeback rodesiano, Pug, Terrier de Boston, Pit bull terrier y Weimaraner con 4 a 8 veces más riesgo que la población general (Ogilvie y Moore, 2008).

Con lo que respecta al sexo de los animales, en un estudio realizado, los machos tuvieron un período de supervivencia más corto que las hembras cuando se trataron con quimioterapia (Withrow S y Vail D, 2009).

2.1.5.d. Localización del tumor

Las localizaciones prepuciales, escrotales, sublinguales, orales y otras en membranas mucosas están asociadas con tumores de mayor grado y un peor pronóstico, así como la enfermedad visceral o de médula ósea (Withrow y Vail, 2009).

2.1.5.e. Valoración de Ki-67 y c-kit

El Ki-67 es un antígeno expresado durante el ciclo celular y parece estar fuertemente asociado con el pronóstico del MCT de una forma que es independiente del grado histológico. La cuantificación inmunohistoquímica de Ki-67 es una herramienta importante en la valoración del MCT y vale la pena solicitarlo en caso de dudas del grado o del comportamiento. El KIT es el factor de células madre que activa la tirosina quinasa, localizada habitualmente en la membrana celular, pero muchos mastocitomas expresan el receptor en el citoplasma, lo que indica una mutación del proto-oncogen c-kit, que codifica KIT. La valoración de KIT citoplasmático aberrante puede ser un marcador útil para predecir el comportamiento del MCT (Foale y Demetriou, 2011).

Una presencia de mutaciones en la región yuxtamembrana del c-kit podría asociarse con un peor pronóstico (Withrow y Vail, 2009)

2.1.5.f. Tasa de proliferación celular

Dentro de esta valoración encontramos el índice mitótico, la frecuencia relativa de regiones organizadoras nucleolares argirofílicas (AgNOR), el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), los cuales son predictivos del resultado postquirúrgicos (Ogilvie y Moore, 2008).

→ índice mitótico: (IM) Menor o igual a 5 mitosis/ 10 HPF:

- Supervivencia de 70 meses solo con cirugía (grado 2)
- Supervivencia 16 meses (grado 3).

IM > 5/10 HPF: – 5 meses de supervivencia (grado 2)

– Supervivencia 2 meses (grado 3) (del Castillo, 2017).

- AgNOR: Las regiones organizadoras argirofílicas se presentan en el núcleo, captan colorantes argénticos y son una medición indirecta de la proliferación celular. El número promedio de AgNOR/célula se correlaciona bien con el grado tumoral en especímenes de histopatología y citología, y parece ser un predictor independiente de la muerte relacionada con el tumor (Ogilvie y Moore, 2008).
- PCNA: La coloración para antígeno nuclear para células proliferativas, también es predictor de metástasis y escasa supervivencia en perros con MCT cutáneo (Ogilvie y Moore, 2008).

2.1.5.g Márgenes quirúrgicos

- Resección completa o márgenes limpios: ausencia de mastocitos a 1 mm del margen.
- Resección estrecha o márgenes estrechos: mastocitos a 1 mm del margen.
- Resección incompleta o márgenes sucios: presencia de mastocitos en el margen (del Castillo, 2017).

La dificultad en la valoración de los márgenes radica en que los factores liberados de los MCT son quimiotácticos para los mastocitos inflamatorios normales, y mientras que las células neoplásicas en tumores de alto grado se pueden diferenciar fácilmente de células normales, las de tumores grado I y II son más difíciles de diferenciar de mastocitos normales (Dobson y cols, 2014). En un estudio realizado, la tasa de recurrencia es de 23% en tumor de grado II escindidos en forma incompleta (Séguin y cols, 2006). En caso donde la resección ha sido completa puede tener lugar a recurrencia (tasas del 5-11% en estas situaciones) (Dobson y cols, 2014).

2.1.5.h Signos sistémicos o paraneoplásicos

Los síndromes paraneoplásicos están asociados al MCT debido a la degranulación de mastocitos y liberación a la circulación de sustancias vasoactivas como heparina, histamina, enzimas proteolíticas y serotonina (Sartori y cols, 2007).

Los signos más frecuentes encontrados son ulceración gastrointestinal, dificultad de cicatrización de heridas, anormalidades de la coagulación, hipotensión, shock, ulceración y edema local (Lavallo y cols, 2004). La histamina afecta los vasos de la submucosa gástrica, resultando en dilatación de pequeñas venas y capilares, aumentando la permeabilidad endotelial, trombosis intravascular y, consecuentemente, necrosis isquémica de mucosa, provocando ulceraciones (Fox, 1998). Además, los caninos con mastocitoma tienen bajo nivel de gastrina (Rocha, 2004). Esta es secretada normalmente por células G del antro gástrico, en respuesta a un aumento del ácido clorhídrico, actuando como retroalimentación negativa (Withrow y Vail D, 2009). Todo esto sumado al daño vascular, contribuye a la ulceración gastrointestinal (Rocha, 2004). Los signos que pueden darse son anorexia, vómitos, melena. Estos síntomas, sumado al eritema generalizado y edema están más comúnmente asociados a formas viscerales de MCT y como tales justifican un pronóstico más reservado (Moriello y Rosenthal, 1990; Pollack y cols, 1991; Mullins y cols, 2004).

El shock hipotensivo por liberación masiva de histamina y otras sustancias vasoactivas es una complicación rara en veterinaria, pero puede suceder con la manipulación o más frecuente, cuando se emplea criocirugía o hipertermia. Algunos autores recomiendan el uso de bloqueantes H1 y H2 (difenhidramina y cimetidina). (Lemarié, 1995).

Las metástasis ocurren por diseminación linfática o hematógena y pueden afectar linfonodos regionales, bazo, hígado, riñones, vísceras y médula ósea, siendo menos común la metástasis pulmonar (Rocha, 2004).

El retardo cicatricial post ablación quirúrgica es un problema rutinario atribuido al incremento de las enzimas proteolíticas y aminas vasoactivas relacionadas con el mastocitoma. La estimulación de los receptores H1 y H2 sobre

los macrófagos redundan en la liberación de un factor supresor de fibroblastos, el cual reduciría la fibroplasia demorando la cicatrización (Lemarié JR, 1995).

2.1.5.i Densidad de microvasculatura

Una densidad de microvasculatura aumentada se asocia a un mayor grado tumoral, un mayor grado de invasividad y un peor pronóstico (Withrow y Vail, 2009).

2.1.5.j Recidiva

La recidiva local tras la escisión quirúrgica puede acarrear un pronóstico más reservado (Withrow y Vail, 2009).

2.1.6 Pruebas complementarias y Diagnóstico

El diagnóstico precoz de MCT es importante, ya que se deben de tomar una serie de precauciones previamente a la cirugía, siendo más importantes la premedicación con anti-H1 y H2 y la planificación de una cirugía extensa con amplios bordes de seguridad (Ettinger y Feldman, 2007).

La citología es la técnica de elección para el diagnóstico de mastocitoma. Por tratarse de un tumor de células redondas (altamente exfoliativo) la mayoría de las técnicas de muestreo recogen células neoplásicas. La técnica de elección es, sin embargo, la punción y aspiración con aguja fina. Las técnicas de punción (sin aspirado) y raspados (de lesiones ulceradas), si bien ofrecen muestras de menor calidad, también pueden permitir el diagnóstico (Manzuc y Denzoin, 2017).

Los MCT suelen exfoliar gran número de células redondeadas aisladas, tienen núcleos redondos los cuales suelen ser pálidos en comparación con el citoplasma. En éste se suelen reconocer una gran cantidad de gránulos, que se tornan rojo-púrpura cuando se tiñen las muestras con Wright-Giemsa y con frecuencia las células están rodeadas de gránulos liberados de otros mastocitos en el proceso de realización de punción y extensión del material (Foale y Demetriou, 2011). En algunas ocasiones, éstas granulaciones no se tiñen con coloraciones rápidas (Tinción 15, Diff Quik) y, por lo tanto, no pueden ser adecuadamente identificadas. En estos casos, deben utilizarse tinción de Giemsa o Toluidina (ambos tiñen de manera muy efectiva los gránulos metacromáticos de los mastocitos) (Manzuc y Denzoin Vulcano; 2017).

2.1.6.a Aspecto citológico de los mastocitomas

Los mastocitomas están clasificados según la cantidad de citoplasma, forma y diferenciación celular, coloración y forma de núcleo, número de nucleolos, número de figuras mitóticas y otras alteraciones, como son edema y necrosis. Dichos factores posibilitan la diferenciación en tres grados: grado I (bien diferenciado), grado II (moderadamente diferenciado) y grado III (poco diferenciado). (Patnaik y cols, 1984; Nelson y Couto, 2010;).

Grado	Descripción
1	MCT confinado a dermis y espacios interfoliculares. Las células son monomórficas con citoplasma amplio, límites definidos y gránulos intracitoplasmáticos de tamaño medio. No hay mitosis y el edema y necrosis son mínimos.
2	MCT que infiltra o sustituye tejido dérmico inferior o subcutáneo. Las células son moderadamente pleomórficas, con células fusiformes y gigantes esparcidas. En gran parte el citoplasma se distingue por gránulos finos y en ocasiones grandes, aunque no siempre es definido por éstos. Las mitosis son raras (0-2 por campo de alto poder). Se presentan áreas de edema y necrosis difusas.
3	MCT sustituye el tejido subcutáneo y profundo. Las células son pleomórficas con muchas binucleadas, gigantes y multinucleadas. El citoplasma es indefinido con gránulos finos o ausentes. Las mitosis son habituales (3-6 por campo de alto poder). Son comunes la hemorragia, edema y necrosis.

Tabla 2: Esquema de graduación de Patnaik para MCT (Ogilvie y Moore; 2008).

Más recientemente, el mastocitoma de alto grado se diagnostica por medio de la histopatología usando el sistema propuesto por Kiupel (2011). En el mismo, se considera de alto grado cuando cumple con al menos uno de los siguientes criterios en la evaluación, con el objetivo 40x. Todos los demás MCT son considerados de bajo grado (Manzuc & Vulcano; 2017).

- al menos 7 figuras mitóticas en 10 campos de 40x.
- al menos 3 células multinucleadas (3 o más núcleos) por campo de 40x.
- al menos 3 núcleos atípicos por campo de 40x.
- cariomegalia (al menos 10% de las células con núcleo de doble tamaño).

Poseen granulaciones citoplasmáticas rojo púrpura que, al romperse los mastocitos, quedan libres en el fondo de la preparación. Tienen un núcleo redondo central con apariencia pálida por la intensa afinidad a la tinción del citoplasma granulado (Cowell y cols, 1999.). En la especie canina, a través de histopatología se clasifican en grados I II Y III, en función del nivel de diferenciación celular, criterios de malignidad y evaluación del estroma; sin embargo, en la especie felina, esta graduación histopatológica no guarda relación con el pronóstico. La citología, en cierta medida, puede indicar el grado de diferenciación celular pero no puede establecer el comportamiento biológico (Martínez, 2000). Los bien diferenciados o de grado I son de carácter benigno, formados por una población homogénea, con abundantes granulaciones que a veces ocultan el núcleo, acompañados por un infiltrado de eosinófilos. Los de grado II o intermedios muestran pleomorfismo celular moderado y menor cantidad de eosinófilos' (Fig 19). Los peor diferenciados y más anaplásicos de grado III tienen escasas granulaciones, nucleolos prominentes, alto pleomorfismo y anisocariosis, binucleación, frecuentes mitosis y variación en el índice mitótico (Cowell, 1999; Fournel-Fleury y cols, 1994). En mastocitomas bien diferenciados, las células presentan un elevado número de granulaciones de gran tamaño, lo que puede dificultar la evaluación del núcleo. Es frecuente la aparición de un infiltrado de eosinófilos debido a la acción quimiotáctica de la histamina (Scott, 2001).

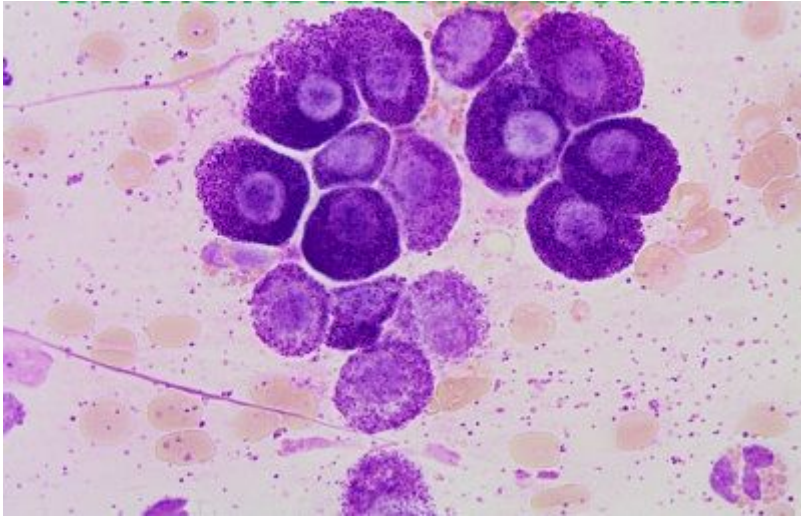


Figura 6: Imagen citológica de Mastocitoma canino (www.oncoveterinaria.ar).

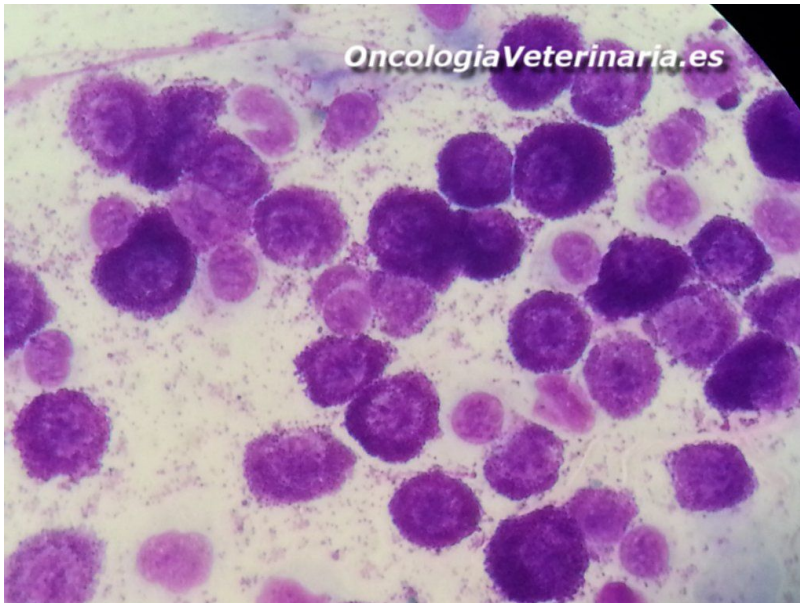


Figura 7: Imagen de Mastocitoma canino de grado I. Tumor de células redondas con intensa granulación metacromática del citoplasma. (www.oncoveterinaria.es).

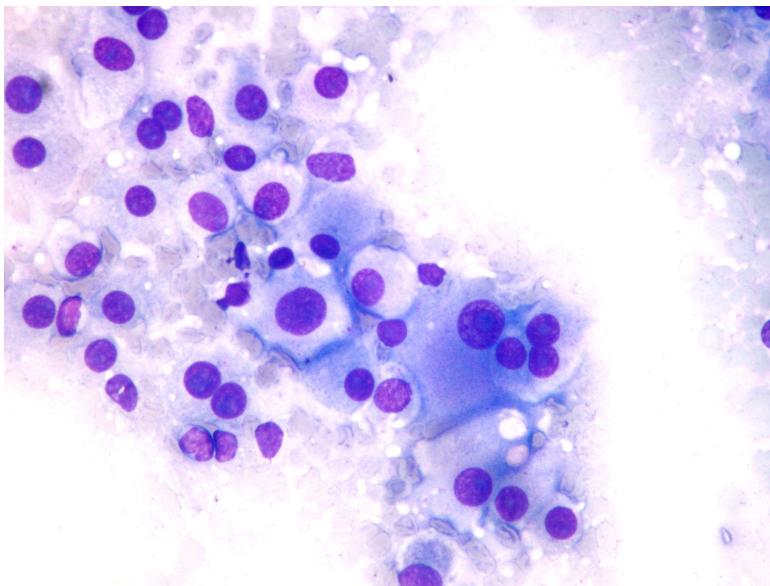


Figura 8: Mastocitoma canino de grado III. Tumor de células redondas, escasa o nula granulación del citoplasma. Cariomegalia, binucleación y figuras nucleares aberrantes. (<http://histovet.com>).

Una vez que el diagnóstico y la gradación del mastocitoma han sido realizados, una apropiada estadificación debe llevarse a cabo. La estadificación define la naturaleza y la extensión del mastocitoma. La histopatología debe ser realizada a partir de muestras obtenidas de una biopsia por incisión o por escisión. La biopsia por incisión consiste en tomar una muestra de la masa tumoral, sin tratar de eliminarla por completo. Esto permite la planificación del procedimiento quirúrgico definitivo una vez que la masa ha sido diagnosticada y clasificada histológicamente. La biopsia por escisión es la extirpación de la masa para la evaluación histopatológica. Si se realizó una aspiración con aguja fina por citología exfoliativa compatible con mastocitoma y el tumor está en un sitio donde una escisión quirúrgica amplia se puede realizar, la biopsia por escisión es apropiada (Blackwood y cols, 2012).

Cuando la citología no da un resultado favorable ni aproximado a un TCM o en la histopatología se observó que el tumor es altamente anaplásico, (el cual puede ser difícil de diagnosticar por una microscopía óptica de rutina) en tales casos se aplican técnicas de inmunohistoquímica para lograr diferenciar tumores anaplásicos de células redondas (London y Thamm, 2013). Los mastocitomas son positivos en su mayoría para triptasa, vimentina y CD117 (KIT: receptor de tirosin quinasa) lo cual es confirmativo para este tumor (Kiupel et al., 2004), otros marcadores reportados para el diagnóstico de mastocitoma incluyen la quimasa (Lin et al., 2006).

Si el tumor se desarrolla en un área no susceptible de escisión quirúrgica, (por ejemplo, extremidad distal) o en el caso de que existan factores pronósticos negativos en la historia o examen físico, se recomiendan pruebas complementarias previas a la cirugía para estadificar la lesión con más precisión. Históricamente, la estadificación ha incluido la valoración citológica de los nódulos linfáticos, una analítica completa y un frotis buffy coat con el fin de documentar mastocitosis sistémica, ecografía abdominal con valoración citológica de bazo o hígado si fuera necesario y citología por aspiración de médula ósea. Cuando se realizan pruebas complementarias, el clínico debe tener en mente que los mastocitos también se encuentran en tejidos normales (Withrow y Vail, 2009). La presencia de anemia por

pérdidas sanguíneas debido a úlceras, la mastocitosis sanguínea o medular y la esplenomegalia y/o hepatomegalia, son evidencias que ayudan a demostrar la diseminación del tumor (Machicote y cols., 2011).

2.1.7 Tratamiento

El control del MCT canino consiste en el uso de cirugía, quimioterapia o terapia radiante, ya sea de forma individual o combinadas (Ogilvie y Moore, 2008). Cada una de estas modalidades juega un papel en el tratamiento de la enfermedad. La localización de la masa, el número de masas, el grado del tumor y la presencia o ausencia de metástasis son factores importantes a la hora de elegir la modalidad de tratamiento. Sin embargo, la impredecible naturaleza del tumor debe ser tomada en cuenta a la hora de tomar decisiones terapéuticas. La decisión de realizar cirugía, radioterapia y/o quimioterapia estará basada en el estadio clínico, en el grado histopatológico de la neoplasia, y en los otros factores de pronóstico (Ríos, 2008).

2.1.7.a Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica se indica cuando el MCT es solitario y no hay evidencia de afección ganglionar o diseminación sistémica. La resección debe ser amplia y profunda hasta un margen mínimo de 2 a 3 cm alrededor de los límites tumorales observados, y un plano fascial por debajo. Con esta modalidad agresiva la recurrencia para los grados I y II es mínima. No obstante, como el grado tumoral es determinado por histopatología, no por citología, todos los mastocitomas cuyo grado es incierto, deberían ser resecados para biopsias con márgenes amplios (Ogilvie y Moore, 2008).

Los mastocitomas de grado III presentan mayores riesgos de sufrir excisión incompleta durante el proceso de remoción quirúrgica comparado con los grados I y II (Baker-Gabb y cols, 2003).

Cuando una cirugía escisional curativa planeada fracasa y los márgenes histológicos se describen como incompletos, se justifica una terapia local adicional. Se recomienda, si es posible, una segunda escisión de la cicatriz quirúrgica con márgenes amplios adicionales o radioterapia adyuvante. No todos los MTC con

márgenes quirúrgicos incompletos reaparecen, solo el 30% de los confirmados histológicamente lo hacen. Aunque las tasas de recidiva varían con cada estudio, varios estudios han demostrado una tasa de recidiva aumentada o de supervivencia total disminuida (o ambas) en perros con MCT incompletamente eliminados (Withrow y Vail, 2009).

2.1.7.b Terapia radiante

La radioterapia tiene una mayor indicación terapéutica como terapia adyuvante después de la extirpación quirúrgica incompleta, pero también puede ser utilizado como una sola terapia para los tumores inoperables (Larue SM y Gordon IK, 2013). Sin embargo, los efectos secundarios de la radioterapia son un factor de preocupación, ya que pueden conducir a la anorexia y la consiguiente debilidad del paciente (Collen y Mayer, 2006).

En un estudio que empleó terapia radiante de rayo externo para tratar 95 MCT en 85 caninos, se observó una sobrevida mediana y tiempo mediano libre de enfermedad, 63 y 17 meses, respectivamente; el 79% estaba libre de la enfermedad a la año y el 77% a los 2 años. En esta serie, el tiempo de supervivencia fue menor en perros con grados más altos, y la recurrencia y sobrevida fueron afectados por la residencia tumoral. Los perros con tumores de grado II tuvieron un tiempo de supervivencia más prolongado que aquellos con MCT de grado III (Turrel y cols, 1988).

La terapia radiante puede amortiguar los signos de enfermedad extensa o sistémica. Cuando el tumor es escasamente diferenciado o se confirmó la enfermedad metastásica, el uso de radiación intermitente en dosis alta puede mejorar la calidad de vida, al detener el sangrado o reducir el tamaño de un tumor voluminoso o irritante. Una serie de fracciones amplias, de 3 aplicaciones de 8 Gy los días 0, 7 y 21 proporcionó alivio sintomático, aunque sin mejorar el tiempo de supervivencia (Ogilvie y Moore, 2008). La radioterapia se trata de evitar generalmente como un única terapia donde exista una enfermedad voluminosa, debido al riesgo de degranulación de mastocitos inducida por radiación y efectos sistémicos serios. La terapia con prednisolona a menudo se administra a pacientes antes, durante y varias semanas después de la radioterapia, para reducir la

severidad de los efectos inducidos por radiación y la degranulación celular. Del mismo modo, H1-bloqueantes como la clorfeniramina y bloqueadores H2 como cimetidina o ranitidina también se administran para minimizar el efectos sistémico de la degranulación de los mastocitos (Blackwood y cols, 2012).

2.1.7.c Quimioterapia

La enfermedad metastásica es más frecuente en perros con MCT de grado III y en pacientes con resecciones incompletas de los tumores cutáneos (Baker-Gabb M y cols, 2003). Cuando los tumores cutáneos hacen metástasis o diseminan en forma sistémica, las terapias localizadas (cirugía o terapia radiante) solo son adecuadas como paliativos del malestar u obstrucción mecánica. Para éstos pacientes, se indica la terapia sistémica (Ogilvie y Moore, 2008).

La quimioterapia neo adjunta, antes de la intervención quirúrgica o la radioterapia, frecuentemente produce una consolidación de la masa tumoral y mejora la probabilidad de lograr una escisión completa, o facilita la irradiación de la masa con una mayor seguridad (Dobson y cols, 2014).

Glucocorticoides como la prednisolona pueden inhibir la proliferación del MTC canino e inducir a la apoptosis de células tumorales, además de contribuir a la disminución del edema peritumoral, la inflamación y la respuesta antitumoral (Takahashi T y cols, 1997). Administrada en dosis de 2mg/kg/día, oral, 2 semanas, luego 1 mg/kg/día, 2 semanas, luego 1 mg/kg/día por medio, pueden observarse respuestas favorables a largo plazo, continuando su administración en tanto no haya progreso tumoral (Ogilvie y Moore, 2008).

Vinblastina: Se encuentra dentro de los alcaloides de la Vinca, son ciclo específico, actúan interfiriendo en la polimerización de la tubulina, alterando así la función de los microtúbulos que forman el huso mitótico provocando la muerte celular. En lo que se refiere a la toxicidad, pueden presentar marcada neutropenia si al realizar el hemograma de control, el recuento de neutrófilos es menor a 3000/ ul, se retrasa la administración de las misma, repitiendo el hemograma completo 3 a 4 días después

(Garret, 2014; Ogilvie y Moore, 2008). También se pueden presentar signos de neurotoxicidad por dosis acumulativas, pérdida de fuerza muscular y puede provocar gran irritación local por extravasación (Rodríguez, 2008). Su dosis es de 0.25 mg/m²- 3.5 mg/m² (Garret, 2014).

Lomustina: Es un compuesto que incorpora un núcleo cloroetilo en el eje de la nitrosourea. Estas moléculas se desintegran rápidamente en soluciones acuosas y tienen la capacidad de alquilar el DNA mediante la formación de hidrófilo de cloroetil diazonio y de carbomilar proteínas mediante la formación de isocianato durante la desintegración molecular (Rodríguez, 2008).

La lomustina es rápida y completamente absorbida desde el tracto gastrointestinal. Luego de la absorción, CCNU sufre una rápida degradación química y un metabolismo enzimático por enzimas microsomales hepáticas. Los efectos antitumorales son producidos por uno de sus metabolitos. Estos son excretados por los riñones, pero también hay excreción biliar y circulación enterohepática. CCNU y sus productos de degradación tienen bajo peso molecular y son altamente liposolubles, dos propiedades que facilitan su entrada en el líquido cerebroespinal. Los metabolitos que tienen una larga vida media en el plasma y tejidos, podrían ser los responsables de los efectos de toxicidad retardada. Además las altas concentraciones de metabolitos tóxicos en la bilis podrían ser los responsables de los efectos hepatotóxicos (Kristal y cols., 2004).

Si se emplea CCNU, el hemograma completo (sobre todo recuento plaquetario) y enzimología hepática, deben ser valorados antes de cada administración, suspendiendo su aplicación si hay trombocitopenia o hiperactividad enzimática hepática (Ogilvie y Moore; 2008). La dosis de lomustina es de 50-70 mg/m² administrada de forma oral cada 3-4 semanas (Ríos, 2008).

Clorambucilo: Es un agente alquilante que su indicación terapéutica es en tumores de células redondas del perro.

Respuesta objetiva del 38% (RC + RP), EE de 42%. El protocolo se mantiene durante 6 meses si hay respuesta completa. El protocolo se mantiene de forma

indefinida si no se alcanzó respuesta completa. Dosis de 5 mg/m²/48 hs vía oral (Dobson y cols, 2014)

Los protocolos de quimioterapia más utilizados para el tratamiento de MCT son:

Vinblastina a dosis de 2 mg/m² i.v. semanalmente durante 4 semanas después cada 15 días durante 4 tratamientos más y *prednisolona* a 2 mg/kg oral cada 24 horas durante 1 semana, después 1 mg/kg cada 24 horas durante 2 semanas, y por último 1 mg/kg cada 48 horas. Con este protocolo, existe un 6-20% de toxicidad, mielosupresión y toxicidad gastrointestinal. Puede ampliarse el uso de la *Vinblastina* hasta 6 meses (Thamm y cols, 2006; Vickery y cols, 2008).

Lomustina a dosis de 70 mg/m² oral cada 21 días durante 4 ciclos. Dicha droga se asocia a mielosupresión, toxicidad gastrointestinal y hepatotoxicidad. La toxicidad de una monodroga más prolongada se desconoce si continúa con *lomustina*. Frecuentemente se utiliza como terapia de rescate de la *vinblastina* y la *prednisolona* (Rassnick y cols, 1999).

Vinblastina/Lomustina y prednisolona (alternando *vinblastina/lomustina* en tratamiento cada 14 días). El protocolo a realizar sería *Vinblastina* a dosis de 2 mg/m² i.v. semana 1, luego cada cuarta semana. *Lomustina* a dosis de 70 mg/m² oral, semana 3, después cada cuarta semana. *Prednisolona* 0,5 mg/kg oral cada 24 horas. Se puede continuar el protocolo hasta 6 meses (Wells y cols, 2008).

Vinblastina/Lomustina (alternando *vinblastina/lomustina*, un tratamiento cada 14 días). *Vinblastina* a dosis de 2 mg/m²i.v. semana 1, después cada cuarta semana. *Lomustina* 60 mg/m² oral semana 3, después cada cuarta semana. Toxicidad en el 54% de los casos, sobre todo mielosupresión (Cooper y cols, 2009).

Vinblastina, Ciclofosfamida, prednisolona. La *vinblastina* con una dosis de 2-2,2 mg/m² i.v., cada 3 semanas. *Ciclofosfamida* 200-250 mg/m² i.v. u oral día 8 de ciclo de 21 días. *Prednisolona* 1 mg/kg oral cada 24 hs en dosis decrecientes y suspender pasadas 24-32 semanas. Protocolo continúa durante 6 meses, observándose un 11-14% de neutropenia (Camps-Palau y cols, 2007).

Clorambucilo y prednisolona. El Clorambucilo con una dosis de 5 mg/m² oral cada 48 hs. Prednisolona 40mg/m² cada 24 hs durante 14 días después 20 mg/m² cada 48hs. No se advierte toxicidad (Taylor y cols, 2009).

Inhibidores de la tirosin quinasa

Las quinasas son proteínas que regulan las principales vías de señalización para los procesos celulares como son el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación. Estas, son responsables de transmitir señales desde el entorno extracelular, comenzando con la activación del receptor de la tirosina quinasa que abarca la membrana celular. Estos traslucen de una en una las señales al interior de la célula para desencadenar la activación de las proteínas a través de sus ejes dentro de la célula. Las señales tienen un propósito y controlan la expresión que promueve el crecimiento, la supervivencia, la angiogénesis y motilidad (Dobson y cols, 2014). Uniéndose al ATP, catalizan la transferencia de los grupos fosfato del ATP a residuos de los aminoácidos diana (serina, treonina o tirosina). Las quinasas pueden localizarse en la superficie celular (receptores tirosina quinasa RTK), en el citoplasma y en el núcleo. Normalmente, la señal se inicia cuando un factor de crecimiento (ligando) se une a una quinasa de la superficie celular, creando una serie de efectos en cascada descendente que, en último lugar, afectan a la expresión génica. La desregulación de las quinasas es un mecanismo fundamental que utilizan las células tumorales para promover el crecimiento descontrolado y la supervivencia, constituyendo por este motivo un objetivo terapéutico muy interesante. En las células tumorales se han identificado múltiples mecanismos de disfunción de las quinasas, incluyendo mutaciones, translocaciones cromosómicas, sobreexpresión de genes y co expresión del factor de crecimiento y del receptor de la quinasa (“bucle autocrino”), lo que se traduce en la constante activación de la quinasa.

Desde que la expresión de c-kit (receptor de la tirosina quinasa) por parte de los mastocitos malignos caninos fueron descritos por primera vez (London et al, 1996), se ha demostrado un patrón repetible de mutaciones en los exones 11 y 12 del c-kit canino en los mastocitos malignos (London et al, 1999). Las mutaciones que comprenden repeticiones de pequeñas secuencias de ADN (duplicaciones en

tándem internas) dentro de la región de codificación negativa regulatoria del dominio de c-kit yuxtamembranoso son las más documentadas, las mutaciones del c-kit yuxtamembranosas confieren actividad funcional con sentido resultando en la fosforilación constitutiva del c-kit en ausencia de la unión con ligando. Este acontecimiento culmina en la replicación de ADN y la división celular. La revelación de la autofosforilación del KIT independientes del ligando en mutantes del c-kit en los mastocitos canino, ha sido la base para el tratamiento farmacológico con inhibidores de tirosin quinasas que específicamente bloquean la fosforilación del KIT (Dobson y cols, 2014).

Toceranib fosfato “Palladia”

El atractivo del c-kit localizador en el mastocitoma canino ha sido corroborado de forma adicional por la demostración de KIT activado *in vivo* en el mastocitoma canino y la capacidad de un nuevo inhibidor de tirosina quinasas, SU11654 (ahora “Palladia”, fosfato de toceranib), para inhibir la fosforilación del KIT *in vivo* en perros con cáncer (Pryer y cols, 2003). Coincidente con este estudio, se llevó a cabo un ensayo de fase I con SU11654 en perros con varios tumores malignos (London et al, 2003), que es una indolinona que pretende inhibir la activación de un grupo de receptores, incluyendo el KIT, receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), y factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR)) por inhibición competitiva del AT uniéndose a cada dominio catalítico de los receptores dentro del citoplasma (Dobson JM y cols, 2014). Este ensayo proporcionó pruebas útiles de que el tratamiento con dichos inhibidores en perros con MTC, sobre todo aquellos con mutación del KIT yuxtamembranoso, puede detener el crecimiento del tumor e inducir una remisión clínicamente significativa (es decir, 9 de 11 perros).

El estudio clínico inicial en fase 1 del toceranib se realizó con 57 perros con distintas neoplasias (Teske y cols, 2012). En este estudio el beneficio biológico fue del 54% (6 respuestas completas (RC), 10 respuestas parciales (RP) y 15 perros con enfermedad estable (EE), obteniéndose mejores respuestas en los perros con

MCT con mutaciones en KIT. Posteriormente, en un estudio clínico aleatorio, controlado con placebo, realizado en perros con MCT de grado II y III inoperable, se demostró una elevada actividad como agente único (es decir, siendo el único tratamiento administrado) con una respuesta objetiva (RO) del 42,8% (21% RC, 41% RP) (Voorhorst y cols, 2014).

Muchas veces, cuando toceranib se combina con los agentes quimioterápicos más habituales, las dosis máximas toleradas (DMT) suelen ser inferiores debido al desarrollo de neutropenia. En un estudio en fase 1 sobre la combinación de vinblastina y toceranib en perros con MCT, se determinó que la DMT de vinblastina era 1,6 mg/m² y la de toceranib 3,25 mg/kg cada 48 h (Fearon y cols, 2011). La toxicidad dosis-limitante (TDL) de esta combinación fue la neutropenia, sugiriendo la sensibilización del compartimento mieloide. A pesar de reducir un 50% la dosis de vinblastina, la RO fue del 71%, lo que sugiere una acción sinérgica o adicional. De manera similar, la TDL de la administración simultánea de lomustina y toceranib fue la neutropenia, la DMT de lomustina cuando se combina con toceranib es de 50 mg/m² cada 3 semanas (Fearon y cols, 2006).

Toceranib también se ha evaluado en combinación con radioterapia en perros con MCT inoperable (Tisdale, 1997).

Los efectos secundarios más frecuentes fueron gastrointestinales (anorexia, vómitos, diarrea) y mielosupresión (Borrego y Del Portillo, 2017). Recientemente, un estudio ha demostrado aumentos significativos en la presión sanguínea en un 37% de los perros tratados con una presión mayor a 160 mmHg, un rango que supone un riesgo de daño en órgano diana y que requiere un tratamiento antihipertensivo (Tjostheim y cols, 2016).

Masitinib “Masivet” “Kinavet CA1”

El mesilato de masitinib, otro inhibidor competitivo del KIT recientemente disponible, ha mostrado ser eficaz en la mediación de los efectos biológicos que enlentecen el crecimiento del mastocitoma canino y mejora el tiempo de supervivencia en perros con tumores de grado II y III (Hahn et al, 2008). Un estudio realizado por dicho autor y colaboradores, donde el masitinib fue utilizado como

terapia de primera línea, obtuvo como resultado una prolongación en el tiempo de progresión del tumor comparado con el placebo (175 frente a 78 días). Además, se observó su beneficio en perros con tumores no resecables que expresan mutaciones KIT, donde éstos viven más del doble que los perros con MCTs con mutaciones tratados con placebo (417 frente a 242 días). El masitinib ha sido aprobado en Europa (por la Agencia Europea del Medicamento, Masivet, AB Science) (Dobson JM y cols, 2014).

La toxicidad de los inhibidores más selectivos como el masitinib suele ser menor que los que bloquean más receptores. Aún así la toxicidad relacionada con dicho fármaco es relativamente frecuente habiéndose descrito tasas que varían entre 64% y 72,6%, donde fueron principalmente gastrointestinales, leves y reversibles. Nuevos estudio describen hepatotoxicidad como uno de los efectos secundarios más frecuentes. Otros descriptos fueron edemas, toxicidad renal y anorexia (Grant y cols, 2016).

Dosis utilizada es de 12,5 mg/kg cada 24 hs y su presentación es de 50 mg y 150 mg.

2.1.7.d Terapia local

La inyección de agua desionizada en el sitio de resección quirúrgica incompleta redujo la recurrencia local del MCT comparando con la cirugía marginal sola (Ogilvie y Moore, 2008). Para los MCT moderadamente diferenciados examinados en un estudio, 7 de 27 tumores recurrieron en forma local luego de la inyección (Grier y cols, 1990). En contraste, otro estudio que evaluó el tiempo hasta la recurrencia demostró que los perros operados y tratados con agua desionizada tenían mayor probabilidad de recurrencia, y que ésta era más rápida en los animales con tratamiento quirúrgico solo (Jaffe y cols, 2000). La inyección de agua destilada no es conveniente porque puede demorar o impedir medidas más convenientes (Ogilvie y Moore, 2008).

2.1.7.e Inmunoterapia

La inmunoterapia se define como una forma de terapia biológica que utiliza sustancias para activar o inhibir el sistema inmunitario (término preferido

académicamente) para ayudar al cuerpo a erradicar el cáncer. Modalidades de tratamiento tanto pasivas y activas se han utilizado para generar respuestas inmunitarias anti-tumoral. La inmunoterapia pasiva implica la administración de agentes biológicos, tales como anticuerpos monoclonales o células inmunitarias adaptativas específicas de antígeno. La inmunoterapia activa busca causar una respuesta anti-tumoral del propio sistema inmunitario del paciente, generalmente por medio de la vacunación. La inmunoterapia activa tiene una memoria inmunitaria. Una respuesta inmunitaria adaptativa anti-tumoral que sea efectiva, requiere del procesamiento y presentación de antígenos asociados a tumores (TAA) por células presentadoras de antígeno a las células T, seguido por la activación y proliferación de las células T. El principal obstáculo en oponerse a esta respuesta es la tolerancia inmunológica; las células del cáncer pueden presentar muy pocos TAA reconocibles a las células T. Además, el microambiente tumoral evoluciona para crear una barrera altamente inmunosupresora que limita la eficacia de una respuesta inmunitaria contra la neoplasia. Por lo tanto, una inmunoterapia exitosa debe de tratar de evitar o disminuir la tolerancia inmune para así poder restablecer la inmunidad anti-tumoral.

Tanto la inmunoterapia pasiva como la activa pueden ser específicas o inespecíficas, por lo que la inmunoterapia incluye varias estrategias para el control del cáncer como lo son la activación inmunitaria no específica utilizando modificadores de respuesta biológica (la administración de bacterias atenuadas como bacillus Calmette-Guerin (BCG), virus oncolíticos, componentes celulares bacterianos y superantígenos), terapia no específica utilizando citoquinas (interleucinas (IL-2, IL-12, IL-15) e interferones), inmunoterapia específica (vacunas tumorales), anticuerpos monoclonales, y la transferencia adoptiva de células T. Actualmente, en medicina veterinaria se está llevando a cabo investigación en todas estas estrategias en distintos tipos de neoplasias. Dentro de las estrategias de inmunoterapia que actualmente han tenido mayor desarrollo son la administración de anticuerpos monoclonales y la vacunación antitumoral (Alvarez Berger, 2017).

En dicha terapia, la recurrencia fue registrada en el 70% de los casos con MTC, luego de la inyección de un inmunomodulador inespecífico (*Corynebacterium parvum*) en el sitio de escisión quirúrgica incompleta (Legrand y cols, 1987). En

2007, un tratamiento experimental con un compuesto inmunomodulador basado en gonadotropina coriónica humana y el bacilo Calmette-Guerín ha producido respuesta del 28% de los perros tratados (Henry y cols, 2007).

2.1.7.f Terapia sistémica

La farmacoterapia auxiliar es importante en el MCT canino. Los animales con mastocitosis o enfermedad de células cebadas voluminosas deben recibir bloqueantes H₂, porque la rápida desgranulación de los mastocitos neoplásicos puede tomar lugar durante la intervención quirúrgica o quimioterápica. El objetivo terapéutico es prevenir la ulceración gastrointestinal, asociada con altos niveles de histamina y tratar las ulceraciones ya presentes. La cimetidina reduce la producción de ácido gástrico mediante inhibición competitiva de la histamina sobre sus receptores H₂, en las células parietales. También encontramos dentro de los bloqueantes H₂, ranitidina y famotidina (Ogilvie y Moore; 2008). Estos, a su vez son utilizados en pacientes en período de riesgo, por ejemplo cuando se tratan con prednisolona a altas dosis, o durante o poco después de la radioterapia (Dobson y cols, 2014). El omeprazol, que inhibe la secreción de ácido gástrico por las células parietales, mediante el bloqueo de la bomba de protones, también puede ser utilizado (Ogilvie y Moore, 2008).

Para ello, se emplean las siguientes dosis: famotidina a razón de 0,5-1 mg/kg cada 12 h, cimetidina a razón de 4-5,5 mg/kg/8 h. Antagonistas H₁ (difenhidramina a razón de 2-4 mg/kg/12 h PO, clorferinamina a razón de 0,22-0,5 mg/kg/8 h), inhibidores de la bomba de potasio (omeprazol a razón de 0,5-1 mg/kg/24 h) y sucralfato (control de las posibles úlceras gastrointestinales, 0,5-1 g cada 12 h) (del Castillo, 2017).

2.1.7.g Electroquimioterapia

La electroquimioterapia (TEC) está clínicamente establecida en Europa para el tratamiento local del cáncer cutáneo (Marty y cols, 2006; Spratt DE y cols, 2014). Combina el tratamiento intralesional y/o administración sistémica de quimioterapia específica de medicamentos (bleomicina o cisplatino) con permeabilización de la

membrana celular por la aplicación de pulsos eléctricos. La electro-permeabilización o electroporación de las células en los tumores induce una reorganización mediada eléctricamente de la membrana plasmática, que permite la quimioterapia para ser absorbido a través de difusión pasiva. En un estudio de 28 perros con escisión incompleta con MCT, tratados con TEC que utilizan bleomicina, una alta tasa de respuesta con control local del tumor fue observado (alrededor del 85%) (Spugnini y cols, 2006). En un segundo estudio, perros con MCT incompletamente extirpados tratados con TEC que utiliza cisplatino, se obtuvo una buena respuesta local y una tasa del 62%) (Spugnini y cols, 2011). Los efectos secundarios clínicos del tratamiento con TEC en MCT son mínimos. Durante la aplicación de pulsos eléctricos, se observaron contracciones musculares solo durante la aplicación. Localmente, la resolución del tumor se nota durante la primera semana, con el desarrollo de una costra superficial en las siguientes 2-4 semanas y finalmente desapego de esta capa en las próximas 5-8 semanas. Un posible efecto secundario informado al tratar MCT con ECT podría ser la desgranulación de células tumorales. Utilizando cisplatino un estudio no reportó ningún efectos secundarios local o sistémico de este tipo (Spugnini y cols, 2011). Otro estudio reporta este efecto secundario en el 32% de los casos tratados (Kodre V y cols, 2009). Cuando se usa bleomicina, un estudio informó un efecto secundario del 7% (Spugnini y cols, 2006). Un beneficio adicional de la electroporación se relaciona a su estimulación tanto de una adaptativa como innata infiltración de células inmunitarias en los tejidos tratados en los días siguientes del procedimiento (O'Brien y cols, 2014).

Estadío	Grado	Tratamiento recomendado	Seguimiento
I	1 y 2	Extirpación quirúrgica	Completa: observación Incompleta: segunda cirugía o radioterapia

II	3	Extirpación quirúrgica y quimioterapia	Continuar quimioterapia
III	1,2y3	Extirpación quirúrgica o radioterapia	Quimioterapia
III Y IV	1,2y3	Quimioterapia	Continuar quimioterapia

Tabla 4: Protocolo terapéutico en perros con mastocitoma

2.1.8 Pronóstico

La graduación histológica sigue siendo utilizada como el principal factor pronóstico para los animales con mastocitoma. Este es uno de los factores más importantes, ya que es allí donde se establecen las características celulares del TCM (Preziosi et al., 2007). El sistema de clasificación histológica más utilizado es el de Patniak, donde cataloga en tres categorías el TCM, bien diferenciado o de bajo grado (I), de grado intermedio (II) y anaplásico o indiferenciado (III), (London y Seguin, 2003). Diferentes marcadores de proliferación y actividad celular han sido probados con resultados prometedores, sin embargo, en su mayoría, demandan técnicas específicas de coloración e inmuno-histoquímica que aún hoy son de alto costo y a menudo no están fácilmente disponibles (Natividade y cols, 2014). Se ha demostrado que la tinción AgNOR se correlaciona con el pronóstico, es decir, a mayor recuento de AgNOR peor pronóstico (Smith et al., 2015). El índice mitótico es un método indirecto de medición de la actividad proliferativa celular, que puede ser contabilizada en una lámina común de evaluación histológica, y varios estudios lo determinan como importante marcador pronóstico del mastocitoma canino (Natividade y cols, 2014).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos Generales:

Revisión bibliográfica sobre el mastocitoma canino.

3.2 Objetivos específicos:

- Actualización sobre los tumores de piel en perros, especialmente sobre el mastocitoma canino.
- Entrenamiento en búsqueda de material bibliográfico y académico.
- Ampliar sobre las alternativas en el tratamiento del mastocitoma canino.

4. BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez Berger F (2017). Terapias dirigidas contra en cáncer: inmunoterapia en Oncología Veterinaria, disponible en Oncología Veterinaria, Oncologíavet.blogspot.com.uy. Fecha de consulta 01/05/2018.
- Baker-Gabb M; Hunt GB; France MP (2003). Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behaviour and response to surgery. Aust Vet J. 81(12):732-738.
- Blackwood, L., Murphy, S., Buracco, P., De Vos, J.P., De Fornel-Thibaud, P., Hirschberger, J., Kessler, M., Pastor, J., Ponce, F., Savary-Bataille, K., Argyle, D.J.(2012). European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. Vet Comp Onc; 10 (3): 1-29.
- Camps-Palau MA, Leibman NF, Elmsile R (2007). Treatment of canine mast cell tumour with vinblastine, cyclophosphamide and prednisone: 35 cases (1997-2004=). Vet Comp Onc; 5: 156-167.

- Collen EB; Mayer MN (2006). Acute de los efectos del tratamiento del tratamiento: skin reacciones. Vet J; 47: 931-935.
- Cooper M, Tsai X, Bennett P (2009). Combination CCNU and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumours; 57 cases, Veterinary and Comparative Oncology; 7: 196-206.
- Couto CG, (2007).The North American Veterinary Conference Diagnóstico y tratamiento de mastocitomas en perros. Diplomate ACVIM College of Veterinary Medicine The Ohio State University, Columbus, OH, 344.
- Cowell RL, Tyler RD, Menikoth (1999). Cutaneous and subcutaneous lesion, En: Cowell, RL, Tyler RO, Menikoth JH, Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat. San Louis, Mosby, p. 20-51.
- De Buen de Agüero N, Guzmán Becerril M, Ordoñez Galindo CA, Chaves Gris G (2014).Atlas de dermatología diagnóstica en perros y gatos. Buenos Aires, Inter-Médica, 120p.
- Del Castillo Magán N (2017). Mastocitoma canino, Jornadas de Sociedad Latinoamericana de Oncología Veterinaria número 17.
- Díaz, M (1991). Procesos neoplásicos en caninos, análisis estadístico. Tesis Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 26p.
- Dobson JM, Duncan B, Lascelles X (2014). Manual de oncología en pequeños animales, Buenos Aires, Ediciones S, 540p.
- Ettinger SJ , Feldman EC (2007). Tratado de Medicina interna veterinaria. 6a ed. Editorial Elsevier. p 773-779
- Fearon K, Strasser F, Anker SD (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol; 2:489-495.
- Ferreira de la Cuesta G , Pedraza F (2003). Caracterización y análisis de las neoplasias registradas en el laboratorio de patología animal de la Universidad de Antioquía durante 30 años (1968 -1998). En: Ferreira de la Cuesta. Patología Veterinaria. Medellín, Universidad de Antioquía, 573p.

- Foale Rob y Jackie Demetriou (2011). Oncología Veterinaria. Soluciones saunders en la práctica veterinaria, Ed Fred Nind p 153-158.
- Fournel-Fleury C, Magnol JP, Guelfi JF (1994). Skin and superficial soft tissue tumors, Conférence Nationale des Vétérinaires Spécialisés en Petits Animaux. Paris, pp 159-174.
- Fox LE (1998) Mast cell tumors, En: Morrison WB Cancer in dogs and cats medical and surgical management, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; pp 479-488.
- Galli SJ, Zsebo KM, Geissler (1994) The kit-ligand, stem-cell factor, en: Advances in Immunology; 55: 1–96.
- Garret, L. (2014). Canine mast cell tumors: diagnosis, treatment, and prognosis. Veterinary Medicine: Research and Reports. 5: 49-58.
- Grant J, North S, Lanore D (2016). Clinical Response of Masitinib Mesylate in the treatment of canine macroscopic mast cell tumours. J Small Anim Pract; 57: 283-90.
- Granados García M y Herrera Gómez A (2010). Manual de Oncología, procedimiento técnico quirúrgico. Cuarta Edición. McGraw Hill. 4ta ed. 1394.
- Grier RL, DiGuardo G, Miers R, Merkley DF (1990); Mast cell tumour destruction by deionized water. Am J Vet Res; 51: 1116-1120,
- Gross TL , Ihrke P, Walter E, Affolter V (2005). Skin diseases of the dog and cat. Clinical and histopathological diagnosis; 2da ed. Oxford, Wiley-Blackwell, 944p.
- Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter V (2005). Neoplasms and other Tumours, En: Gross TL. Skin diseases of the dog and cat, Oxford, Blackwell Science Ltd, pp 561-888.
- Hahn, K., Ogilvie, G., Rusk, T., Devauchelle, P., Leblanc, A., Legendre, A., Powers, B., Leventhal, P., Kinet, J., Palmerini, F., Dubreuil, P., Moussy, A., Hermine, O. (2008). Masitinib is Safe and Effective for the Treatment of

Canine Mast Cell Tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 22: 1301-1309

- Henry CJ, Downing S, Rosenthal RC et al. (2007) Evaluation of a novel immunomodulator composed of human chorionic gonadotropin and bacillus Calmette-Guérin for treatment of canine mast cell tumours in clinically affected dogs. *American Journal of Veterinary Research*; 68: 1246-1251.
- Hijová E, Szabadosova V, Štöfi lová J, Salaj R, Bomba A (2014). Inulin diet intervention on chemopreventive and inflammatory markers in tumorigenesis of colorectal cancer. 64 (4): 519-525.
- Jaffe MH, Hosgood G, Kerwin SC (2000). Deionised water as an adjunct to surgery for the treatment of canine cutaneous mast cell tumours. *J Small Anim Pract*; 41: 7-11.
- Kiupel, M, Webster J, Kaneene J, Miller R , Juzbasiyan-Gurkan V. (2004). The Use of KIT and Tryptase Expression Patterns as Prognostic Tools for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Vet Pathol*, 41 (4). 371-377.
- Kodre V, Cemazar M, Pecar J, Sersa G, Cor A and Tozon N (2009) Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cell tumours. *In Vivo*; 23: 55–62.
- Kristal, O., Rassnick, K., Gliatto, J., Northrup, N., Chretin, J., Morrison- Collister, K., Cotter, S., Moore, A. (2004). Hepatotoxicity Associated with CCNU (Lomustine) Chemotherapy in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 18: 75-80.
- Larue, SM, Gordon IK (2013). Radiation therapy, En: Withrow, SJ, Macewen EG, *Pequeña enfermedad de los animales de la oncología*, 5ta ed. Filadelfia, Saunders; 12: pp 180-197.
- Lavallo GE, Araujo RB, Carneiro RA (2004). Tratamento clínico e cirúrgico de mastocitoma em cães. *A Hora Veterinária (Porto Alegre)* 23 (138): 21-28.
- Leaver D (2010) Treatment delivery equipment. En: Leaver D, *Principles and Practice of Radiation Therapy*, St. Louis, Mosby Elsevier; p. 133-179.

- Legrand JJ, Carlier B, Parodi AI (1987) Tumores de piel y estructuras anexas, En: Ogilvie GK , Moore AS, Buenos Aires, pp 783-812.
- Lemarié JR, Lemarié LS, Hedlund SC (1995). Mast cell tumors: clinical management. The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinary; 17 (9):1085-1101.
- Lemmon MA, Schlessinger J (2010). Cell signaling by receptor tyrosine kinases; Kinases Cell 141(7): 1117-1134.
- Lin T , Rush L , London, C. (2006). Generation and characterization of bone marrow-derived cultured canine mast cells. Veterinary Immunology and Immunopathology, 113 (1-2): 37-52.
- London C, Seguin B (2003). Mast cell tumors in the dog. Vet Clin North Am Small Anim Pract; 33 (3): 473- 489.
- London CA, Thamm DH (2013). Mast Cells Tumors, En: S. Withrow, D Vail R Page, Withrow, MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, St. Louis, Elsevier, pp 335-355.
- Machicote G, Cobián A., Díaz-Santiago, F. (2011). Tratamiento del mastocitoma canino con un inhibidor de la tirosin quinasa. A propósito de un caso clínico. Clínica Veterinaria Pequeños Animales; 31(1): 19-27.
- Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal (2018). Atlas de Histología Vegetal y Animal. Disponible en <https://mmegias.webs.uvigo.es>. Fecha de consulta 01/06/2018.
- Mazuc P, Denzoin L (2017). Atlas de citologías de neoplasias cutáneas, Buenos Aires, Inter-Médica, 44p.
- Martínez de Merlo E, Pérez D, Arconada L, Arenas C. (2015). Manual Práctico de Oncología en Pequeños Animales. Madrid, Axón Comunicación, 401p.
- Marty M, Sersa G, Garbay JR, Gehl J, Collins CG, Snoj M, et al (2006). Electrochemotherapy – an easy, highly effective and safe treatment of

cutaneous and subcutaneous metastases: results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *European Journal of Cancer Supplements*; 4: 3-13.

- Moriello KA, Rosenthal RC (1990). Clinical approach to tumours of the skin and the subcutaneous tissues, *Vet Clin N Am Small Anim Pract*; 20: 1163-1190.
- Mullins MN, Dernell WS, Withrow SJ (2006). The syndrome of multiple cutaneous canine mast cell tumours: 54 cases (1998-2004) *J Am Vet Med Assoc*; 228: pp 91-95.
- Natividade FS, Castro MB, Silva A, de Oliveira LB, McManus CM, Galera PD (2014). Análise de sobrevivência e fatores prognósticos de cães com mastocitoma cutâneo. *Pesq. Vet. Bras*; 34(9):874-884.
- Nelson WR, Couto CG (2010). Neoplasias específicas en perros y gatos. En: Nelson WR. *Medicina interna de pequeños animales*, Barcelona, Elsevier, p. 1195-1208.
- O'Brien MA, Power DG, Clover AJ, Bird B, Soden DM, Forde PF (2014). Local tumour ablative therapies: opportunities for maximising immune engagement and activation. *Biochimica et Biophysica*; 1846: 510–523.
- Ogilvie GK, Moore AS (2008). *Manejo del Paciente Canino Oncológico*, Buenos Aires, Inter-Médica, 904p.
- Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG (1984). Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol* 21: 469-474
- Pollack MJ, Flander JA, Johnson RC (1991). Disseminated malignant mastocytoma in a dog. *J Amer Anim Hosp Assoc*; 27: 435-440.
- Preziosi R, Sarli G, Paltrinieri M (2007). Multivariate Survival Analysis of Histological Parameters and Clinical Presentation in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Veterinary Research Communications*, 31: 287–296.

- Pryer NK, Lee LB, Zadovascaya R (2003). Terapias del futuro, En: Dobson JM. Manual de oncología en pequeños animales, Buenos Aires, Ediciones S, 540p.
- Rassnick KM, Moore SD, Williams LE (1999). Treatment of canine mast cell tumour with CCNU (lomustine). Journal of veterinary Internal Medicine; 13: 601-605.
- Ríos, A. (2008) Mastocitoma canino y felino. Clínica Veterinaria de Pequeños Animales; 28(2): 135-142.
- Rocha TM (2004). Mastocitoma em cães. Clínica Veterinária (São Paulo). 52:42-54.
- Romansik EM, Reilly CM, Kass PH, Moore PF, London PF (2007). Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. Vet. Pathol; 44:335-341
- Rodríguez Aurrecochea JC (2008). Quimioterapia Antineoplásica en Animales Domésticos. REDVET. 9(2). Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n020208/020802.ppt> Fecha de consulta 09/11/2016.
- Rothwell T, Howlett C, Middleton D, Griffiths D, Duff B (1987). Skin neoplasms of dogs in Sydney. Australian Veterinary Journal; 64: 161-164.
- Runnells R, Monlua W, Monlux AW (1984). Principios de patología veterinaria. Anatomía patológica, México, Continental SA. pp 289-392.
- Sartori A, Gomes C, Ferreira KCR, Oliveira RT, Oliveira LO (2007). Mastocitoma indiferenciado asociado a síndromes paraneoplásicas e metástases pulmonares. MEDVEP - Rev Cientif Vet Pequenos Anim Esti; 4(15):144-148.
- Scase TJ, Edwards D, Miller J, Henley W, Smith K, Blunden A, Murphy S (2006). Canine mast cell tumors, correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis. J. Vet. Intern. Med; 20:151-158.

- Scott DW, Miller WH, Griffin CE (2001). Neoplastic and Non-Neoplastic Tumours. En: Mullers & Kirk's Small Animal Dermatology, Philadelphia, WB Saunders, pp 1236-1415.
- Séguin B, Bensaçon MF, McCallan JL, Dewe LL, Tenwolde MC, Wong EK, Kent MS (2006). Recurrence rate, clinical outcome, and cellular proliferation indices as prognostic indicators after incomplete surgical excision of cutaneous grade II mast cell tumours: 28 dogs (1994-2002). *Journals of Veterinary Internal Medicine*; 20: 933-940.
- Smith J, Kiupel M, Farrelly J, Cohen R, Olmsted G, Kirpensteijn J, Brocks B, Post, G (2015). Recurrence rates and clinical outcome for dogs with grade II mast cell tumours with a low AgNOR count and Ki67 index treated with surgery alone. *Veterinary and Comparative Oncology*; 15: 36-45.
- Spratt DE, Gordon Spratt EA, WS, DeRosa A, Lee NY, Lacouture ME, Lacouture ME, Barker CA (2014). Efficacy of skin-directed therapy for cutaneous metastases from advanced cancer: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*; 32: 3144–3155.
- Spugnini EP, Vincenzi B, Baldi F, Citro G, Baldi A (2006). Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely resected canine mast cell tumors. *Anticancer Research*; 26: 4585–4589
- Spugnini EP, Vincenzi B, Citro G, Dotsinsky I, Mudrov T, Baldi A (2011). Evaluation of Cisplatin as an electrochemotherapy agent for the treatment of incompletely excised mast cell tumors in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 25: 407–411.
- Stunzi H, Weiss E (1984). Anatomía patológica general veterinaria, Barcelona, Renacimiento SA. pp 346-408.
- Takahashi T, Kadosawa T, Nagase M, Mochizu M, Matsunaga S, Nishimura R, Sasaki N (1997). Inhibitory effects of glucocorticoids on proliferation of canine mast cell tumor. *J Vet Med Sci*. 59: 995-1001.
- Taylor F, Gear R, Hoather T, Dobson J (2009) Tumores de la piel y tejidos subcutáneos, En: Dobson JM, Barcelona, Ediciones S. pp 189-229.

- Teske E, van Lankveld AJ, Rutteman GR (2012). Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: experience with a cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone protocol in cats with malignant lymphoma. *Vet Comp Oncol*;12:37-46.
- Thamm DH, Maudin EA, Vail DM (2006) Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high.risk canine mast cell tumour: 61 Cases. *Journal of veterinary Medical Science*; 68: 581-587
- Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1763-1773.
- Tjostheim SS, Stepien RL, Markovic LE, Stein TJ (2016). Effects of Toceranib Phosphate on Systolic Blood Pressure and Proteinuria in dogs. *J Vet Intern Med*; 30: 951-957.
- Turrel JM, Kitchell BE, Miller LM, Theon A (1988). Prognostic factor for radiation treatment of mast cell tumor in 85 dogs. *JAVMA*; 193:936-940.
- Vickery KR, Wilson H, Vail DM, Thamm DH (2008). Tumores de la piel y tejidos subcutáneos, En: Dobson JM, Barcelona, Ediciones S. pp 189-229.
- Voorhorst MJ, van Maarseveen EM, van Lankveld AJ, Lankveld AJ, Teske E (2014). Bioavailability of cyclophosphamide and vincristine after intraperitoneal administration in cats. *Anticancer Drugs*;25:1211-1214.
- Webster JD, Kiupel M, Kaneene JB, Miller R, Yuzbasiyan-Gurkan V (2004). The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumors. *Vet. Pathol*; 41:371-377.
- Wells MN, Bley CR, Howard J, Rufenacths S (2008). Canine mast cell tumour a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment, *Veterinary Dermatology*; 19: 321-339.
- Whitrow SJ, Vail DM (2009). *Oncología clínica de pequeños animales*, 4ta ed, España, Elsevier, 815p.

