

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**TRATAMIENTO DEL MASTOCITOMA CANINO**

**“por”**

**María Lucrecia OLIVERA LATAPÍE**

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

Orientación: Higiene, Inspección – Control  
y Tecnología de los Alimentos

MODALIDAD: Revisión bibliográfica

**MONTEVIDEO  
URUGUAY  
2021**

## PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa



Dra. Natalie Ruiz

Segundo miembro (Tutor):



Dra. Alicia Decuadro

Tercer miembro:



Dra. Belén Varela

Cuarto miembro (Co-tutor)



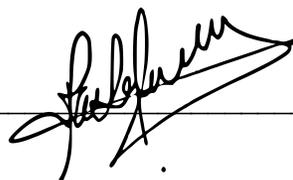
Dra. Cecilia Menéndez

Fecha:

13 de Diciembre de 2021

Autor:

María Lucrecia OLIVERA LATAPÍE



## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Alicia Decuadro y la Dra. Cecilia Menéndez por la disposición que tuvieron como tutoras y calidez en todo momento.

A mis padres, incondicionales, Isabel y Ruben, sin los cuales hoy no estaría aquí. A mis hermanas Lorena, Julieta y Sofía, que nunca dejaron de apoyarme.

A mi esposo César, compañero fiel en este camino, a mis hijos Camila, Josefina, Elías y Renata por ser siempre la fuerza para todo.

A mis suegros, Enrique y Marta, y cuñados, mi segunda familia, por el apoyo permanente.

Al Dr Francisco Vercellino, por haberme dado todas las oportunidades y apoyarme siempre para seguir creciendo.

A mis compañeros de trabajo, que siempre estuvieron animándome.

A todos aquellos que de una u otra forma me acompañaron en este camino, especialmente a la Dra. Sandra Pastorino, amiga que siempre ha estado brindándome su cariño.

## TABLA DE CONTENIDO

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN.....	1
AGRADECIMIENTOS.....	2
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.....	4
ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN.....	6
SUMMARY.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
1. OBJETIVOS.....	10
2. Objetivos generales.....	10
2.1. Objetivos específicos.....	10
2.2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	11
3. Mastocitoma canino y su tratamiento.....	11
3.1. Generalidades.....	11
3.1.1. Características de los mastocitos.....	12
3.1.2. Descripción citológica.....	12
3.1.3. Origen de los mastocitos.....	12
3.1.4. Crecimiento tumoral de los mastocitomas.....	14
3.1.5. Presentación clínica.....	17
3.1.6. Mastocitoma subcutáneo.....	18
3.1.7. Síndrome paraneoplásico.....	19
3.1.8. Mastocitosis sistémica.....	21
3.1.9. Criterios clínicos para la clasificación de los mastocitomas.....	21
3.1.10. Factores pronósticos clínicos.....	22
3.1.11. Diagnóstico.....	27
3.1.12. Tratamiento.....	30
3.1.13. Mastocitoma intestinal.....	50
3.2. CONCLUSIÓN.....	51
4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52

## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
<b>Tabla 1.</b> Mediadores primarios y secundarios secretados por los mastocitos y su acción	15
<b>Tabla 2.</b> Esquema de graduación de Patnaik para mastocitomas	22
<b>Tabla 3.</b> Estadificación clínica para mastocitomas (WHO)	25
<b>Tabla 4.</b> Estadificación citológica de linfonodos	26
<b>Tabla 5.</b> Grado histológico de MCT según sistema propuesto por Kiupel	29
<b>Tabla 6.</b> Protocolos más comúnmente usados en el tratamiento de mastocitomas	35
<b>Figura 1.</b> Mastocitos	13
<b>Figura 2.</b> Signo de Darier en un Golden Retriever	14
<b>Figura 3.</b> Estructura del receptor c-kit de mastocitos (CD117)	16
<b>Figura 4.</b> Formas de presentación clínica del mastocitoma cutáneo canino	18
<b>Figura 5.</b> Patogenia de la ulceración gastroduodenal asociado al mastocitoma	20
<b>Figura 6.</b> Paciente canino con lesiones en todo el tracto gastrointestinal	20
<b>Figura 7.</b> Mastocitoma en miembro anterior de Shar-pei	24
<b>Figura 8.</b> MCT de bajo grado por citología	27
<b>Figura 9.</b> MCT de alto grado por citología	28
<b>Figura 10.</b> MCT de alto grado por histopatología	29
<b>Figura 11.</b> MCT de alto grado por histopatología	29
<b>Figura 12.</b> Mecanismo esquemático para la inhibición del receptor de tirosina quinasa	37
<b>Figura 13.</b> Caso de un paciente canino macho Schnautzer de 8 años con un Mastocitoma semi-maduro grado 2	45
<b>Figura 14.</b> Evolución del aspecto macroscópico del MCT como respuesta al tratamiento con Stelfonta	47
<b>Figura 15.</b> Algoritmo de tratamiento de una masa cutánea sin signos de metástasis	48
<b>Figura 16.</b> Algoritmo de tratamiento para una masa cutánea si no hay ningún grado disponible y PAF sugiere afectación del ganglio linfático	49

Abreviaturas	Significado
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AgNOR	Regiones organizadoras nucleolares argirófilas
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ALT	Alanina aminotransferasa
ARN	Ácido ribonucleico
CAR	Receptor antígeno quimérico
CCNU	Ciclohexil nitrosurea
COX	Ciclooxigenasa
CR	Regresión completa
DMT	Dosis máxima tolerada
EA	Efectos adversos
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EQT	Electroquimioterapia
FAK	Kinasa de adhesión focal
FCM	Factor de células madre
FECF	Factor estimulante de crecimiento plaquetario
GCC	Glucocorticoide
Gy	Gray
HPF	Campos de alta potencia
IgE	Inmunoglobulina E
IL	Interleucina
ITK	Inhibidor de tirosin kinasa
IV	Intravenoso
MC	Mastocito
MCT	Mastocitoma
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAF	Punción con aguja fina
PCNA	Antígeno nuclear de células en proliferación
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PDGFR	Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas
QM	Quimioterapia metronómica
RTK	Receptor de tirosin kinasa
TOC	Toceranib
TNF $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
TT	Toglatol de tigilanol
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VEGFR	Receptor de factor de crecimiento endotelial vascular
VBL	Vinblastina
VO	Vía oral

## RESUMEN

Los mastocitomas cutáneos son las neoplasias más frecuentes en caninos, ocurriendo usualmente en adultos sin predilección de género, pero si sujeto a predisposiciones raciales.

Estos surgen como proliferaciones neoplásicas de mastocitos, los cuáles se encuentran presentes en diferentes tejidos. Estas células contienen gránulos citoplasmáticos con un gran número de constituyentes bioactivos en su interior.

De acuerdo al grado histológico, los mastocitomas caninos se clasificaron en dos niveles según el sistema de Kiupel y en tres según el sistema Patnaik. Se ha descubierto que las mutaciones de c-kit están asociadas a su desarrollo. Su presentación clínica es muy variable, y debe considerarse un diferencial ante la presencia de cualquier masa cutánea. Existe además un subconjunto de mastocitomas que se hayan restringidos al tejido subcutáneo. Las complicaciones relacionadas con la liberación de sustancias vasoactivas se conoce como síndrome paraneoplásico, efectos que pueden combatirse mediante la utilización de bloqueantes H1 y H2. La correcta clasificación de los mastocitomas permite realizar una estadificación adecuada y predecir el comportamiento tumoral para decidir el tratamiento. Existen varios factores que deben ser tomados en consideración al momento de establecer un pronóstico. Para obtener un diagnóstico adecuado, si bien la citología es una herramienta que puede condicionar el tipo y extensión de la cirugía, aún así deben ser confirmados mediante histopatología. El tratamiento a instaurar dependerá de las características clínicas, estadio clínico y grado tumoral.

Este se realiza mediante la escisión quirúrgica seguida de radioterapia local si la extirpación completa del tumor no ha sido posible. La quimioterapia se ha usado cuando se ha identificado la enfermedad metastásica, o hay indicadores de pronóstico negativos. El manejo del mastocitoma bien diferenciado grado I y grado intermedio para la mayoría de los sitios anatómicos consiste en la resección quirúrgica completa. La escisión completa del mastocitoma siempre debe ser el objetivo de la cirugía, aunque esto no siempre es factible. En el presente trabajo buscamos ampliar la información sobre las distintas opciones terapéuticas que existen para el mastocitoma canino, nombrando así el tratamiento quirúrgico, la terapia radiante, diferentes protocolos quimioterápicos, incluyendo la utilización de los inhibidores de la tirosin kinasa, Tolerb y Masitinib, radioterapia, inmunoterapia, corticoides intralesionales, agua desionizada intraregional, criocirugía y electroquimioterapia.

## **SUMMARY**

Cutaneous mast cell tumors are the most frequent neoplasms in canines, usually occurring in adults without gender predilection, but subject to racial predispositions. These arise as neoplastic proliferations of mast cells, which are present in different tissues. These cells contain cytoplasmic granules with a large number of bioactive constituents within them.

According to the histological grade, canine mastocytomas were classified into two levels according to the Kiupel system and three according to the Patnaik system. Mutations of c-kit have been found to be associated with its development. Its clinical presentation is highly variable, and should be considered a differential in the presence of any skin mass. There is also a subset of mast cell tumors that have been restricted to the subcutaneous tissue. Complications related to the release of vasoactive substances are known as paraneoplastic syndrome, effects that can be combated by using H1 and H2 blockers. The correct classification of mast cell tumors allows adequate staging and prediction of tumor behavior to decide on treatment. There are several factors that must be taken into consideration when establishing a forecast. To obtain a proper diagnosis, although cytology is a tool that can determine the type and extent of surgery, it must still be confirmed by histopathology. The treatment to be instituted will depend on the clinical characteristics, clinical stage and tumor grade. This is done by surgical excision followed by local radiation therapy if complete removal of the tumor has not been possible. Chemotherapy has been used when metastatic disease has been identified, or there are negative prognostic indicators. Management of well-differentiated grade I and intermediate grade mast cell tumors for most anatomic sites consists of complete surgical resection. Complete excision of the mast cell should always be the goal of surgery, although this is not always feasible. In the present work we seek to expand the information on the different therapeutic options that exist for canine mastocytoma, thus naming the surgical treatment, radiation therapy, different chemotherapy protocols, including the use of tyrosine kinase inhibitors, Tolerone and Masitinib, radiotherapy, immunotherapy, intralesional corticosteroids, intraregional deionized water, cryosurgery and electrochemotherapy.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los mastocitomas (MCT) cutáneos son una de las neoplasias más frecuentes en caninos, representando hasta el 20% de todas las neoplasias cutáneas (Patnaik y col., 1984).

En la mayoría de casos los MCT son benignos y solitarios, algunas veces lográndose remisión completa mediante extirpación quirúrgica; sin embargo, hay MCT localmente invasivos que llegan a progresar a una enfermedad metastásica y potencialmente mortal (O'Keefe, 1990).

Aunque usualmente son solitarios, una proporción significativa de perros presenta múltiples tumores. Se presentan mayoritariamente en piel y subcutáneo, pero hay un subconjunto que está restringido al tejido graso subcutáneo (Newman y col., 2007).

Ocurren usualmente en perros adultos (media de 9 años de edad), pero pueden ocurrir en perros menores de 1 año también. No hay predilección de género (Nieto, 2009).

Las predisposiciones raciales bien documentadas, probablemente indiquen un componente genético subyacente. Boxers, Retrievers, Pugs, Boston terriers y Pit-Bull terriers tienen un riesgo más alto de desarrollar MCT (Garret, 2014; Denis, Yamasaki, Cruz y Verdes 2020).

Los MCT son proliferaciones neoplásicas de mastocitos. Estos surgen como precursores en la médula ósea y luego migran a los tejidos periféricos, donde bajo la influencia de las citoquinas, se diferencian a mastocitos maduros. Se encuentran a través de todo el cuerpo en residencia perivascular, particularmente en piel, tejido subcutáneo, parénquima pulmonar, conducto digestivo e hígado, donde cumplen un rol integral en las reacciones alérgicas y procesos inflamatorios. Ocasionalmente se encuentran en médula ósea y casi nunca en la circulación sanguínea. Los mastocitos contienen gránulos citoplasmáticos conteniendo un gran número de constituyentes bioactivos, como histamina y heparina entre ellos, involucrados en procesos de hipersensibilidad, alergia e inflamatorios. Estos gránulos se tiñen metacromáticamente con azul de toluidina (Blackwood y col., 2012).

La citología usualmente provee un diagnóstico preciso, pero el examen histopatológico agrega más información acerca del grado histológico y la integridad que ha tenido la terapia quirúrgica (Blackwood y col., 2012).

Un sistema de clasificación histológica en 2 niveles ha sido propuesto por Kiupel y col. (2011) para reducir la variación observada y eliminar la incertidumbre en el pronóstico del sistema Patnaik que diferencia a los MCT en 3 grados (bien diferenciados, medianamente diferenciados y pobremente diferenciados), (Tabla 3) (Sabattini y col., 2015).

El MCT cutáneo debe ser considerado como potencialmente maligno, por lo que debe ser removido ampliamente (margen de 3 cm). La recidiva local, metástasis regional o a distancia junto con desórdenes paraneoplásicos pueden llegar a causar la muerte del paciente (Misdorp, 2004).

Diversos estudios han encontrado que las mutaciones c-kit pueden asociarse con la presencia del MCT canino. A su vez, estas mutaciones también se pueden

aprovechar para diferenciar entre MCT muy escasamente diferenciado y no granuloso (Ogilvie y Moore, 2008).

Las opciones de tratamiento para el MCT dependen de las características clínicas, estadio clínico y grado. Los principales criterios a evaluar deben ser si es posible la escisión quirúrgica y si la terapia local es suficiente o requiere además tratamiento sistémico (Blackwood y col., 2012).

La cirugía es el tratamiento de elección para MCT solitarios sin evidencia de metástasis. Dentro de las tasas de respuesta a la quimioterapia, se ha reportado la más alta como 78 %, y la evidencia preliminar sugiere que los protocolos multiagente (prednisona y vinblastina) confieren una tasa de respuesta más alta que la terapia monodroga. El Fosfato de Toceranib (Palladia™, SU11654), un inhibidor de la tirosin kinasa está siendo ampliamente utilizado en el tratamiento de mastocitomas en perros. La farmacocinética de esta droga ya ha sido caracterizada en caninos (Yancey y col., 2010).

Asociadas a la formación de MCT, como un factor de crecimiento independiente se hayan las mutaciones en el proto-oncogen c-kit y la fosforilación constitutiva del receptor tirosin kinasa kit. El Fosfato de Toceranib (TOC) es un inhibidor de los receptores de tirosin kinasa que tiene actividad biológica contra los MCT. A pesar de estos beneficios, últimamente los pacientes han desarrollado resistencia al TOC. Por lo tanto, se necesita identificar características clínicas y moleculares distintivas de resistencia en la población (Halsey y col., 2014).

## **2. OBJETIVOS**

**2.1. Objetivos Generales:** Realizar una revisión bibliográfica con el fin de actualizar la información relacionada al origen, la descripción clínica, la clasificación histológica y las manifestaciones clínicas del mastocitoma canino, así como el pronóstico y el tratamiento de este tumor.

**2.2. Objetivos Específicos:** Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el tratamiento más indicado para el mastocitoma canino, evaluando el tiempo de sobrevivencia de los pacientes sometidos a determinados tratamientos para este tipo de tumor.

### **3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

#### **3.1. MASTOCITOMA CANINO Y SU TRATAMIENTO**

##### **3.1.1. Generalidades**

Nuestras mascotas incrementaron su longevidad a una esperanza de vida de 1.7 a 2.3 veces más larga en perros, producto de muchos factores como es la mejor nutrición, mejor prevención, cuidado y mayor concientización de los propietarios respecto a la salud de su mascota (Cooley y col., 2003).

Este último aspecto citado generó más casos visibles de otras patologías denominadas “crónicas” como es la insuficiencia renal crónica, insuficiencia mitral crónica, síndrome cognitivo senil, y las neoplasias, que si bien no son estrictamente propias de pacientes geriátricos, si se presentan con mayor predisposición entre los 10,3 y 11,4 años de edad (Cooley y col., 2003).

Para hablar de tumores, debemos definir primero que es el cáncer.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer es una denominación genérica para un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar cualquier parte del cuerpo. Se caracteriza por un rápido crecimiento celular anárquico e independiente de cualquier control biológico que puede invadir partes adyacentes del cuerpo, llegando incluso a afectar otros órganos.

North y Banks (2009), proponen que, quizás el MCT es el más difícil de tratar en la medicina veterinaria, todo esto debido a que no solo presenta variaciones en apariencia, si no que el manejo que se da al propio tumor y el comportamiento biológico del mismo puede ser difícil de predecir.

Los MCT se presentan con relativa frecuencia en la población canina, representando entre el 15 al 20% de todos los tumores cutáneos en esta especie. Por el contrario en las otras especies la ocurrencia es poco común y la especie felina es la segunda en frecuencia de presentación (Vidales y Mocha, 2006).

La edad media en el momento de la presentación es de 7,5 a 9 años, aunque ocasionalmente se encuentran en perros tan jóvenes como de 4 a 6 meses de edad (Conroy, 1983).

Otro punto a considerar, en el aumento de casos de pacientes oncológicos es la adquisición de mascotas de razas puras, ya que algunas presentan mayor predisposición a desarrollar un determinado tipo de tumor como es el caso de Golden Retrievers y Boxers. También se incluyen Boston terriers, Bull terriers, Bullmastiffs, Cocker spaniels, Staffordshire terriers, Fox terriers, Bulldogs ingleses, Dachshunds, Labrador Retrievers, Beagles, Pugs, Schnauzers, Shar-peis, Rhodesian, Weimaraners y Australian Cattle Dog (Welle y col., 2008).

La mayoría de los estudios no reportan predilección de género, o asociación entre género y supervivencia, con la excepción de un estudio europeo en el que se encontró que las hembras tenían un pronóstico más favorable con quimioterapia a diferencia de los machos. Por lo tanto, no está claro si el sexo puede tener un impacto en el comportamiento del tumor (Patnaik y col., 1984; Gerritsen y col., 1998).

### **3.1.2. Características de los mastocitos**

Paul Erlich, cuando todavía era estudiante de medicina, describe por vez primera en 1877 al mastocito o "célula cebada", con sus característicos gránulos citoplásmicos metacromáticos y nombra esta célula como "mastzellen" al atribuir a dichos gránulos una función nutritiva. En alemán "mastzellen" es traducido al inglés como "feeding cells" y al castellano erróneamente como "células cebadas". Aunque persiste el uso de estas traducciones, ha tenido más éxito en la literatura científica de ambas lenguas la denominación de "mast cell / mastocyte" y "mastocito" respectivamente.

### **3.1.3. Descripción citológica**

Los mastocitos (MC) son células grandes a menudo redondeadas u ovals con un diámetro que oscila entre los 8 a 20  $\mu\text{m}$ , alcanza hasta tres veces el tamaño de un polimorfonuclear neutrófilo. El núcleo es bastante pequeño, redondeado y basófilo, de posición central o paracentral (Figura 1). Con frecuencia se encuentra oculto por la gran cantidad de gránulos citoplasmáticos que adquieren intensa coloración con colorantes básicos y es por estos mismos gránulos que adquieren una variación fenotípica en su morfología citoplasmática ya que también pueden poseer numerosas proyecciones llamadas pseudópodos que pueden entrelazarse con otras células (Cowell y Tyler's, 2020; Geneser, 2014).

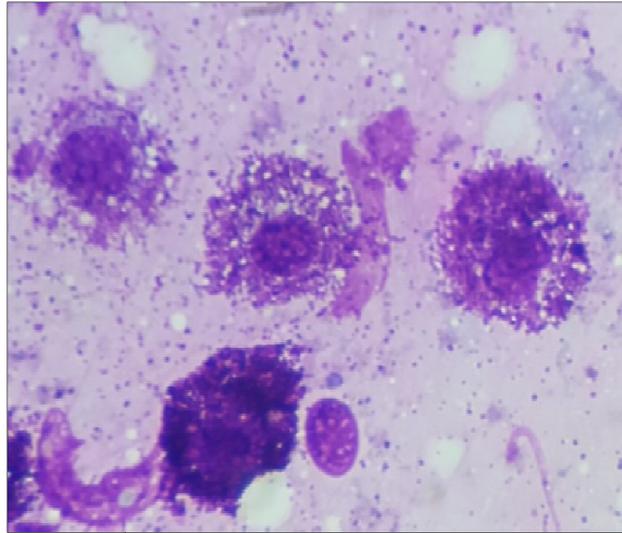
Estos gránulos almacenan sustancias que caracterizan la función de estas células. Con Hematoxilina-Eosina los gránulos no se observan fácilmente, por lo tanto, es necesario utilizar coloraciones como Giemsa, Azul de Metileno y Azul de Toluidina que tienen afinidad por los proteoglicanos ácidos almacenados en los gránulos haciéndolos visibles (London y Seguin, 2003).

### **3.1.4. Origen de los mastocitos**

Los MC, cuya versión tumoral constituye los mastocitomas, tienen su origen en las células madre hematopoyéticas CD34+ que se originan en la médula ósea y que se mueven hacia diferentes tejidos en los que maduran (Nieto, 2009).

Las moléculas involucradas en el desarrollo y maduración de los MC (una vez que abandonan la médula ósea y se dirigen a sus órganos diana) incluyen las interleucinas (IL) 3, IL6, IL-4 y el factor de células madre (FCM) (Austen y Boyce, 2001).

El microambiente del tejido donde madura el MC favorece la diferenciación de esta célula, es decir, los MC que se encuentran en la piel tienen características diferentes en cuanto a su conformación granular y por ende diferente función, por ejemplo, aquellos pertenecientes a la mucosa intestinal poseen sulfato de condroitina en sus gránulos, mientras que los del pulmón secretan heparina y los de la piel histamina (London y Thamm, 2013).



**Figura 1.** Aspiración con aguja fina de un mastocitoma canino. En la imagen citológica se observa el efecto de metacromasia presente en las granulaciones intracitoplasmáticas de los mastocitos tumorales. Tinción de MayGrunwald – Giemsa, 100x (Foto de la autora).

Aunque además de estar en la piel, también se encuentran en gran cantidad en el aparato gastrointestinal y en el pulmón, la aparición de MCT en estos últimos órganos es poco frecuente. Estas células maduran desde sus precursores gracias a un factor de células madre llamado c-kit. Así, aunque existen diferentes factores incluídos en la etiología de los MCT, son las mutaciones en el proto-oncogen c-kit las que parecen estar asociadas en mayor medida a una pérdida de la diferenciación y, por tanto, a un aumento de la malignidad celular, de las recurrencias y una menor supervivencia (Nieto, 2009).

Los MC juegan un papel importante en las reacciones de hipersensibilidad tipo I (alergias si son locales y anafilaxia si el evento es sistémico), actividades que son mediadas por inmunoglobulina E (IgE). Se degranulan liberando el contenido de sus gránulos que incluye histamina, heparina, condroitín-sulfato, prostaglandina, leucotrienos, factor activador plaquetario y citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), IL-3, IL-4 y IL6 entre otros. Algunos de estos factores son quimiotácticos, provocando la atracción de otras células como los eosinófilos, que aparecen en muchas ocasiones junto con los MC en los MCT. Por otro lado, su liberación como consecuencia de una palpación excesiva o un traumatismo de la masa tumoral puede dar lugar a la aparición de algunos de los signos clínicos observados a nivel local como edema, ulceración, inflamación o incluso hemorragias. La palpación de MCT ocasionalmente causa degranulación con liberación de histamina y otras sustancias vasoactivas que provocan vasodilatación local, edema y eritema, también conocido como signo de Darier (Figura 2). Asimismo, la manipulación de MCT viscerales puede provocar vómitos y dolor abdominal (Welle y col., 2008).



**Figura 2.** Signo de Darier (Foto cedida por la Dra. Alicia Decuadro).

Las enzimas proteolíticas de los gránulos pueden inhibir la cicatrización. Así mismo, la elevación de las concentraciones de histaminas en la sangre en perros con MCT, puede dar lugar a edema generalizado, alteración de la coagulabilidad, hipotensión y úlceras gastrointestinales que pueden desencadenar en anemias (Tabla 1). Todos ellos son signos que nos pueden ayudar a la hora del diagnóstico (Nieto, 2009).

Mediante este proceso los MC participan en la cicatrización de heridas, en la inducción de la respuesta inmune innata, la actividad antiparasitaria y la modulación en la respuesta a algunos antígenos como el veneno de algunos insectos (London y Thamm, 2013).

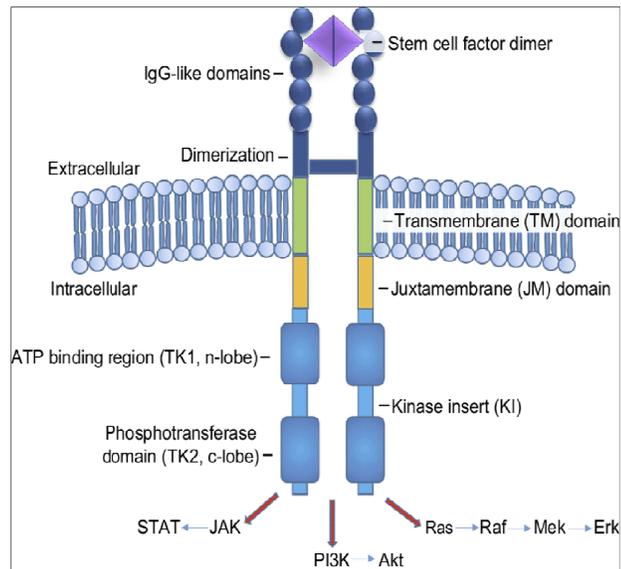
### **3.1.5. Crecimiento tumoral de los mastocitomas**

Aun cuando la etiología es confusa, algunos estudios proponen la posibilidad de un agente viral, sin embargo no se ha comprobado la transmisión de un individuo a otro. La mayor incidencia en algunas razas sugiere una causa relacionada con una alteración genética y más específicamente se ha postulado la mutación de un proto-oncogén denominado c-kit, el cual promueve la expresión de una proteína Kit que sirve de receptor para el factor de células progenitoras (FCEP), que promueve la diferenciación, sobrevivencia y función de los MC. Debido a que esta neoplasia se presenta con mayor frecuencia en la piel se ha postulado el contacto con algún tipo de carcinógeno tóxico pero esto no se ha podido comprobar (Vidales y Mocha, 2006).

**Tabla 1:** Mediadores primarios y secundarios secretados por los mastocitos y su acción. (Tomado de: Dias, 2006)

Sustancia	Mediador	Fuente	Acción
Histamina	Primario	Gránulo	Aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción de la musculatura lisa del bronquio, aumento de la producción de moco.
Heparina	Primario	Gránulo	Anticoagulante (función no es clara en los mastocitos).
Condroitín-sulfato	Primario	Gránulo	Función desconocida.
Aril-sulfatasa	Primario	Gránulo	Inactivación de leucotrienos limitando la respuesta inflamatoria.
Proteasas neutras	Primario	Gránulo	Desdoblamiento de proteínas, activación del complemento y aumento de la respuesta inflamatoria.
Factor quimiotáctico de eosinófilos	Primario	Gránulo	Quimiotáctico para eosinófilos.
Factor quimiotáctico de neutrófilos	Primario	Gránulo	Quimiotáctico para neutrófilos.
Leucotrienos C4 y D4	Secundario	Membrana lipídica	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, contracción de la musculatura lisa del bronquio.
Prostaglandina D2	Secundario	Membrana lipídica	Contracción de la musculatura lisa del bronquio, aumentando la secreción de moco.

Se desconoce la etiología de los MCT pero, como ocurre con la mayoría de las neoplasias, probablemente sea multifactorial, y las predisposiciones raciales bien documentadas indiquen con seguridad un componente genético subyacente. El receptor del factor de células madre, kit, implicado en la etiología de los MCT caninos, es un receptor de crecimiento superficial, normalmente expresado en MC y codificado por el proto-oncogen c-kit. Kit consta de un dominio de unión a ligando extracelular, una región transmembrana y una cola citoplasmática con actividad tirosina quinasa dependiente de ligando (Figura 3).



**Figura 3.** Estructura del receptor c-kit de mastocitos (CD117) (JA Gilreath, 2019)

Kit activado se une y fosforila las proteínas sustrato intracelular que inician una cascada de señalización que culmina en una amplia gama de actividades biológicas que incluyen proliferación, migración, maduración y supervivencia de células madre hematopoyéticas, mastocitos, melanocitos y linajes de células germinales. El ligando de Kit es el factor de células madre, también conocido como factor de acero o factor de crecimiento de mastocitos. La expresión de Kit se ha demostrado inmunohistoquímicamente en ambos MC caninos, normales y neoplásicos, con mayor expresión en MCT pobremente diferenciados. Se ha demostrado que alrededor del 15% al 40% de todos los MCT caninos se ven afectados por mutaciones de c-kit (Welle y col., 2008).

Se sugirió un posible origen inflamatorio crónico, en un estudio realizado en el 2006, donde se encontró que un canino tras presentar una cicatriz quirúrgica de 16 meses, después de una mordedura, desarrolló MCT (Henry y Higginbotham, 2009).

Otra hipótesis planteada por el mismo autor sugirió que la aplicación de irritantes en la piel como la inyección con moxidectina para la prevención del parásito del corazón se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de MCT, sin embargo, la epidemiología de la enfermedad en perros no apoya el papel de un carcinogénico tópico (London y Thamm, 2013).

Bowles y col., en 1972 demostraron que no existía evidencia de una posible etiología viral para el MCT, debido que a pesar que los tumores de células mastocíticas han sido trasplantados a perros de laboratorio muy jóvenes o inmunosuprimidos utilizando tejidos de células tumorales, observaron que no había evidencia que sugiera transmisión horizontal.

### 3.1.6. Presentación clínica

Aunque el mayor número de MC se localiza en el pulmón y tracto gastrointestinal, el crecimiento tumoral es con frecuencia en dermis y tejido subcutáneo. Ocasionalmente son reportados en sitios extracutáneos, incluyendo la conjuntiva, glándula salival, nasofaringe, laringe, cavidad oral, tracto gastrointestinal, uretra y columna. Los MCT viscerales (diseminados o mastocitosis sistémica) casi siempre están precedidos por un tumor cutáneo primario indiferenciado. La leucemia mastocítica es extremadamente rara (Welle y col., 2008; O'Keefe y col., 1987).

La presentación clínica del MCT en el perro es muy variable y debe incluirse en la lista de diagnósticos diferenciales de cualquier masa cutánea. Su morfología puede ser muy variada y parecerse a numerosas lesiones cutáneas, de etiología tumoral o no. La mayoría de los MTC se presentan en la dermis y el tejido subcutáneo y muchos de forma solitaria, aunque entre un 11-15% de perros lo presentan en forma de múltiples lesiones según Ríos (2008).

Su aspecto clínico no permite predecir malignidad o comportamiento (Oglivie y Moore A, 2008).

Los tumores que se localizan en la dermis por lo general son bien delimitados, ligeramente elevados, firmes y la superficie puede ser eritematosa y ulcerada en tumores grandes. Los que se originan en el tejido subcutáneo son blandos, semejando lipomas. En cuanto a la evolución es variada, pero por lo general los de características benignas presentan un crecimiento lento que puede durar 6 meses o más, por el contrario los de características malignas crecen rápidamente (Vidales y Mocha, 2006).

Comúnmente, los MTC residen en los miembros, con la piel abdominal y torácica como siguientes asientos más comunes. Son menos habituales alrededor del rabo y lomo. Aproximadamente el 6% de los casos son MTC múltiples (Oglivie y Moore, 2008).

Según el Consenso Europeo sobre mastocitomas en perros y gatos del 2012 (Blackwood y col.), estos pueden desarrollarse en cualquier parte del cuerpo, y son usualmente cutáneos o subcutáneos.

Este consenso describe también varias formas de presentación:

MCT bien diferenciados: de crecimiento lento, alopecicos, lesiones solitarias y a menudo con una presentación de meses (Figura 4).

MCT pobremente diferenciados: de rápido crecimiento, lesiones pruríticas y ulceradas, a veces con "lesiones satélites" cerca. Puede haber evidencia de linfadenomegalia local u organomegalia a la palpación abdominal (Figura 4).

Un 10 – 21 % de los perros desarrollan múltiples MCT primarios como presentación inicial o como evento posterior.



**Figura 4.** Formas de presentación clínica del mastocitoma cutáneo canino (Fotos cedidas por la Dra. Alicia Decuadro)

### 3.1.7. MCT subcutáneo

Un porcentaje pequeño de MCT subcutáneos se observan y describen como lipomas. Recientemente, varios trabajos han presentado información con respecto a estos MCT en localización subcutánea. Estos son un subconjunto que está restringido a la grasa subcutánea.

Los tiempos de supervivencia son más prolongados, y hay una baja tasa de recurrencia y metástasis, pero el número de casos es muy pequeño para proporcionar datos precisos de pronóstico (Newman y col., 2007).

El trabajo de Patnaik y col. (1984), que formó la base del esquema de clasificación comúnmente utilizado, no incluye a los mastocitomas subcutáneos. Muchos patólogos incluyen a este subconjunto con MCT cutáneos y los atribuyen como grado II por su localización subcutánea.

Thompson y col. (2011) realizaron una investigación sobre 306 perros para evaluar la patología y comportamiento clínico de los MCT subcutáneos, cuyos resultados indicaron que estos tumores son efectivamente más controlados por cirugía que sus contrapartes cutáneas. La cirugía logra remisiones completas para la mayoría de estos tumores.

Es posible que el MCT subcutáneo pueda ser menos agresivo que los tumores cutáneos por la grasa que se encuentra rodeándolo. En años recientes, el tejido adiposo ha sido intensamente investigado como un órgano endócrino. Las citoquinas y factores de crecimiento (colectivamente llamados como adipocinas) producidas por los adipocitos y células estromales (incluyendo fibroblastos y MC no neoplásicos) tienen influencia en la progresión de la enfermedad y neoplasia a través de efectos sobre el equilibrio endócrino, inflamación e inmunidad. Adicionalmente, es conocido que el desarrollo no neoplásico de los MC es influenciado por el microambiente tisular (Thompson y col., 2011).

La apariencia del MCT se correlaciona en cierto grado con la clasificación histológica, un tumor que se ve agresivo es casi seguro que sea agresivo, pero un tumor que aparenta ser inactivo no debe considerarse benigno (Blackwood y col., 2012).

Los signos clínicos sugestivos de un comportamiento agresivo incluyen:

- (1) Crecimiento rápido
- (2) Inflamación / irritación local
- (3) Infiltración local / pobre demarcación con tejidos adyacentes
- (4) Ulceración
- (5) Linfonodos satélites
- (6) Signos paraneoplásicos (Blackwood y col., 2012).

### **3.1.8. Síndrome paraneoplásico**

Son las complicaciones relacionadas con la liberación de sustancias bioactivas de los gránulos de MCT (histamina, heparina, factor quimiotáctico eosinofílico y enzimas proteolíticas), ocurren hasta en la mitad de los casos (Teske, 2007).

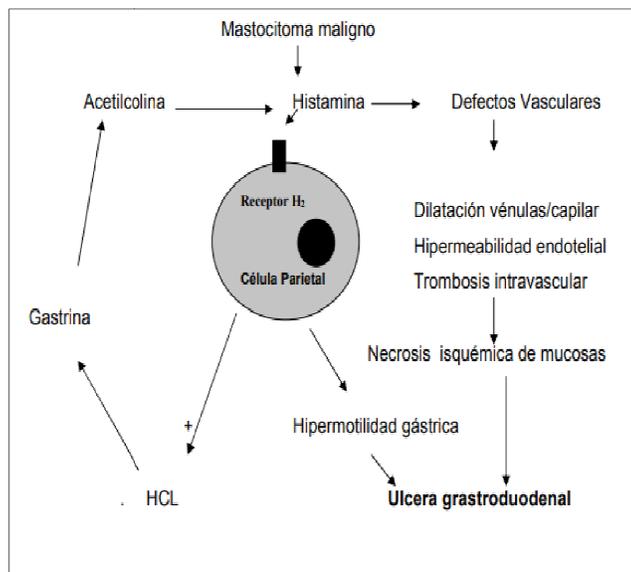
Los perros con MCT cutáneos se presentan con mayor frecuencia para la evaluación de una masa cutánea, y sólo en raras ocasiones por los signos clínicos relacionados con la liberación de mediadores de los gránulos de MC (Lemarie y col., 1995).

La farmacoterapia auxiliar es importante. Los animales deben recibir bloqueantes H<sub>2</sub>, porque la rápida degranulación de los MC neoplásicos puede ocurrir durante la intervención quirúrgica o quimioterapia. La hiperhistaminemia sistémica también puede presentarse con la enfermedad recurrente (Ishiguro y col., 2003).

En más de la mitad de los animales con MCT se producen los denominados síndromes paraneoplásicos. Estos son síntomas clínicos resultantes del tumor, pero no son causados directamente por la presencia física del tumor, sino por la liberación de factores bioactivos de las células tumorales.

Los síntomas más prolongados están relacionados con la liberación de histamina y su unión a los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>. En el tracto gastrointestinal, el incremento de la secreción de histamina puede aumentar en gran medida la secreción de ácido gástrico, causando daño y ulceración de la pared vascular, resultando en anorexia, vómitos, diarrea y melena (Figura 5 y 6). En los pulmones puede activar el broncoespasmo activando los receptores H<sub>1</sub>, mientras que también puede surgir hipotensión, como resultado de la liberación de prostaglandina D de los mastocitos y, las arritmias pueden deberse a la activación de los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> en el corazón. Estos efectos se pueden mitigar con bloqueadores H<sub>1</sub> (difenhidramina) o bloqueadores H<sub>2</sub> (cimetidina). Un segundo factor bioactivo, que puede ser la causa de un síndrome paraneoplásico en los MCT, es la heparina. Esto permite que se produzca un aumento de la tendencia al sangrado (a menudo localmente) (Teske, 2007).

El objetivo terapéutico es prevenir la ulceración gastrointestinal, asociada con los altos niveles de histamina, y tratar las ulceraciones ya presentes. Esto tiende a ocurrir en perros con procesos extensos y sustanciales, recurrencia de enfermedad cutánea o diseminación sistémica del MCT (Howard y col., 1969).



**Figura 5.** Patogenia de la ulceración gastroduodenal asociado al mastocitoma (Lemarié, J. 1995, [http://www.seleccionesveterinarias.com/articulos/art4\\_1.htm](http://www.seleccionesveterinarias.com/articulos/art4_1.htm))



**Figura 6.** Paciente canino con mastocitoma, síndrome paraneoplásico, lesiones en todo el tracto gastrointestinal (<https://www.nutrinac.com/casos>)

### **3.1.9. Mastocitosis sistémica**

Son escasas las referencias a las características clínicas de los perros con mastocitosis sistémica. Esto, junto con el comportamiento biológico variable de los MCT caninos, hace que sea difícil predecir cuáles son los tumores cutáneos que se han diseminado o son propensos a diseminarse. Es más, se ha informado mastocitosis sistémica sin afectación cutánea (O'Keefe y col., 1987).

Oglivie y Moore (2008) establecen que la mastocitosis sistémica es una enfermedad en la cual se presentan dos o más de las siguientes características, sumadas al MCT cutáneo:

1. Afectación hepática o esplénica.
2. Afectación ganglionar distante.
3. Médula ósea que contiene > 10 mastocitos/1000 células nucleadas.
4. Presencia de mastocitos en extendidos de sangre o capa flogística (ya no se le otorga especificidad para el MCT).

De todas formas, estos hallazgos por si solos, no establecen el diagnóstico de mastocitosis sistémica.

### **3.1.10. Criterios clínicos para la clasificación de los MCT**

El plan de diagnóstico de perros con sospecha de tumores de mastocitos tiene 3 objetivos: diagnóstico definitivo por citología y / o histopatología, estadificación clínica y registro de signos relacionados con los síndromes paraneoplásicos. El diagnóstico definitivo es realizado por observación de preparaciones citológicas e histológicas (Welle y col., 2008).

Una vez realizado el diagnóstico se debe realizar la estadificación adecuada. La estadificación define la naturaleza y la extensión de la enfermedad (Blackwood y col., 2012).

Predecir el comportamiento tumoral puede ayudar a decidir el tratamiento a instaurar (Vicario y Freixa, 2018).

Fue desarrollado un esquema de calificación histológica (I – III) para clasificar los MCT que afectan la piel y aún sigue siendo uno de los indicadores pronósticos más aceptados sobre el comportamiento del MCT canino (Garret, 2014).

El sistema Patnaik es el más utilizado para tumores cutáneos, y diferencia MCT en grado I (bien diferenciados), II (medianamente diferenciados) o III (pobremente diferenciados) (Tabla 3).

La mayoría de los MCT grado I son benignos, tienen desarrollo lento y persisten por años sin aumentar su tamaño. Menos del 10% de los MCT grado I metastatiza, es poco probable que causen la muerte del paciente. Los tumores grado III muestran un crecimiento agresivo y tienen un alto potencial de recidiva. Más del 80 % de los tumores grado III hacen metástasis y causan la muerte. El pronóstico de los tumores grado II es variable (Patnaik y col., 1984).

**Tabla 2.** Esquema de graduación de Patnaik para MCT (Oglivie, 2008).

<b>Grado</b>	<b>Descripción</b>
1	MCT confinado a la 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.

Sin embargo, la evaluación histológica es propensa a la subjetividad del operador, dando lugar a resultados de clasificación extremadamente variables para el mismo tumor entre diferentes patólogos. En un estudio con diez patólogos evaluando los mismos sesenta MCT, hubo acuerdo en el grado, sólo para cuatro tumores, entre todos los patólogos, y seis de los MCT tuvieron tres grados asignados (Northrup y col., 2005).

Con el objetivo de mejorar la concordancia entre patólogos y proporcionar un mejor significado pronóstico, se diseñó un sistema de clasificación histológica de 2 niveles. El diagnóstico de los MCT de alto grado se basa en la presencia de cualquiera de los siguientes criterios: al menos 7 figuras mitóticas en 10 campos de alta potencia (hpf); al menos 3 células multinucleadas (3 o más núcleos) en 10 hpf; al menos 3 núcleos extraños en 10 hpf; cariomegalia (es decir, los diámetros nucleares de al menos el 10% de las células neoplásicas varían en al menos dos veces). Se seleccionaron los campos con mayor actividad mitótica o con mayor grado de anisocariosis para evaluar los diferentes parámetros. Según el novedoso sistema de clasificación, los MCT de alto grado se asociaron significativamente con un tiempo más corto hasta la metástasis o el desarrollo de un nuevo tumor, y con un tiempo de supervivencia más corto.

La mediana del tiempo de supervivencia fue de menos de 4 meses para los MCT de alto grado, pero más de 2 años para los MCT de bajo grado (Kiupel y col., 2011).

### **3.1.11. Factores pronósticos clínicos**

Ningún factor único predice con precisión el comportamiento biológico o la respuesta al tratamiento en perros afectados por MCT. En la determinación del pronóstico tendrá que distinguirse entre la recidiva local, metástasis regionales, metástasis a distancia y el desarrollo de nuevas lesiones primarias. A menudo sin embargo, esto no es posible (Teske, 2007).

El grado histológico es el factor pronóstico más importante.

3.1.11. a. Histopatología: el sistema Patnaik es el más ampliamente usado para los tumores cutáneos. Como se menciona anteriormente, este sistema diferencia a los tumores en MCT grado I (bien diferenciados), grado II (medianamente diferenciados) y grado III (pobrementemente diferenciados) (Blackwood y col., 2012).

3.1.11. b. Localización anatómica: los tumores en el lecho ungueal, la cavidad bucal, el hocico o las áreas inguinal, prepucial, perineal y mucocutánea son a menudo correlacionados con un peor pronóstico que los de otras partes del cuerpo, aunque esto no es compatible con todos los estudios (Welle, 2008).

Sin embargo, el MCT en el margen del párpado aparenta tener un comportamiento relativamente benigno y ha sido tratado efectivamente con tratamiento local (Garret, 2014).

Los tumores que involucran vísceras, intestino o médula ósea usualmente acarrear un peor pronóstico (Blackwood y col., 2012).

3.1.11. c. Apariencia del tumor: los signos clínicos de comportamiento agresivo (ulceración, eritema, prurito local) están usualmente asociados con un peor pronóstico. Tumores presentes en el animal durante largos períodos de tiempo (meses o años) sin alteración, son generalmente benignos y los que se presentan durante al menos 7 meses son asociados con un mejor pronóstico (Welle y col., 2008).

El tamaño > 3 cm se asocia con un peor pronóstico (Mullins y col., 2006).

3.1.11. d. Patología del linfonodo: la confirmación de metastásis en el linfonodo acarrea un peor pronóstico (Poggiani y col., 2012; Blackwood y col., 2012).

3.1.11. e. Signos sistémicos: signos sistémicos, como anorexia, vómitos, melena, eritema generalizado, edema y trastornos gastrointestinales se asocian con mayor frecuencia con formas viscerales de MCT y se asocian con un peor pronóstico. (Welle, 2008).

3.1.11. f. Tasa de crecimiento y tamaño: la tasa de crecimiento del MCT (volumen del tumor dividido por la duración del tiempo que el tumor ha estado presente) es un factor pronóstico significativo. De hecho, los MCT que permanecen localizados y están presentes durante períodos (meses o años) sin cambios significativos suelen ser benignos y los que están presentes durante más de 7 meses conllevan un pronóstico favorable. Los tumores grandes pueden estar asociados con un peor pronóstico (Welle, 2008).

3.1.11. g. Raza: el Boxer, Pug y Weimaraner muestran mayor tendencia al MCT múltiple que otras razas. En razas derivadas del Bulldog, como Boxer y Pug, y tal vez Golden Retriever, por lo usual son de menor grado microscópico (bien diferenciados) que en otras razas. El Shar Pei, sobre todo los más jóvenes, están predispuestos al MCT, el cual muchas veces es escasamente diferenciado y de comportamiento biológico agresivo (Oglivie y Moore, 2008; Miller, 1995).



**Figura 7.** MCT en miembro anterior de Shar Pei donde se observa el aspecto de comportamiento agresivo que presenta en esta raza (Foto cedida por la Dra. Alicia Decuadro)

*3.1.11. h. Marcadores de proliferación:* los marcadores de proliferación celular pueden predecir el pronóstico y la respuesta a la terapia, y es menos subjetivo que otros indicadores. Estos son:

El índice mitótico: es el número de mitosis en 10 campos de alto poder, determinado por histopatología.

Las regiones organizadoras nucleolares argirofílicas (AgNOR) 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 (Oglivie y Moore, 2008).

Por tanto, cuanto mayor sea el número de AgNOR por núcleo, peor es el pronóstico (Rech y col., 2004).

El número de puntos AgNOR por núcleo neoplásico es inversamente proporcional al tiempo de duplicación. Altos conteos de AgNOR son indicativos de MCT con alta probabilidad de metastatizar, con un bajo conteo AgNOR corresponde a un período de supervivencia significativamente más largo (Blackwood y col., 2012).

Otro método para medir la proliferación celular, es la coloración para el antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA), predictor de metástasis. El PCNA, es la subunidad auxiliar de la ADN polimerasa delta 5, y también participa en varios procesos adicionales en el núcleo, sobre todo la reparación del ADN. Aunque el PCNA tiene una vida media prolongada y está involucrado en múltiples funciones nucleares, su expresión máxima se observa comúnmente en la síntesis de ADN (Webster y col., 2007).

Otro método es la coloración para la proteína Ki67, expresada durante el ciclo celular. Puede ser detectada por inmunohistoquímica. La expresión de Ki67 está

significativamente asociada con el pronóstico del MCT, independientemente del grado del tumor (Blackwood, 2012).

La proliferación celular es el resultado tanto del número de células en ciclo (fracción de crecimiento) en un determinado tumor y la tasa de progresión del ciclo celular (tiempo generacional). Con el fin de evaluar verdaderamente las células en proliferación, es necesario evaluar tanto la fracción de crecimiento (Ki67) y el tiempo de generación (AgNORs). Una alta expresión de KI67 está asociada con una mortalidad elevada, recidiva y metástasis (Oglivie y Moore, 2008).

3.1.11. i. *Sexo*: no se han detectado diferencias entre machos y hembras (Kaldymidrou y col., 2002; Nieto, 2009).

3.1.11. j. *Estadio clínico*: todos los perros con MCT deben ser estadificados para determinar el alcance de su enfermedad (Tabla 3). Para establecer el estadio del paciente, se debe considerar lo siguiente:

*Hemograma completo*: puede revelar anemia o desvío a la izquierda, sugestivos de sangrado o perforación gastrointestinal respectivamente. Cualquiera de las dos puede ser el resultado de la liberación de histamina crónica desde el MCT.

*Aspirados de linfonodos*: en presencia de linfadenopatía se indica la aspiración con aguja fina. La presencia de acúmulos de mastocitos (y eosinófilos) señala que el MCT ya no está confinado a la residencia primaria.

*Ultrasonografía de abdomen*: la esplenomegalia o hepatomegalia pueden indicar diseminación sistémica del MCT. Se puede identificar linfadenopatía.

*Aspirados de médula ósea*: la presencia de más de 10 mastocitos/1000 células nucleadas indica diseminación sistémica. La presencia de eosinofilia medular debe motivar una investigación por mastocitos (Oglivie y Moore, 2008).

**Tabla 3.** Estadificación clínica para mastocitomas (OMS)

Estadio	Descripción
0	Un tumor extirpado parcialmente de la dermis, histología confirmada como MCT, sin compromiso de nódulo linfático regional, con o sin signos sistémicos.
I	Un tumor confinado a la dermis, sin afección de nódulo linfático regional, con o sin signos sistémicos.
II	Un tumor confinado a la dermis, con afección del linfonódulo regional, con o sin signos sistémicos.
III	Tumores múltiples dérmicos: tumores infiltrativos grandes con o sin afección de linfonódulo regional, con o sin signos sistémicos.
IV	Tumores con metástasis o recurrente con metástasis (incluyendo afección sanguínea o de la médula ósea).

La estadificación local y evaluación de metástasis visceral (al bazo e hígado) son las áreas más importantes a evaluar cuando se estadifica a los pacientes caninos con MCT.

Un estadio clínico de 0 o I (Tabla 3) conlleva un mejor pronóstico que cualquier enfermedad en estadio superior y metástasis, que en el momento del diagnóstico inicial acorta significativamente la supervivencia. Sin embargo, informes recientes muestran que los MCT en estadio II se pueden tratar con éxito, lo que da como resultado un tiempo de supervivencia libre de enfermedad comparable al estadio 0. Además, se ha demostrado que los perros con múltiples MCT tratados quirúrgicamente tenían una baja tasa de metástasis y buen pronóstico para una supervivencia a largo plazo. Se cree que la recidiva posquirúrgica está asociada con un peor pronóstico. Estos datos sugieren que con la terapia adecuada, el estadio clínico tiene un valor pronóstico menor (Welle y col., 2008).

La estadificación de los linfonodos incluirá palpación, punción con aguja fina para citología y biopsia para histopatología en algunos casos (Tabla 4). Un problema con la evaluación citológica de los linfonodos es que puede ser difícil diferenciar entre mastocitos neoplásicos y mastocitos normales que se encuentran en el sitio debido a la quimiotaxis.

Se ha definido la estadificación citológica de los linfonodos para crear coherencia en la literatura.

**Tabla 4.** Estadificación citológica de linfonodos (Boston, 2011).

Normal	No se observan mastocitos.
Hiperplasia reactiva linfoidea	Nódulo reactivo +/-, mastocitos aislados son raros.
Metástasis posible	2-3 agregados de mastocitos de 2-3 células
Metástasis probable	> 3 focos de agregados de mastocitos de 2-3 células y / o 2-5 agregados de > 3 mastocitos
Metástasis verdadera	Reemplazo del tejido linfoide por mastocitos y / o presencia de agregados, mastocitos pobremente diferenciados con pleomorfismo, anisocitosis, anisocariosis y / o disminución o granulación variable, o > 5 agregados de > 3 mastocitos.

3.1.11. k. Enfermedad metastásica: muchos de los MCT son potencialmente malignos y metastatizan a los linfonodos, esta posibilidad es más elevada en los de grado III, especialmente debido a que se trata de tumores con un crecimiento infiltrativo y con un mayor acceso a vasos linfáticos (Nieto, 2009).

Los MCT caninos tienen un amplio rango de comportamiento desde benignos a extremadamente malignos con metástasis, para emitir un pronóstico es necesario tener en cuenta el grado histológico, la clasificación clínica y la localización anatómica (Torres y Eslava, 2006).

**3.1.11. I. Márgenes quirúrgicos:** La perfección de la escisión quirúrgica (bordes “limpios” o “sucios”) es un factor pronóstico significativo y también de importancia para determinar si se requiere cirugía adicional o terapia radiante adyuvante (Oglivie y Moore, 2008).

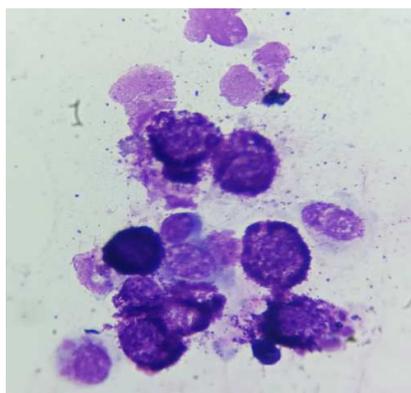
La recurrencia del MCT luego de la remoción quirúrgica ha sido asociada con un pronóstico más reservado (Blackwood y col., 2012).

### **3.1.12. Diagnóstico**

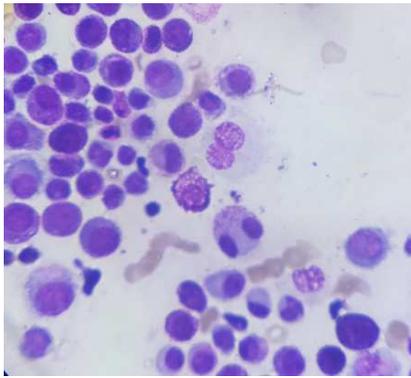
En relación al diagnóstico, la citología es una técnica simple que, realizada previa a la cirugía, permite diferenciar una inflamación de una neoplasia y con frecuencia, indica el origen y el potencial de malignidad del tumor. Por otro lado, en el caso de los MCT, lo observado en una citología puede condicionar el tipo y la extensión del tratamiento quirúrgico. Según algunos estudios, entre el 92% y el 96% de las citologías diagnosticadas como MCT, se confirman después histológicamente (Nieto, 2009).

**3.1.12. a. Punción con aguja fina (PAF):** La PAF otorga un diagnóstico para el 92 – 96 % de los MCT. Los MC son fácilmente identificados por tinción metacromática de los gránulos citoplasmáticos. Las coloraciones especiales como azul de Toluidina, Wright o Wright-Giemsa, identifican los gránulos (Blackwood y col., 2012; Welle, 2008; Nieto, 2009).

Las muestras citológicas suelen ser muy celulares y la contaminación por sangre periférica es frecuente. Además de las características diferenciales de células redondas discretas, los MCT poseen gránulos característicos, de finos a gruesos. Estos gránulos permiten realizar un diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos. Se ha publicado que la tinción Diff – Quick, suele fracasar en la tinción de estos gránulos. Es posible determinar citológicamente el grado de diferenciación de las células del MCT, teniendo buena correlación con la gradación histológica. Las células menos diferenciadas están menos granuladas y presentan una mayor variabilidad de tamaño celular, tamaño nuclear y relación núcleo a citoplasma (Cowell y col., 2020; Raskin y Meyer, 2016).



**Figura 8.** MCT bajo grado por citología  
MayGrunwald – Giemsa, x100  
Foto de la autora



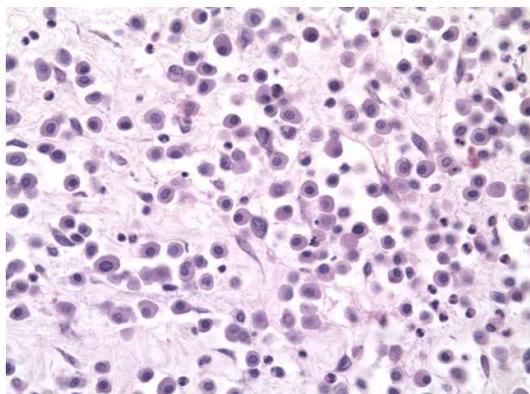
**Figura 9.** MCT alto grado por citología  
MayGrunwald – Giemsa, x100  
Foto de la autora

3.1.12. b. Histopatología: Se requiere una biopsia incisional o escisional fijada en formalina bufferada del 10%, para la realización del examen histopatológico, el cual diagnostica y evalúa el grado de malignidad del caso. Es la técnica recomendada ya que permite conocer la morfología exacta del tumor. Una biopsia incisional involucra tomar una muestra de la masa sin removerla completamente. Esto permite planificar el procedimiento quirúrgico definitivo una vez que la masa ha sido diagnosticada y clasificada por histopatología. La biopsia escisional es remover la masa completa para evaluación histopatológica. Si se tiene un diagnóstico de MCT por PAF y el tumor está en un sitio donde puede realizarse una escisión quirúrgica amplia, es apropiado realizar una biopsia escisional. A partir de la evaluación histológica se clasifica según el grado (Tabla 2) (Torres y Eslava, 2006; Blackwood y col., 2012).

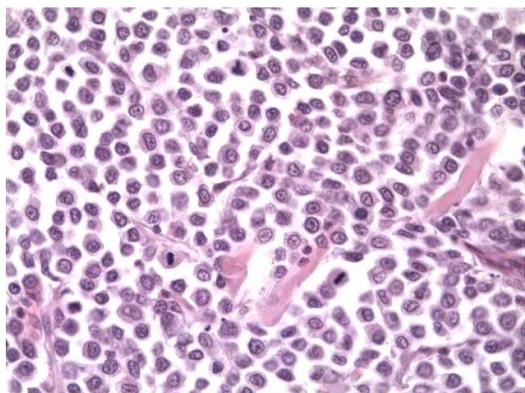
Las neoplasias se evalúan para caracterizar la extensión del tumor (subcutáneo, dérmico, ulcerado o dentro del músculo), patrón arquitectónico (más del 50% en cordones o en láminas), necrosis intratumoral, edema, hemorragia, hialinización del colágeno, cambio quístico de glándulas apócrinas, desmoplasia e infiltrado eosinofílico en un análisis semicuantitativo (ausente, leve, moderado o intenso). Otras valoraciones son los márgenes quirúrgicos (limpio, estrecho o comprometido), número de células binucleadas y recuento mitótico. Las células multinucleadas (más de 2 núcleos) se cuentan para la clasificación de acuerdo con el sistema de Kiupel (Tabla 5). Las figuras mitóticas, binucleación y multinucleación son contados en campos con el mayor número de estos eventos. Los pacientes que presentan múltiples lesiones se clasifican según el patrón más indiferenciado (es decir, el grado más alto, recuento mitótico más alto e índice de etiquetado Ki-67, anomalías en la expresión de r-kit y mutaciones en el oncogén c-kit, cuando está presente) (Horta y col., 2018).

**Tabla 5.** Grado histológico de MCT según sistema propuesto por Kiupel (Kiupel y col., 2011).

Grado	Criterios histológicos
Alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al menos 7 figuras mitóticas en 10 campos consecutivos de 400X en área más activa.</li> <li>• Al menos 3 células multinucleadas (más de 3 núcleos) en 10 campos consecutivos de 400X.</li> <li>• Al menos 3 núcleos de morfología atípica en 10 campos consecutivos de 400X.</li> <li>• Cariomegalia (al menos 10 % de las células posee núcleos con diámetro del doble de tamaño).</li> </ul>
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los tumores que no poseen ninguno de los criterios anteriores son considerados de bajo grado.</li> </ul>



**Figura 10.** MCT bajo grado por histopatología Hematoxilina Eosina, x400  
Foto cedida por el Dr. Alexis Denis



**Figura 11.** MCT alto grado por histopatología MayGrunwald – Giemsa, x400  
Foto de la autora

Todos los métodos de tinción han sido adecuados para el diagnóstico de los tumores de MC bien diferenciados. Sin embargo, la falta de tinción de tumores de células redondas no excluye el diagnóstico de tumor de mastocitos.

Otras posibilidades de apoyo diagnóstico:

*Aspirado de médula ósea:* En caninos normales la identificación de células mastocíticas es poco frecuente, es así que al identificar con continuidad y en alto número estas células en la médula ósea puede ser indicativo de involucramiento sistémico.

*Evaluación de sangre completa:* en la evaluación de caninos con MCT se ha encontrado eosinofilia que se explica por la IL-5 liberada a partir de los MC, la anemia que se presenta en algunos casos es consecuencia de alteraciones gastrointestinales y esplenomegalia (Torres y Eslava, 2006).

### **3.1.13. Tratamiento**

Las opciones de tratamiento del MCT dependen de las características clínicas, estadio clínico y grado tumoral.

El control del MCT canino consiste en el uso de cirugía, quimioterapia o terapia radiante, ya sea en forma individual o combinadas (Oglivie y Moore, 2008).

El tratamiento para perros con MCT se realiza mediante la escisión quirúrgica seguido de radioterapia local si la extirpación completa del tumor no es posible. La quimioterapia (lomustina, vinblastina, ciclofosfomida, prednisona) se usa cuando la enfermedad metastásica se ha identificado, o hay indicadores de pronóstico negativos, aunque actualmente no se ha establecido un estándar de atención.

Desafortunadamente, los perros con MCT agresivos rara vez sobreviven más allá de los 6 meses posteriores al diagnóstico, incluso después del tratamiento con cirugía, quimioterapia y / o radioterapia (London y col., 2009).

#### *3.1.13. a. Tratamiento quirúrgico*

El manejo de MCT bien diferenciados grado I y grado intermedio para la mayoría de los sitios anatómicos consiste en la resección quirúrgica completa (Welle y col., 2008).

Aunque la cirugía es el pilar de la terapia para los MCT, y es curativa en un gran porcentaje de casos, aún hay mucha controversia sobre los márgenes quirúrgicos.

Se recomienda extirpar el tumor con márgenes laterales de 2 a 3 cm y un margen en profundidad de un plano tisular más allá del tumor. Con esta modalidad agresiva, la recurrencia para los grados 1 y 2 es mínima (Garret, 2014).

La escisión quirúrgica se indica si el MCT es solitario y no hay evidencia de afección ganglionar o diseminación sistémica (Oglivie y Moore, 2008).

No existe un consenso sobre como definir la escisión completa. Sin embargo, el MCT canino recurre con márgenes limpios y sucios, y el porcentaje de dicha recurrencia varía ampliamente entre los artículos. Se define recurrencia como una nueva masa dentro de los 2 cm de la incisión previa que se desarrolla hasta 1 año postoperatorio.

La combinación de scores de Ki67 y antígeno nuclear de proliferación celular han sido pronósticos para la recurrencia local, ya que estos perros tienen tiempos de supervivencia significativamente menores (Garret, 2014).

Para la mayoría de los MCT grado I y grado II, un margen lateral de 2 cm y un plano fascial en profundidad es suficiente. Por lo tanto, es razonable concluir que una

resección menos agresiva no resultaría en una velocidad de recurrencia mayor para tumores pequeños de bajo grado, y facilita la reconstrucción de la herida. Cuando hay dudas con respecto a los márgenes, deben también enviarse biopsias desde el lecho tumoral (Blackwood y col., 2012).

Aunque una escisión completa de un MCT siempre debe ser el objetivo del tratamiento quirúrgico, esto no siempre es factible o logrado. Perros con MCT extirpados de forma incompleta, seguirán requiriendo el control local de la enfermedad. Si es posible, se debe realizar una resección por etapas, utilizando márgenes de 2-3 cm alrededor de la cicatriz de la escisión anterior y un plano fascial profundo. Si esto no es factible, se recomienda radioterapia en el sitio. Los tumores en las extremidades, por ejemplo, casi siempre pueden ser controlados con amputaciones, pero el uso rutinario de radioterapia adyuvante y escisión quirúrgica marginal produce altas tasas de control local, así como un excelente resultado funcional. La escisión incompleta de MCT de grado intermedio, en todas las localizaciones, tratados con radioterapia adyuvante dan como resultado un intervalo de período libre de enfermedad de 1 a 2 años en 81% a 95% de los casos (Welle y col., 2008).

Para los tumores donde la escisión completa no es factible debido a la extensión de la enfermedad, el enfoque dependerá de los objetivos del tratamiento y de la estadificación completa. En estos casos, en la estadificación completa se recomienda incluir una biopsia por incisión para determinar el grado del tumor antes de la cirugía. En casos en los que la paliación es el objetivo, el tratamiento previo con quimioterapia o corticosteroides puede ser considerado antes de la cirugía citorreductora (Boston, 2011).

### 3.1.13. b. Terapia radiante

Los MCT son muy radiosensibles, y múltiples reportes muestran que la radiación fraccionada es una terapia adyuvante efectiva luego de cirugías con márgenes incompletos con una cura local en el 75 – 96 % de los perros (Garret, 2014).

Éstos tienden a ser localmente infiltrantes y, en consecuencia, la radioterapia (RT) parece eliminar la enfermedad residual en el sitio quirúrgico. La presencia de enfermedad microscópica podría resultar en el desarrollo de enfermedad recurrente o metastásica. Es controvertido si todos los perros con MCT grado 2 deben recibir RT. Sin embargo, incluso aquellos perros con escisiones supuestamente completas tuvieron recurrencia. A todos los perros con MCT en estadio 2 y con evidencia histopatológica de células neoplásicas en el margen del sitio de escisión, se les debe ofrecer RT. Aunque la mayoría de estos pacientes no tienen enfermedad sistémica, es muy importante realizar un estudio completo de diagnóstico. La RT es un tratamiento que requiere mucho tiempo, y no debe ser utilizada como único tratamiento si existe diseminación sistémica (Al-Sarraf y col., 1996).

Además, también se puede aplicar radioterapia preoperatoriamente para reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía (Welle y col., 2008).

Aún con las tecnologías existentes, no es posible lograr un plan de tratamiento que elimine por completo la exposición de los tejidos normales.

Los tejidos u órganos que se encuentran en el trayecto de los haces, se ven afectados a medida que la radiación los atraviesa. Ciertas regiones de la piel necesitarán recibir tratamiento cuando se use una fuente externa de radiación (Collen y Mayer, 2008).

Las reacciones radiactivas agudas y autolimitantes tienen mayor incidencia y más gravedad en perros con MCT, posiblemente debido a la desgranulación de los MC y liberación de enzimas proteolíticas y aminas vasoactivas. Las reacciones pueden ser más notables en las extremidades distales, donde el tegumento es delgado, necesiéndose prudencia para prevenir el autodaño en los perros tratados de esta manera. Los efectos agudos de la terapia radiante por lo usual remiten dentro de las 2 semanas de completar las aplicaciones (Oglivie y Moore, 2008).

### 3.1.13. c. Quimioterapia

La quimioterapia puede usarse en perros de tres maneras:

- Donde se requiera terapia sistémica en lugar de regional, para tratar, retrasar o prevenir metástasis diseminadas, en tumores de alto grado.
- En una planificación neoadyuvante, antes de la cirugía o la radioterapia, para reducir la carga tumoral (tumores de bajo grado) y mejorar la posibilidad de lograr una escisión completa, o para que sea más fácil y seguro irradiar la masa. Sin embargo, no hay estudios que evalúen adecuadamente la eficacia de la quimioterapia en este entorno.
- Para tratar la enfermedad microscópica residual donde la cirugía más extensa no es posible y la radioterapia no está disponible (Blackwood y col., 2012).

La quimioterapia se reserva para aquellos animales en los cuales la cirugía y la radioterapia no son factibles o no han sido exitosas (Gerritsen y col., 1998).

La enfermedad metastásica es más frecuente en perros con MCT de grado 3 y en pacientes con resecciones incompletas de los tumores cutáneos. Cuando los MCT hacen metástasis o se diseminan en forma sistémica, las terapias localizadas (cirugía o terapia radiante) sólo son adecuadas como paliativas del malestar para mejorar la calidad de vida del paciente (Tabla 6) (Oglivie y Moore, 2008).

Glucocorticoides: se han descrito variados tratamientos usando corticoides solos o con fármacos como la vinblastina, combinados con abordajes quirúrgicos o irradiaciones de linfonodos en tumores de grado 3, en general con resultados alentadores para el caso de tumores cutáneos y nada promisorios para tumores asociados a mucosas. Los tumores de la piel respondieron mejor que los del tracto digestivo (Torres y Eslava, 2006).

En un estudio realizado sobre veinticinco perros con MCT de origen natural, estos fueron tratados con prednisolona oral diaria (1 mg / kg) durante 28 días. Cinco perros (20%) tuvieron una reducción en el volumen del tumor y fueron considerados con respuesta positiva al tratamiento. Cuatro de estos experimentaron una remisión parcial y uno experimentó una remisión completa. Los tiempos de supervivencia para los cinco respondedores fueron 3, 5, 6, 7.5 y mayor de 28 meses, respectivamente, concluyendo que la prednisolona es efectiva en algunos MCT caninos (McCaw y col., 1994).

Los glucocorticoides (GCC) como la prednisolona pueden inhibir la proliferación del MCT 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 y col., 1997).

Básicamente son paliativos, pero pueden suceder algunas respuestas a largo plazo. La prednisolona (2mg/kg/día, oral, 2 semanas, luego 1 mg/kg/día por medio) se administra en tanto no haya progreso tumoral. Se desconoce el mecanismo exacto de los efectos citotóxicos sobre los MCT. Existen receptores para GCC en el citoplasma de los MC, estos sitios podrían intervenir en la susceptibilidad de los MCT a estos.

Las proteínas de resistencia a multidrogas (glucoproteína-p y proteína asociada a resistencia a multidrogas) fueron detectadas en el 25 % de los MCT cutáneos caninos. Estas proteínas son importantes en la resistencia de las células tumorales a los GCC (Oglivie y Moore, 2008).

Vinblastina: La vinblastina (VBL) es un potente alcaloide vegetal que se ha utilizado en el tratamiento de las neoplasias hemolinfáticas en perros, y varias neoplasias malignas humanas. Se ha descrito como un agente activo para la neoplasia de MC caninos (Thamm y col., 1999).

La VBL es un agente antitumoral conocido por disminuir la dinámica y el ensamblaje de los microtúbulos, lo que resulta en la detención de la división celular en la metafase. Los mecanismos de acción sugeridos incluyen la inducción de efectos citolíticos en células no divididas, inducción de apoptosis, interferencia con el suministro vascular del tumor e interferencia con la síntesis de ADN, ARN y proteínas intracelulares (Rassnick y col., 2008).

Es un irritante perivascular severo, debe administrarse a través de un catéter intravenoso de primera inserción, colocado en forma limpia. Es además potencialmente inmunosupresora y debe hacerse chequeo hematológico previo a cada dosis. La recomendación es que, en una situación práctica general, la droga no debe administrarse si los neutrófilos están por debajo de  $3 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$  o el recuento plaquetario es menor al rango normal (Blackwood y col., 1012; Garret, 2014; Oglivie y Moore, 2008).

La dosis de VBL de 2 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal es la recomendada para su uso en el tratamiento de perros con cáncer, la toxicidad hematopoyética y no hematopoyética grave es poco común cuando se administra esta dosis, lo que sugiere que algunos perros podrían tolerar dosis más altas.

La quimioterapia con VBL se usa comúnmente en el tratamiento de los tumores de MCT cutáneos caninos, típicamente para tumores de alto grado, enfermedad no resecable, y estadio clínico avanzado (Rassnick, 2008; Bailey y col., 2008).

Se han utilizado dosis crecientes de VBL para perros, con una dosis segura media que oscila entre 2,67 mg/m<sup>2</sup> y 3,5 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, hay una falta de evidencia de que una dosis de VBL más alta pueda proporcionar beneficios terapéuticos a largo plazo (Bailey y col., 2008).

Lomustina: La lomustina [ciclohexilcloroetilnitrosourea (CCNU)] es un agente alquilante que pertenece al grupo de las nitrosourea y se considera un agente de quimioterapia oral bien tolerado. La principal toxicidad limitante de la dosis es la mielosupresión con neutropenia aguda, seguida de trombocitopenia. La administración crónica puede resultar en disfunción hepática (Hay y Larson, 2019).

La lomustina, se absorbe completa y rápidamente en el tracto gastrointestinal. Después de su absorción, CCNU sufre una rápida degradación química y un

metabolismo por las enzimas microsomales hepáticas. Debido a que se degrada rápidamente, los efectos antitumorales probablemente son producidos por uno de los metabolitos y no por el compuesto original. Los metabolitos se excretan principalmente por los riñones, pero también se produce excreción biliar y circulación enterohepática. CCNU y sus productos de degradación tienen pesos moleculares bajos y son altamente solubles en lípidos, dos propiedades que facilitan su entrada en el líquido cerebroespinal (Kristal y col., 2004).

Las tasas de respuesta al tratamiento con lomustina como agente único en perros con MCT son del 1 al 42% (Bavcar y col., 2017).

En un estudio se administró a 19 perros en dosis de 90 mg/m<sup>2</sup>, oral, cada 4 semanas. Un perro tuvo respuesta completa durante 15 meses, y 7 parciales durante un promedio de 3 meses (1 a 9 meses). Esta droga se puede combinar con seguridad con prednisolona. Debe evaluarse el hemograma y perfil hepático antes de cada administración, suspendiendo su aplicación si hay trombocitopenia o hiperactividad enzimática hepática (Oglivie y Moore, 2008).

No hay pautas establecidas, pero algunos oncólogos sugieren que el tratamiento debería suspenderse si ALT excede a 250 UI L<sup>-1</sup>, o luego de un máximo de seis dosis o 6 meses de tratamiento.

Sin embargo, la coadministración de denamarina con lomustina reduce los aumentos inducidos por el fármaco en las enzimas hepáticas (Blackwood y col., 2012).

Ciclofosfamida: es un agente antineoplásico, que se utiliza vía oral o inyectable a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> 1 vez por día, 3-4 días/semana o cada 3 semanas, o 250 mg/m<sup>2</sup> oral o 200 mg/m<sup>2</sup> IV 1 vez cada 3 semanas. Debe administrarse con furosemida, ya que puede producir cistitis aséptica hemorrágica en perros. Se excreta por vía renal y se metaboliza en hígado. Produce mielotoxicidad. Se utiliza en combinación con VBL y prednisolona en protocolos quimioterápicos para MCT cutáneo canino (Oglivie y col., 2008).

Los tiempos de sobrevida luego de la cirugía para MCT de alto grado se ha reportado como 15% con siete meses, 6% con 48 meses y una media de tiempo de sobrevida de 13 semanas. Se ha reportado que los perros que recibieron prednisolona/vinblastina luego de una cirugía tuvieron una respuesta clínica más favorable comparada con los que sólo recibieron control local (Thamm y col., 1999).

Protocolos quimioterápicos:

**Tabla 6.** Protocolos más comúnmente usados en el tratamiento de MCT (Blackwood y col., 2012).

PROTOCOLO	DOSIS	FRECUENCIA
Vinblastina/Prednisona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vinblastina 2 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>• Prednisolona. 2 mg/kg VO</li> <li>• 1 mg/kg VO</li> <li>• 1 mg/kg VO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 vez por semana por 4 semanas seguido de 4 tratamientos cada 2 semanas.</li> <li>• Semana 1: una vez al día.</li> <li>• Semana 2 y 3: una vez al día.</li> <li>• Luego días alternos.</li> </ul>
Vinblastina/Ciclofosfamida/Prednisona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vinblastina 2 – 2.2 mg/m<sup>2</sup> IV</li> <li>• Ciclofosfamida 200 – 250 mg/m<sup>2</sup></li> <li>• Prednisolona 1 mg/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cada 3 semanas. Día 1 y 21 del protocolo.</li> <li>• Oral días 8 y 11 del protocolo.</li> <li>• Una vez al día. Disminuir y discontinuar ente las 24 y 32 semanas.</li> </ul>
Vinblastina/Lomustina/Prednisolona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vinblastina 2 mg/ m<sup>2</sup> IV</li> <li>• Lomustina 70 mg/m<sup>2</sup> VO</li> <li>• Prednisolona 1 mg/kg VO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 dosis. 1 semana</li> <li>• 1 dosis semana 3.</li> <li>• Repetir ambas cada 3 semanas por 6 meses.</li> <li>• Días alternos.</li> </ul>
Lomustina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lomustina 60 a a 90 mg/m<sup>2</sup> VO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cada tres semanas, cuatro veces.</li> </ul>

*Vinblastina/Prednisolona:* En un estudio realizado por Thamm y col. (1999), se observó que los efectos adversos del uso del protocolo prednisolona y VBL en las dosis mencionadas anteriormente fueron aceptables, con solo un 5% de los perros que desarrollaron toxicidad grave, los cuales requirieron hospitalización o interrupción de la terapia sin registrarse muertes relacionadas con el tratamiento. La prednisolona y la VBL proporcionaron una supervivencia más prolongada en los pacientes con MCT de grado III que la cirugía sola.

Además, los datos sugieren que la terapia adyuvante con prednisolona y VBL se emplea mejor después de la resección inicial del tumor, en lugar de en el tiempo de recurrencia.

La quimioterapia con VBL y prednisolona ha demostrado una alta eficacia en perros con MCT, lo que resulta en una baja tasa de recurrencia y mejor tiempo de supervivencia general. El protocolo más común consiste en VBL a 2 mg/m<sup>2</sup>, por vía intravenosa, durante cuatro sesiones semanales, seguidas de cuatro sesiones quincenales. Además, la prednisona oral se combina en una dosis inicial de 2 mg/kg, con dosis decrecientes con el tiempo (Kluthcovsky y col., 2020).

*Vinblastina/Ciclofosfamida/Prednisolona:* El uso de una combinación de ciclofosfamida/vinblastina/prednisolona ha demostrado una tasa de respuesta del 78% en perros con MCT metastásico, la eficacia de este protocolo que combina un alcaloide de la vinca con un agente alquilante y prednisolona se ha confirmado con

una respuesta del 64% con una duración comparable a la de los protocolos combinados descritos anteriormente.

Las toxicidades se describen como leves con 11,4% a 14,2% de mielosupresión leve y 2,8% de toxicidad gastrointestinal moderada (Welle y col., 2008).

*Vinblastina/Lomustina/Prednisolona:* Hay suficientes informes con tasas de respuesta desde 11% a 57% que sostienen el uso de estas drogas para el tratamiento de MCT.

Lejeune y col. (2015) realizaron un estudio sobre 21 perros, evaluando los resultados del uso de quimioterapia adyuvante con vinblastina/lomustina/prednisolona. El protocolo de quimioterapia fue bien tolerado, no se requirieron hospitalizaciones. Las principales toxicidades registradas durante el protocolo de quimioterapia fueron la supresión de la médula ósea (siendo la neutropenia el hallazgo predominante) y la hepatotoxicidad. La mielosupresión y la toxicidad gastrointestinal se atribuyeron al fármaco administrado más recientemente.

Los resultados de este estudio sugieren que los perros con MCT de grado II pueden lograr una mediana de supervivencia a largo plazo y un intervalo libre de enfermedad prolongada cuando se tratan con un adecuado control local y quimioterapia con prednisolona, lomustina alternado con vinblastina.

La lomustina puede prolongarse durante 6 dosis. Se debe controlar antes de cada dosis de vinblastina y lomustina con hemograma completo, recuento de plaquetas, glucemia y hepatograma. La lomustina es una droga con nadir de leucopenia prolongado, a los 7 días y es hepatotóxica en sucesivas dosis.

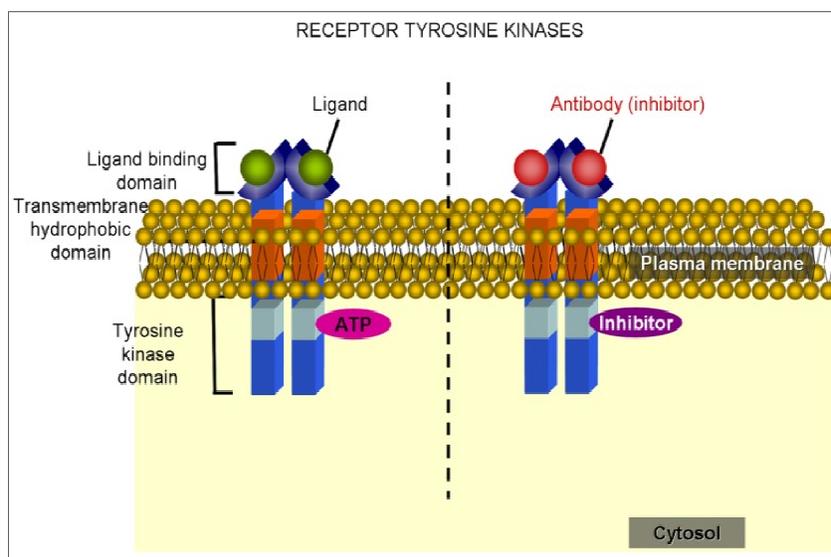
*Lomustina:* La lomustina no se ha evaluado previamente como tratamiento adyuvante para MCT completamente extirpados. Rassnick y col. en el año 1999 evaluaron el uso de lomustina en la enfermedad macroscópica con una tasa de respuesta medible del 42% (8 de 19) de los perros con MCT cutáneo y el 32% de los perros lograron una enfermedad estable. Veintidós de los 23 perros fueron tratados con prednisolona antes de recibir lomustina y los autores no establecieron una asociación significativa entre la respuesta del tumor a la prednisolona y la respuesta a lomustina.

Dada la evidencia de la eficacia de la lomustina para el tratamiento de la enfermedad MCT macroscópica, Necová y col. en el 2021 han elegido evaluar el resultado de perros con escisión completa y sin signos de metástasis tratados con lomustina adyuvante.

No se utilizó prednisolona al mismo tiempo que lomustina en esta población de pacientes. Se desconoce el papel de la prednisolona en los protocolos de quimioterapia ya que no se han realizado estudios comparativos para evaluar la eficacia de los protocolos de quimioterapia como la vinblastina o combinación de vinblastina / lomustina con o sin concurrente uso de prednisolona. Tampoco se ha evaluado el beneficio del uso de GCC en un entorno de enfermedad microscópica para MCT.

*Inhibidores de la tirosin kinasa:* las tirosin kinasas son proteínas que fosforilan otras proteínas en residuos de tirosina. Son actores clave en la transducción de la señal celular normal, que actúa para regular estrechamente la célula, crecimiento y diferenciación. Las tirosin kinasas se unen a la adenosina trifosfato (ATP) y usan esto para agregar grupos fosfato a residuos clave sobre sí mismos (denominado

"autofosforilación") y sobre otras moléculas, lo que resulta en la generación de señalización intracelular, que en última instancia conduce a alteraciones en la transcripción génica que impactan en la proliferación y supervivencia celular. Este proceso generalmente se inicia en respuesta a señales externas generadas a partir de factores de crecimiento u otros estímulos que inician la cascada de fosforilación de la tirosina. Las proteínquinas pueden estar ubicadas en la superficie celular, en el citoplasma o en el núcleo (London, 2009).



**Figura 12.** Mecanismo esquemático para la inhibición del receptor de tirosin quinasa (www.researchgate.net).

La función normal de la quinasa es fundamental para el crecimiento y la diferenciación celular, y se ha caracterizado la disfunción de varios receptores tirosin quinasa (RTK) en una variedad de tumores. Los RTK se han implicado también en la formación de nuevos vasos sanguíneos en tumores en el proceso de metástasis. La actividad normal de RTK (como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGFR] o el receptor del crecimiento endotelial vascular [VEGFR]) puede ser utilizada por el estroma tumoral para mantener la angiogénesis, promover la metástasis y sostener el entorno del nicho tumoral.

Existen moléculas pequeñas específicas inhibitoras de la tirosin quinasa (ITK) que son capaces de bloquear la actividad de los receptores por inhibición competitiva de la unión del ATP (Blackwood y col., 2012).

Son moléculas pequeñas, activas por vía oral, que tienen un efecto favorable, perfil de seguridad y se puede combinar fácilmente con otras formas de quimioterapia o radioterapia.

La quimioterapia convencional, aunque se dirige a ciertas macromoléculas o enzimas, por lo general no discrimina eficazmente entre células normales que se dividen rápidamente (p. ej., médula ósea y tracto gastrointestinal) y células tumorales, lo que conduce a varios efectos secundarios tóxicos. Por el contrario, las terapias

dirigidas interfieren con dianas moleculares que tienen un papel en el crecimiento o la progresión tumoral. Por tanto, estas terapias tienen una alta especificidad hacia las células tumorales, proporcionando una ventana terapéutica más amplia con menos toxicidad. Ellas son también, frecuentemente, útiles en la combinación con quimioterapia citotóxica o radiación para producir actividad anticancerígena aditiva o sinérgica porque sus perfiles de toxicidad a menudo no se superponen con la quimioterapia citotóxica tradicional (Arora y Scholar, 2005).

Dada la presencia de mutaciones activadoras de c-kit en MCT caninos y la importancia del c-kit de tipo salvaje en el crecimiento y la supervivencia de los mastocitos, es razonable que estos tumores probablemente responderían a una molécula pequeña inhibidora del mismo. Además, como los MC son conocidos por producir factor VEGF y contribuir al proceso de angiogénesis, la inhibición de la señalización del receptor 2 VEGF (VEGFR2), también podría mostrar actividad contra el desarrollo de estos tumores (London, 2009).

Dos inhibidores de los receptores de tirosin kinasa han sido aprobados por la Agencia Europea de Medicina (EMA) para uso en MCT canino, ambos fueron desarrollados con el receptor c-kit como objetivo.

Fosfato de Toceranib (Palladia®, Pfizer Animal Health), aprobado para uso en MCT recurrente, grado II/III no resecable.

Masitinib (Masivet®, AB Science), aprobado para uso en MCT no resecable grado II/III con mutación c-kit establecida, la cual debería ser confirmada previo al tratamiento.

El Toceranib también apunta al VEGFR2 y PDGFR, receptores tirosin kinasa que juegan un rol importante en la angiogénesis tumoral y metástasis (Blackwood y col., 2012).

*Fosfato de Toceranib:* la primera evaluación de inhibidores de la tirosin kinasa en pacientes veterinarios involucra un ensayo clínico de fase I que explora la seguridad y eficacia del ITK Palladia, multidiaria (SU11654). En 57 perros con una variedad de tumores (carcinomas, sarcomas, tumores de mastocitos, melanomas y linfomas), la tasa de respuesta más alta fue en los MCT, con 13/22 perros con mutaciones en c-kit que mostraron respuestas (n=11) o enfermedad estable (n=2) (London y col., 2012).

Este compuesto, exhibe una potente actividad inhibidora contra receptores de tirosin kinasa, incluidos VEGFR, PDGFR y c-Kit, y por lo tanto, se predice que tiene tanto actividad antiangiogénica como directamente antitumoral.

Funciona como un inhibidor competitivo de ATP, evitando así la fosforilación del receptor y la subsiguiente cascada de señales de transducción (London, 2009).

En el 2012 se realizó un estudio para proporcionar una evaluación inicial de la potencial actividad biológica del fosfato de toceranib (Palladia®) en tumores sólidos seleccionados en perros. Se incluyeron pacientes (83 perros en total) con diversas neoplasias, de los cuales se observó un beneficio clínico en un 74 % del total de los perros tratados (London y col., 2012).

El Toceranib (TOC) fue aprobado por la FDA para el tratamiento de MCT caninos en junio de 2009.

El prospecto del TOC indica que la dosis debe iniciarse a 3,25 mg/kg (la dosis máxima tolerada, DMT) en días alternos y reducir la dosis según sea necesario en función de los efectos clínicos secundarios. Si bien se ha establecido la DMT de 3,25 mg/kg, existe evidencia clínica de que se produce una buena actividad biológica cuando las dosis se inician por debajo del rango de 3,25 mg/kg, siendo también eficaz con horarios de dosificación flexibles (London y col., 2012).

La dosis de TOC (3,25 mg/kg administrados en días alternos) se determinó en el ensayo clínico de fase I inicial que estableció la DMT.

Los efectos adversos (EA) asociados con este régimen incluyeron pérdida de apetito, letargo, diarrea, vómitos, pérdida de peso, neutropenia y cojera. Además, durante el estudio de campo clínico fundamental del TOC en perros con MCT utilizando el régimen de dosificación de 3,25 mg/kg en días alternos, aproximadamente el 20% de los perros tuvo una reducción de la dosis y el 50% necesitó un descanso del fármaco debido a los EA.

Existe evidencia clínica de que ocurre actividad biológica cuando se usan dosis por debajo de la DMT de TOC en perros con una variedad de tumores. Así, dosis más bajas de TOC pueden proporcionar suficiente exposición al fármaco para provocar actividad antitumoral, lo que podría resultar en menos EA que permitan una administración más continua (Bernabe y col., 2013).

El síndrome nefrótico es un posible efecto adverso asociado con el uso de TOC que puede ser reversible con la interrupción del tratamiento. Se recomienda una monitorización cuidadosa de las proteínas en orina, la bioquímica sérica, la presión arterial y el peso del paciente durante el tratamiento con TOC.

Los efectos renales adversos incluyen azotemia, nefropatía perdedora de proteínas e hipertensión. Existe sólo un reporte sobre el desarrollo de síndrome nefrótico en un perro recibiendo TOC (Remerowski y col., 2021).

A pesar de su beneficio clínico en el tratamiento de MCT, la gran mayoría de los perros eventualmente desarrollan resistencia al TOC (Halsey, 2007).

En un estudio clínico aleatorio, controlado con grupo testigo, realizado por Halsey y col. en 2014 se constató que si bien el TOC ha demostrado una actividad biológica significativa, su utilidad está significativamente limitada por la eventual adquisición de resistencia a los medicamentos. En este estudio, del total de los perros utilizados, aproximadamente el 40% experimentaron una respuesta objetiva, mientras que el 60% restante no mostró respuesta, probablemente debido a una resistencia adquirida.

Dos tercios de los que respondieron fueron positivos para una mutación activadora en c-kit. El tiempo medio hasta la progresión del tumor en todos los que respondieron fue de 18 semanas, por lo tanto, prácticamente todos los perros con MCT tienen resistencia intrínseca al TOC o eventualmente la desarrollan.

*Masitinib*: el masitinib es un principio activo que inhibe de manera potencial y selectiva al receptor c-kit, de forma normal o mutaciones presentes en el dominio extracelular y en el dominio yuxtamembrana.

Diversos estudios han demostrado que paralelamente inhibe el PDGF, la proteína Lyn y FAK (Kinasa de adhesión focal), abriendo nuevas perspectivas para el tratamiento de tumores y prevención de metástasis para ser utilizado como agente individual o acompañado de otros anticancerígenos (Mejías, 2014).

En un estudio se evaluó la respuesta y la toxicidad en 202 perros tratados con masitinib. Las razas más frecuentes fueron Labrador Retreiver, Golden Retrievers y Boxer.

Los perros que recibieron tratamiento de primera línea con masitinib representaron el 42,1% de la población del ensayo, y el resto 57,9% había recibido tratamiento médico previo para MCT. La mayoría de los perros que se utilizaron en este estudio (65,3%) tenían tumores no resecables y el resto (34,6%) tenían tumores que fueron recurrentes después de la cirugía.

El estado mutacional de kit en las biopsias tumorales fue determinado por transcripción inversa-PCR para 191 de 202 perros. De los perros tratados con masitinib, el 26,7% tenía una mutación en kit y en los perros control se encontró un 25,6 %.

El tratamiento con masitinib prolongó significativamente el tiempo de progresión tumoral en todos los perros en comparación con el control (75 versus 118 días). Este efecto fue aún más pronunciado cuando los perros recibieron masitinib como primera línea de tratamiento (Hahn y col., 2008).

De los estudios realizados se puede asegurar que el masitinib es eficaz en el tratamiento de los MCT no resecables y proporciona beneficios en términos de supervivencia a largo plazo.

Para perros con tumores no resecables, el tratamiento con masitinib mejoró la supervivencia y las respuestas completas a largo plazo, independientemente del estado mutacional de c-kit.

Sin embargo, la mejora en la supervivencia fue más evidente en perros que tenían tumores con c-kit mutado (Hahn y col., 2010).

El masitinib se utiliza en dosis de 12.5 mg/kg una vez al día.

La formulación oral de esta clase de drogas las hace fáciles de administrar. Sin embargo, los pacientes que reciben ITKs deben ser monitoreados de cerca, como se hace con la quimioterapia convencional, ya que se han descrito reacciones adversas específicas de la droga. Los efectos secundarios más comúnmente reportados son diarrea, vómitos, edema y neutropenia, pero también se han descrito desórdenes renales con nefropatía perdedora de proteínas y anemia hemolítica (Blackwood y col., 2012).

### 3.1.13. d. *Terapia combinada ITK y quimioterapia convencional*

#### *Vinblastina/Toceranib*

La toxicidad limitante de la dosis para esta combinación fué la neutropenia, la dosis máxima tolerada es de:

- Vinblastina 1.6 mg/m<sup>2</sup> semana por medio, concurrente con Toceranib 3.25 mg/kg, VO, día por medio.

Esto representa una reducción de la dosis de vinblastina utilizado como único agente. En un estudio clínico de Fase I que se ha utilizado este protocolo, se ha obtenido una respuesta del 71 % (Blackwood y col., 2012).

#### *Vinblastina/Toceranib/Prednisolona*

En un estudio se utilizó el siguiente protocolo:

- Vinblastina 1.6 mg/m<sup>2</sup>, semana por medio, IV, un total de 8 dosis (16 semanas de tratamiento).
- Fosfato de Toceranib 2.5 mg/kg, VO, días lunes, miércoles y viernes por 16 semanas.
- Prednisolona 1 mg/kg, una vez al día por la duración del tratamiento.

Tanto para la prednisolona como el TOC se continuaron las mismas tasas de dosificación e intervalos después de la finalización del protocolo hasta por 12 meses, a menos que el animal estuviera en remisión completa.

Los pacientes seleccionados para este estudio también recibieron medicamentos adicionales durante su tratamiento para el manejo profiláctico de afecciones paraneoplásicas asociadas con MCT.

Se observó toxicidad en el 67% de los pacientes que recibió este protocolo de quimioterapia. La mayoría de los efectos tóxicos fueron gastrointestinales y musculoesqueléticos (debilidad o cojera), observados en el 81% y 48%, respectivamente, de los pacientes que experimentaron efectos secundarios.

Esta combinación demostró una respuesta en el 90% (26/29) de los pacientes con la enfermedad (Olsen y col., 2018).

### *3.1.13. e. Quimioterapia metronómica*

La quimioterapia metronómica (QM) es una modalidad terapéutica donde el agente quimioterapéutico se administra en dosis bajas y mínimamente tóxicas, de manera continua por períodos cortos y regulares, sin pausas prolongadas sin fármacos, en contraposición a la quimioterapia en dosis máxima tolerada (Gaspar y col., 2018; Miranda, 2017).

La base del éxito con este enfoque se basa en la exposición continua de células cancerosas susceptibles al fármaco, la inhibición del crecimiento de vasos sanguíneos tumorales, un proceso conocido como angiogénesis tumoral y/o alteraciones en la inmunología tumoral. También parece producirse un mayor beneficio cuando la QM se usa en combinación con agentes antiangiogénicos (Mutsaers, 2009).

Aunque inicialmente se consideró que ejercía sus efectos exclusivamente a través de mecanismos antiangiogénicos, a lo largo del tiempo, la QM ha demostrado ser una terapia multidireccional. Los mecanismos de acción más relevantes pueden dividirse actualmente en 4 grandes grupos: (1) el efecto sobre la neovascularización, (2) el efecto sobre el sistema inmunológico, (3) el efecto sobre las células cancerosas y las células madre cancerosas y (4) la inducción de la latencia del tumor (Lara, 2012; Gaspar y col., 2017).

La QM tiene una excelente tolerancia y reducción de efectos adversos en comparación con la quimioterapia citotóxica tradicional (Tripp y col., 2011).

Los regímenes metronómicos tienen 3 tipos de indicaciones clínicas:

- Tratamiento de primera línea: recomendado para pacientes diagnosticados de enfermedad avanzada y/o incurable.
- Terapia de consolidación: tras la quimioterapia convencional adyuvante, con la intención de prolongar el estado clínico de remisión adquirido en pacientes con alto riesgo de recidiva.
- Terapia de mantenimiento: como sustituto temporal de protocolos de dosis intensas, independientemente de la respuesta alcanzada, con la intención de ofrecer una mejor calidad de vida (Gaspar y col., 2017).

La QM utiliza también otros agentes no quimioterápicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y también se han incluido agentes antivasculares como los

anticuerpos monoclonales y los inhibidores del receptor de la tirosin kinasa (Barros y Repetti, 2015).

Los mediadores inflamatorios desempeñan un papel fundamental en el inicio y mantenimiento de la supervivencia y el crecimiento de las células tumorales. La expresión de ciclooxigenasa (Cox) -1 se ha descrito en tejidos normales y tumores malignos de perros, mientras que la Cox-2 normalmente está ausente en células normales, sólo se inducen en células inflamatorias y en tumores por medio de citocinas y promotores tumorales. La Cox-2 también es expresada dentro de la neovascularización tumoral y en las células tumorales, con efecto angiogénico e inmunomodulador. La Cox-2 se presenta sobreexpresada en el MCT (Gaspar y col., 2017).

Dentro de los agentes utilizados en el régimen metronómico, se encuentran:

- Meloxicam: utilizado en dosis de 0.1mg/kg/día.
- Ciclofosfamida: administrada por VO se puede administrar en cápsulas. La dosis utilizada es de 10-12mg/m<sup>2</sup>/día, puede administrarse IV en goteo durante 40 minutos. La dosis VO puede dividirse en 2 a 3 días consecutivos. Esta droga puede generar cistitis hemorrágica estéril. Ante la aparición de este signo debe discontinuarse su uso. Se puede asociar a otros inhibidores COX-2.
- Firocoxib: Se utiliza en dosis de 5 mg/kg/día.

### 3.1.13. f. Radioterapia

Se recomienda el uso de radioterapia de haz externo para márgenes quirúrgicos posoperatorios, microscópicos o enfermedad subclínica, si no es posible una resección amplia. Además, también se puede aplicar para reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía.

La radioterapia a dosis bajas de 40-45 Gy o los protocolos hipofraccionados producen una tasa de control tumoral a 1 año en aproximadamente 44% a 78% de los tumores. Las tasas de control y la duración pueden mejorarse con la aplicación de dosis totales más altas de hasta 57 Gy, pero el uso de radiación como modalidad única para el MCT debe reservarse sólo para los tumores no resecables. El tratamiento combinado de radioterapia y cirugía mejora en gran medida el control del tumor, especialmente en los casos en que la cirugía por sí sola es incapaz de controlar la enfermedad debido a problemas funcionales o limitaciones estéticas (Welle, 2008).

Kevin Hahn y col. (2004) realizaron un estudio en 31 perros con MCT solitarios grado III con resección incompleta, para determinar la eficacia (duraciones de remisión y supervivencia) de la radiación de días alternos. Se administró radiación (52 Gy en un protocolo de días alternos de 18 fracciones) en un área de  $\geq 3$  cm alrededor de la cicatriz quirúrgica y a los linfonodos regionales asociados. Los perros no recibieron agentes quimioterápicos. Se evaluó la información sobre la señalización, la duración de la remisión y el tiempo de supervivencia. El resultado de este trabajo respalda el valor de evaluar la ubicación, el tamaño prequirúrgico y el grado tumoral al considerar la radiación en el manejo de MCT de grado III. Los resultados confirman que los MCT grado III son tumores biológicamente agresivos con un alta tasa de metástasis local-regionales. Sin embargo, muchos de estos tumores pueden tratarse eficazmente con el protocolo de radioterapia de días alternos local-regional. Un año

después de la radioterapia, la tasa de remisión fue del 65% y la tasa de supervivencia fue del 71%.

La terapia radiante puede amortiguar los signos de enfermedad 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 (Oglivie y Moore, 2008).

### *3.1.13. g. Inmunoterapia*

La capacidad del sistema inmunológico para reconocer y erradicar las células transformadas es la razón fundamental detrás de la aplicación de la inmunoterapia para el cáncer. Los avances recientes en la inmunoterapia contra el cáncer incluyen la terapia de bloqueo de puntos de control dirigida al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y al receptor de muerte programada-1 (PD-1), así como la transferencia adoptiva de células T modificadas o receptor de antígeno quimérico (CAR) de células T.

Sin embargo, a pesar del gran éxito de estas terapias, solo una fracción de los pacientes responde de forma duradera al tratamiento. Por lo tanto, un tema crítico para la traducción clínica de la inmunoterapia contra el cáncer son los factores determinantes que predicen la respuesta y, a diferencia de la quimioterapia tradicional o la terapia dirigida, es probable que los aspectos clave del medio inmunológico del paciente sean tan importantes como los factores relacionados con el tumor para determinar la respuesta y la toxicidad (Park y col., 2016).

En un estudio se testeó el efecto terapéutico de la inyección intratumoral de interleucina-2 (IL-2), en 7 perros con MCT cutáneos no resecables.

Los efectos clínicos tempranos en los siete perros con MCT cutáneo fueron: regresión completa (CR) en dos perros; regresión parcial (RP) en cuatro, y enfermedad estable (SD) en un perro. Los efectos clínicos finales fueron CR en tres perros, PR en dos perros y PD en dos perros. La conclusión en este estudio piloto muestra que la aplicación de IL-2 intratumoral puede ejercer un efecto anti-MCT. No se observaron efectos secundarios (Ziekman y col., 2013).

### *3.1.13. h. Corticoides intralesional*

La administración de triamcinolona intralesional sola o combinada con tratamientos sistémicos, incluidos los corticosteroides administrados por vía oral, la quimioterapia y la radioterapia, pueden ser un tratamiento seguro y eficaz para los MCT en perros.

Las oportunidades para este tratamiento pueden incluir a los propietarios que rechazan el tratamiento convencional, cuando la ubicación del tumor requiere una reducción inmediata en tamaño o si hay presencia de condiciones comórbidas.

Además, el tratamiento intralesional puede ser beneficioso para los perros que requieren un retraso en el tratamiento debido a los efectos adversos de la quimioterapia (Case y Burgess, 2018).

La inyección intralesional de triamcinolona, 1 mg/cm de diámetro tumoral cada 2 semanas, produce un buen control paliativo local (Oglivie y Moore, 2008).

### 3.1.13. i. Agua desionizada intraregional

La inyección de agua desionizada intraregional se ha recomendado como un adyuvante en una resección incompleta, pero no en todos los casos ha demostrado ser eficaz (Blackwood y col., 2012).

Oglivie y Moore (2008) mencionan que las inyecciones eran dolorosas si se empleaban volúmenes sustanciales, y algunos perros necesitaban sedación profunda y anestesia. Ellos no recomiendan esta técnica ya que puede demorar o impedir medidas más convenientes.

### 3.1.13. j. Criocirugía

La criocirugía tiene el potencial de ser una opción terapéutica eficaz para el tratamiento de los tumores de mastocitos caninos, tanto malignos como benignos. Los hallazgos proporcionan una caracterización de referencia de las respuestas celulares y moleculares de una línea celular de MCT a la congelación, así como identificar la temperatura de - 20°C a - 25°C como el rango crítico para la destrucción completa de MC tumorales, dependiendo del tiempo de retención (Santucci y col., 2020).

Esta terapia es usada para tratar MCT pequeños (<1 cm), pueden causar degranulación celular. La utilidad de esta técnica se limita a áreas con tumores pequeños donde una excisión completa es difícil (Blackwood y col., 2012).

### 3.1.13. k. Electroquimioterapia

La electroquimioterapia (EQT) es un novedoso tratamiento utilizado en Europa desde 2006 para el tratamiento de tumores cutáneos y subcutáneos de cualquier histología que consiste en la administración ya sea por vía local o sistémica de un agente antineoplásico con baja permeabilidad celular, seguido de la aplicación de un campo eléctrico sobre la superficie del tumor. Este campo provoca la apertura de poros en la membrana celular que permiten el ingreso de dicho agente aumentando de esta forma su toxicidad en el interior del tumor unas 1000 veces. El agente más utilizado es la bleomicina a una concentración de 1,5 UI/ml, aunque existen estudios con cisplatino y doxorubicina.

Como la bleomicina es escasamente permeable a la membrana celular, esta no ingresa en células que no hayan sido “electroporadas”, o lo hace en muy baja concentración (Tellado y col., 2015).

La EQT es bien tolerada por los pacientes y es un procedimiento de mínima invasión. Se ha utilizado con éxito como tratamiento adyuvante, usando pulsos eléctricos bifásicos y bleomicina inyectada en tejido peritumoral. En general la tasa de respuesta es del 85% (Kodre y col., 2009).

Realizada mediante administración combinada de bleomicina por vía local y sistémica permite mejorar la respuesta en tumores que no presentan per-se una respuesta satisfactoria al tratamiento convencional de EQT.

El procedimiento comienza con la administración en bolo intravenoso de 15 UI/m<sup>2</sup> de bleomicina, luego de 8 minutos se administra la bleomicina intratumoral a 0.25 UI/cm<sup>3</sup> de tumor y se prosigue a realizar las aplicaciones de pulsos eléctricos. Cada aplicación consiste en un tren de 8 pulsos de 1000 voltios de amplitud y 100

microsegundos de duración a 10Hz.

Es posible que la mejora en la respuesta observada se fundamente en una correcta distribución de la droga en el tumor con la administración combinada por vía local y sistémica. Si bien se ha demostrado una buena respuesta en múltiples sesiones de EQT, ésta modalidad permite obtener resultados similares en un solo procedimiento (Tellado y col., 2015).

Los MCT mayores de 1 cm no deben ser atacados directamente con pulsos eléctricos, para evitar complicaciones locales y sistémicas (Spugnini y col., 2006).



**A.** Masa de 2.4 cm (día 1)



**B.** Día 45



**C.** Remisión completa (Día 60)

**Figura 13. A, B y C.** Caso de un paciente canino macho Schnautzer de 8 años con un Mastocitoma semi-maduro grado 2 (Patnaik) y estadio IIa WHO, no responsivo a quimioterapia convencional y sin posibilidad de resección quirúrgica completa con los márgenes correspondientes. Se aplicó EQT local con bleomicina luego de la cual se puede observar una respuesta completa luego de 60 días de realizada una única sesión de ECT (Tellado, Vetoncología).

### 3.1.13. I. Stelfonta

En enero de 2020 la empresa australiana de ciencias biológicas QBiotics Group Limited anunció el primer registro de una molécula pequeña, tigilanol tigolato (TT), con la aprobación, de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) del Stelfonta, como un medicamento veterinario oncológico.

Stelfonta está indicado para el tratamiento de MCT subcutáneos no resecables, no metastásicos (estadificación de la OMS) y MCT cutáneos no resecables y no metastásicos en perros. Los tumores deben tener un volumen inferior o igual a 8 cm y deben ser accesibles para la inyección intratumoral (Demand y col., 2020).

El TT es un éster de cadena corta derivado de las semillas de Fontainea picrosperma (Árbol australiano blushwood) que se inyecta directamente en el tumor, allí aumenta la permeabilidad del endotelio vascular, causa inflamación de la membrana mitocondrial y de la membrana de la célula tumoral, inhibe así el crecimiento e induce la muerte de las células tumorales. Tiene un efecto inmunomodulador y juega un papel en la regresión tumoral. El TT activa la cascada de señalización de la proteína quinasa C y así sucesivamente modifica la replicación celular (Pek, 2020).

El producto funciona en gran medida a través de la activación de la proteína quinasa, que estimula localmente el sistema inmunológico, destruyendo el tumor y el suministro de sangre del tumor; este es seguido de una rápida curación del sitio con cicatrices mínimas (Figura 9). El fabricante agrega que un solo tratamiento con Stelfonta es suficiente para destruir completamente los tumores en el 75 por ciento de los casos y que puede administrarse sin necesidad de anestesia general. Tanto para el animal como para su dueño, este nuevo tratamiento puede ser una vía para preservar una mejor calidad de vida (Demand y col., 2020).

Para administrar STELFONTA® se debe medir con precisión la longitud, el ancho y la profundidad del tumor (en cm).

Determinar el volumen del tumor:

- Volumen del tumor (cm<sup>3</sup>) = ½ x [largo (cm) x ancho (cm) x profundidad (cm)]

Luego determine la dosis correcta:

- Dosis (ml) = volumen tumoral (cm<sup>3</sup>) x ½ (Brown y col., 2021).



**A.**



**B.**

**Figura 14.**

**A.** Comienza el efecto oncolítico e inflamatorio.

En cuestión de horas: STELFONTA® comienza a actuar, con cambios visibles en el sitio del tumor. Las células del tumor y los vasos sanguíneos del tumor comenzarán a descomponerse, lo que provocará un cambio de color en el tumor e hinchazón en el lugar del tratamiento.

**B.** Mayor permeabilidad de la vasculatura tumoral.

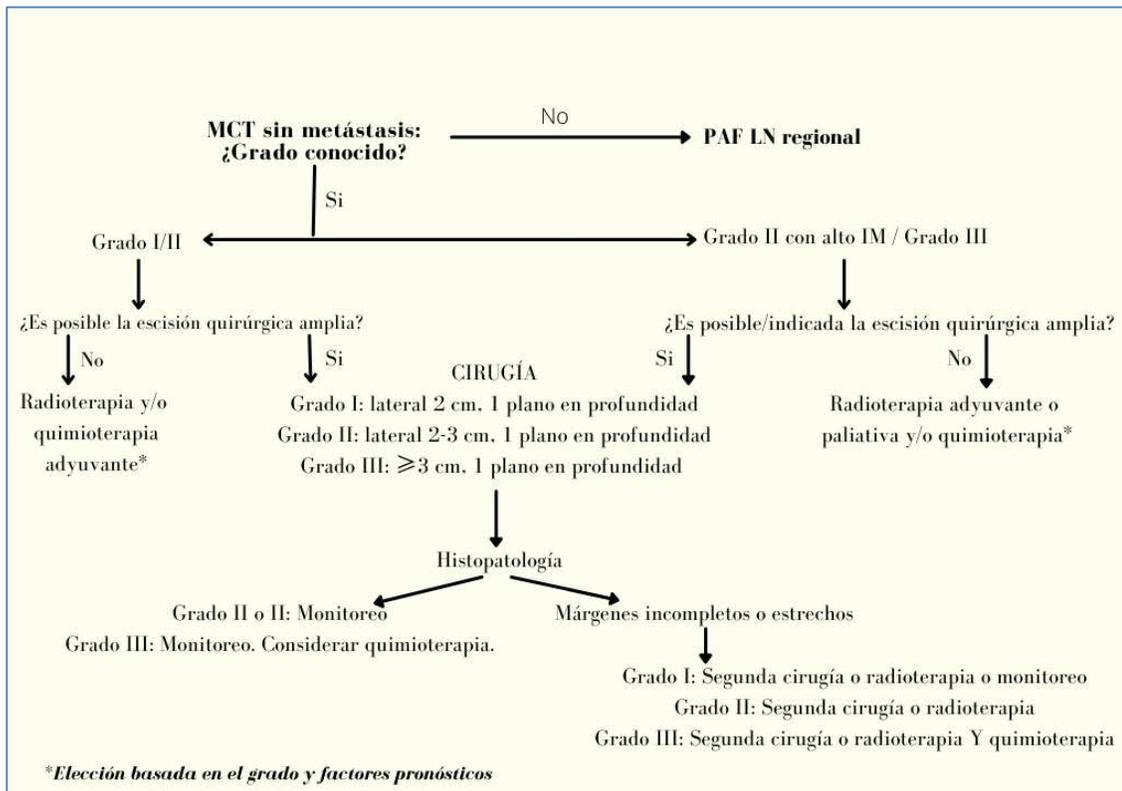
En cuestión de días: el tumor puede volverse negro. La superficie puede volverse blanda y el líquido puede filtrarse del tumor a medida que continúa descomponiéndose. La hinchazón en el sitio de tratamiento puede continuar y causar algunas molestias al perro.

Si queda tejido tumoral visible 4 semanas después del tratamiento inicial, se debe volver a medir el tumor y calcular una nueva dosis para un segundo tratamiento.

Brown y col. (2021) realizaron un estudio para evaluar la eficacia del TT intratumoral como una opción de tratamiento local. Dieciocho perros con MCT diagnosticados citológicamente por patólogos veterinarios como tumor de alto grado o sospecha de alto grado fueron tratados con TT. La dosis se basó en el volumen tumoral (0,5 mg TT/cm<sup>3</sup> de volumen tumoral) y se administró por vía intratumoral utilizando una técnica de inyección en abanico para maximizar la distribución por toda la masa tumoral.

La eficacia se evaluó en función de la presencia/ausencia de una respuesta completa (RC) a la terapia en los días 28 y 84. Para los perros que no lograron una RC después de 28 días, el protocolo se repitió con una segunda inyección de TT intratumoral. Diez de los 18 perros (56%) en este estudio lograron y mantuvieron una RC al menos 84 días después de su primer o segundo tratamiento. Seis pacientes estaban vivos y disponibles para la evaluación a los 2 años, tres de ellos estaban libres de recurrencia y otros tres pacientes estaban libres de recurrencia después de un segundo ciclo de tratamiento (Brown y col., 2021).

Este estudio demostró una posible relación entre la tasa de respuesta y el volumen tumoral. El MCT de alto grado, de menor volumen ( $\leq 2$  cm<sup>3</sup>) tuvo una tasa de respuesta comparable a otros estudios, pero el volumen más grande ( $> 2$  cm<sup>3</sup>) tuvo una tasa de respuesta más pobre (Brown y col, 2021).



**Figura 15.** Algoritmo de tratamiento de una masa cutánea sin signos de metástasis. Si hay más de una opción de tratamiento dado, se enumeran en orden de preferencia (Blackwood, L. y col, 2012)

### 3.1.13. m. Terapia de sostén

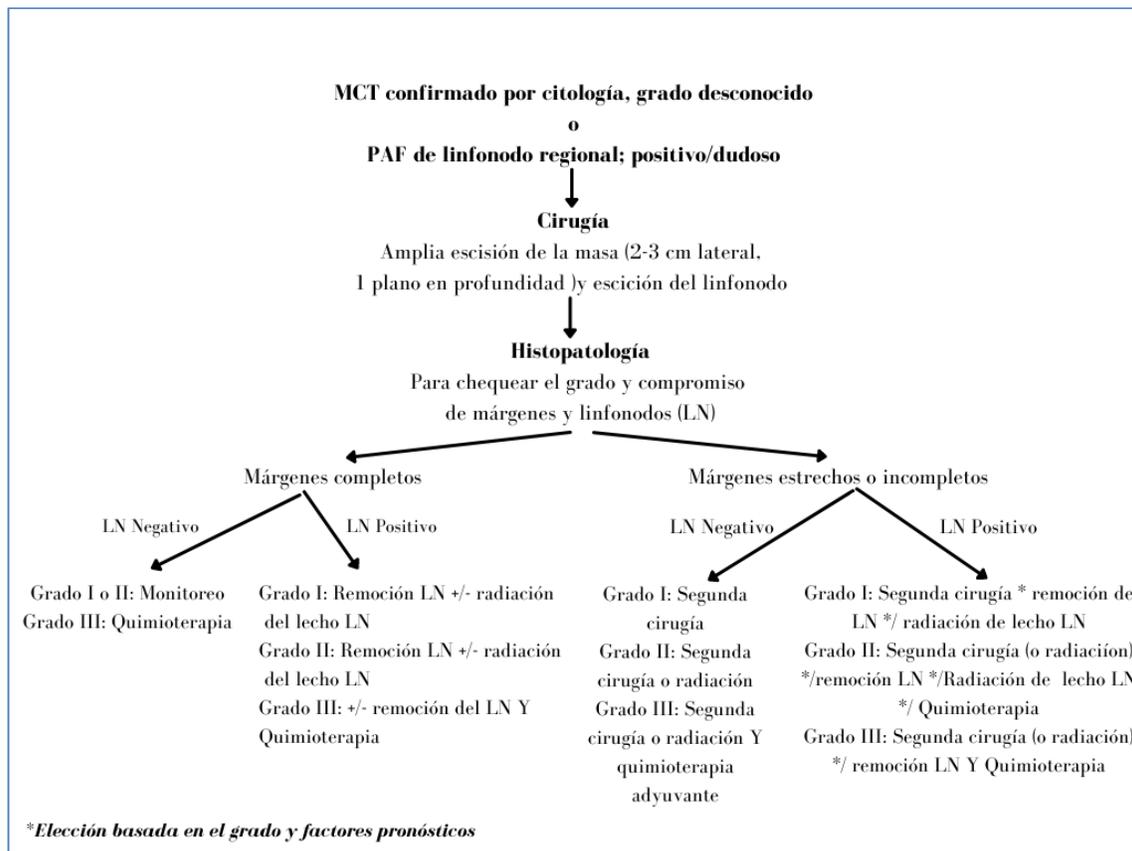
Es importante la farmacoterapia auxiliar en el MCT canino. Los animales deben recibir bloqueantes H1, por la rápida degranulación de los mastocitos neoplásicos durante la cirugía o la quimioterapia. Se debe prevenir la ulceración gastrointestinal, asociada a los altos niveles de histamina (Oglivie y Moore, 2008).

Para esto se administra:

- Cimetidina 4 mg/kg VO cada 8 horas
- Ranitidina 2 mg/kg VO cada 12 horas
- Famotidina 0.5 – 1 mg/kg VO cada 12 – 24 horas
- Omeprazol 0.5 – 1 mg/kg VO cada 24 horas

Esto suele ocurrir en perros con procesos extensos y sustanciales, recurrencia de enfermedad cutánea o diseminación sistémica del MCT.

Los perros con evidencia de ulceración gastrointestinal se pueden tratar con sucralfato en dosis de 0.5 – 1 g/8 horas VO. (Blackwood y col., 2012).



**Figura 16.** Algoritmo de tratamiento para una masa cutánea si no hay ningún grado disponible y PAF sugiere afectación del ganglio linfático regional. Si se da más de una opción de tratamiento, se enumeran en orden de preferencia (Blackwood, L. y col., 2012).

### **3.2. Mastocitoma Intestinal**

Son raros los MCT en sitios extracutáneos. Según Ozaki y col. (2002), las razas miniatura, especialmente el Maltés, fueron las más afectadas.

La mayoría de los signos clínicos asociados con el MCT son causados por la liberación de histamina, heparina y otras aminas vasoactivas. Normalmente se manifiestan, en el 50% de los casos, como una masa abdominal que provoca anorexia, vómitos o diarrea (Carrillo, 2010).

Se ha informado que los sitios primarios en caninos con MCT visceral incluyen la válvula ileocecal, linfonodos mesentéricos craneales, porción dorsal caudal del mediastino y ganglios linfáticos hepatopancreáticos. El intestino delgado está involucrado con mayor frecuencia que el intestino grueso. Es común la metástasis a linfonodos regionales (Takahashi y col., 2000).

La supervivencia está en el rango de 25 días a 5 meses a pesar de la quimioterapia coadyuvante. En caso de malignidad intestinal, los márgenes de resección (enterectomía) debería incluir 4-8 cm de intestino macroscópicamente sano (Buracco, 2014).

#### 4. CONCLUSIÓN

El mastocitoma canino es una de las neoplasias cutáneas más frecuentes en caninos presentando una predisposición racial que indica la influencia de un componente genético en su aparición. Aunque se desconoce su origen, se ha constatado la presencia de una mutación en el proto oncogen c-kit en un alto porcentaje de los perros con presencia de mastocitoma. Este dato ha sido clave en el desarrollo de nuevas drogas para controlar el desarrollo de este tumor. El principal objetivo de este trabajo ha sido la profundización en los tratamientos disponibles para esta enfermedad. Concluimos así, que dentro del plan terapéutico para el paciente, asume gran importancia realizar una adecuada clasificación del tumor y estadificación del paciente, dos criterios que a su vez son fundamentales para el pronóstico del caso, ya que se trata de una neoplasia con una presentación muy variable y un pronóstico difícil de predecir.

Establecido el diagnóstico de la enfermedad, el tratamiento a instaurar dependerá principalmente de las características clínicas, el estadio clínico y el grado tumoral. Si bien el tratamiento de elección para el mastocitoma canino es la resección quirúrgica completa, esto no siempre es posible, existiendo terapias de adyuvancia para estos casos. Además de la radioterapia de adyuvancia y la quimioterapia convencional, se han desarrollado nuevas drogas como los ITK que reducen los efectos adversos de la quimioterapia convencional, con la facilidad además de la administración oral, siendo estos dos puntos, ampliamente beneficiosos tanto para el paciente como para el tutor. Además pueden combinarse con la quimioterapia convencional.

La electroquimioterapia es un novedoso tratamiento de mínima invasión, bien tolerado por los pacientes, que utiliza pulsos eléctricos y bleomicina que se inyecta de forma intratumoral y/o vía sistémica.

Dentro de la terapéutica para esta enfermedad, también se utiliza la quimioterapia metronómica que en contraposición a la quimioterapia convencional, se administra en dosis bajas y minimamente tóxicas, de manera continua, por períodos cortos y regulares. Esta modalidad resulta en una excelente tolerabilidad y una reducción de los efectos adversos a las drogas. Sumado a estas nuevas modalidades terapéuticas, se suma en el último tiempo una nueva droga, Stelfonta, destinada a aquellos tumores que por su localización no permiten una resección quirúrgica amplia, pudiendo ser utilizada localmente y sin necesidad de someter al animal a una sedación, dando al animal una mejora en su calidad de vida.

La combinación de varias modalidades de tratamiento son generalmente específicos para cada situación clínica, y esta coordinación se logra mediante la evaluación multidisciplinaria preoperatoria de el paciente.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

- Arora, A., y Scholar, E.M. (2005). Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315(3), 971-979.
- Al-Sarraf, R., Mauldin, G.N., Patnaik, A.K., y Meleo, K.A. (1996). A prospective study of radiation therapy for the treatment of grade 2 mast cell tumors in 32 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(6), 376-378.
- Austen, K.F., y Boyce, J.A. (2001). Mast cell lineage development and phenotypic regulation. *Leuk Res*, 25, 511-518.
- Bailey, D.B., Rassnick, K.M., Kristal, O., Chretien, J.D., y Balkman, C.E. (2008). Phase I dose escalation of single agent vinblastine in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(6), 1397-1402.
- Barros, V.T., y Repetti, C.S. (2015). Quimioterapia metronômica em cães: revisão de literatura Metronomic chemotherapy in dogs: a review. *Revista Portuguesa de Ciência Veterinárias*, 110, 593-594.
- Bavcar, S., De Vos, J., Kessler, M., De Fornel, P., Buracco, P., Murphy, S., y Argyle, D.J. (2017). Combination toceranib and lomustine shows frequent high grade toxicities when used for treatment of non-resectable or recurrent mast cell tumours in dogs: A European multicentre study. *The Veterinary Journal*, 224, 1-6.
- Bernabe, L.F., Portela, R., Nguyen, S., Kisseberth, W.C., Pennell, M., Yancey, M.F., y London, C.A. (2013). Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose. *BMC Veterinary Research*, 9(1), 1-10.
- Blackwood, L., Murphy, S., Buracco, P., De Vos, J.P., De Fornel-Thibaud, P., Hirschberger, J., y Argyle, D.J. (2012). European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and comparative oncology*, 10(3), e1-e29.
- Boston, S.E. (2011). Canine Mast Cell Tumors. En ACVS (Ed.), *Veterinary Symposium* (pp. 347-352). Chicago: ACVS.
- Bowles, C.A., Kerber, W.T., Rangan, S.R.S., Kwapien, R., Woods, W. y Jensen, E.M. (1972). Characterization of a transplantable, canine, immature mast cell tumor. *Cancer research*, 32(7), 1434-1441.
- Brown, G.K., Campbell, J.E., Jones, P.D., De Ridder, T.R., Reddell, P., y Johannes, C.M. (2021). Intratumoural treatment of 18 cytologically diagnosed canine high-grade mast cell tumours with tigilanol tiglate. *Frontiers in Veterinary Science*, 8.
- Buracco, P., (2014). Diagnóstico y tratamiento de los tumores gastrointestinales (estómago, intestino delgado y grueso e hígado) más importantes del perro y del gato. En FIAVAC (Ed.), *Congreso FIAVAC XIV* (pp. 51-53). Buenos Aires.
- Carrillo, J.D., Buendia, A., Soler, M., Belda, E., Sánchez, J., Murciano, J., y Agut, A.

- (2010). Mastocitoma intestinal de grado III en el perro: a propósito de un caso clínico. *Clínica veterinaria de pequeños animales*, 30(4), 253-259.
- Case, A., Burgess, K. (2018). Safety and efficacy of intralesional triamcinolone administration for treatment of mast cell tumors in dogs: 23 cases (2005–2011). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 252(1), 84-91.
- Collen, E.B., y Mayer, M.N. (2008). Acute oropharyngeal effects of full-course radiation treatment of tumors of the head. *The Canadian Veterinary Journal*, 49(5), 509.
- Conroy, J.D. (1983). Canine skin tumors. *J Am Vet Med Assoc*.
- Cooley, D.M., Schlittler, D.L., Glickman, L.T., Hayek, M., y Waters, D.J. (2003). Exceptional longevity in pet dogs is accompanied by cancer resistance and delayed onset of major diseases. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(12), B1078-B1084.
- Cowell y Tyler's, (2020). Diagnóstico Citológico y Hematológico del perro y del gato. (5ta ed.). China: Elsevier.
- Demand, V.O., Leaders, T., y Newswire, P., (2020). QBiotics Receives First Registration for Tigilanol Tiglate with European Medicines Agency Approval of Stelfonta (R). *The Leaders*.
- Denis, A., Yamasaki, K., Cruz, J. C., & Verdes, J. M. (2020). Epidemiology of Canine Mast Cell Tumors in Uruguay. *Braz J Vet Pathol*, 13(3), 581-584.
- Dias, M.C., (2006). *Estudo da aplicabilidade de critérios morfológicos e morfométricos para a graduação de mastocitomas cutâneos em caninos*. Universidade Federal de Pelotas, Brasil.
- Garrett, L.D., (2014). Canine mast cell tumors: diagnosis, treatment, and prognosis. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 5: 49.
- Gaspar, T.B., Henriques, J., Marconato, L. y Queiroga, F.L., (2018). The use of low-dose metronomic chemotherapy in dogs—insight into a modern cancer field. *Veterinary and comparative oncology*, 16(1), 2-11.
- Geneser, F., Brüel, A., Christensen, E., Qvortrup, K. y Trantum-Jensen, J., (2014). Histología. (4ta.ed.). México. Editorial Médica Panamericana.
- Gerritsen, R.J., Teske, E., Kraus, J.S., y Rutteman, G.R., (1998). Multiagent chemotherapy for mast cell tumours in the dog. *Veterinary Quarterly*, 20(1), 28-31.
- Gilreath, J.A., Tchertanov, L. y Deininger, M.W., (2019). Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clinical pharmacology: advances and applications*, 11: 77.
- Hahn, K.A., King, G.K., y Carreras, J.K., (2004). Efficacy of radiation therapy for incompletely resected grade-III mast cell tumors in dogs: 31 cases (1987–1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(1), 79-82.
- Hahn, K.A., Oglivie, G., Rusk, T., Devauchelle, P., Leblanc, A., Legendre, A., y Hermine, O., (2008). Masitinib is safe and effective for the treatment of canine

- mast cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(6), 1301-1309.
- Hahn, K.A., Legendre, A.M., Shaw, N.G, Phillips, B., Ogilvie, G.K., Prescott, D.M. y Hermine, O., (2010). Evaluation of 12-and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with nonresectable mast cell tumors. *American journal of veterinary research*, 71(11), 1354-1361.
- Halsey, C.H., (2007). *Markers and mechanisms of resistance to Toceranib phosphate (Palladia®) in canine cutaneous mast cell tumor*. (Doctoral dissertation). Colorado State University.
- Halsey, C.H., Gustafson, D.L., Rose, B.J., Wolf-Ringwall, A., Burnett, R.C., Duval, D.L., y Thamm, D.H., (2014). Development of an in vitro model of acquired resistance to toceranib phosphate (Palladia®) in canine mast cell tumor. *BMC Veterinary Research*, 10(1), 1-12.
- Hay, J.K., Larson, V.S., (2019). Lomustine (CCNU) and prednisone chemotherapy for high-grade completely excised canine mast cell tumors. *The Canadian Veterinary Journal*, 60(12), 1326.
- Henry, C.J., y Higginbotham, M.L., (2009). *Cancer Management in Small Animal Practice-E-Book*. Missouri. Elsevier Health Sciences.
- Horta, R.S., Lavalle, G.E., Monteiro, L.N., Souza, M.C., Cassali, G.D., y Araújo, R.B., (2018). Assessment of canine mast cell tumor mortality risk based on clinical, histologic, immunohistochemical, and molecular features. *Veterinary pathology*, 55(2), 212-223.
- Howard, E.B., Sawa, T.R., Nielsen, S.W., y Kenyon, A.J., (1969). Mastocytoma and gastroduodenal ulceration: Gastric and duodenal ulcers in dogs with mastocytoma. *Pathologia veterinaria*, 6(2), 146-158.
- Ishiguro, T., Kadosawa, T., Takagi, S., Kim, G., Ohsaki, T., Bosnakovski, D., y Fujinaga, T., (2003). Relationship of disease progression and plasma histamine concentrations in 11 dogs with mast cell tumors. *Journal of veterinary internal medicine*, 17(2), 194-198.
- Kaldrymidou, H., Leontides, L., Koutinas, A.F., Saridomichelakis, M.N., y Karayannopoulou, M., (2002). Prevalence, distribution and factors associated with the presence and the potential for malignancy of cutaneous neoplasms in 174 dogs admitted to a clinic in northern Greece. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 49(2), 87-91.
- Kiupel, M., Webster, J.D., Kaneene, J.B., Miller, R., y Yuzbasiyan-Gurkan, V., (2004). The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary pathology*, 41(4), 371-377.
- Kiupel, M., Webster, J.D., Bailey, K.L., Best, S., DeLay, J., Detrisac, C.J., y Miller, R., (2011). Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Veterinary pathology*, 48(1), 147-155.
- Kluthcovsky, L.C., Firmo, B.F., Cassino, P.C., De Nardi, A.B., Castro, J.L., Halila, R.L., y Engracia Filho, J.R., (2020). Comparison of Two Different Vinblastine Dosages for Treatment of Cutaneous Mast Cell Tumor in Dogs. *Acta Scientiae*

*Veterinariae*, 48.

- Kodre, V., Cemazar, M., Pecar, J., Sersa, G., CÖR, A., y Tozon, N., (2009). Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cell tumours. *In vivo*, 23(1), 55-62.
- Kristal, O., Rassnick, K.M., Gliatto, J.M., Northrup, N.C., Chretin, J.D., Morrison-Collister, K., y Moore, A.S., (2004). Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) chemotherapy in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(1), 75-80.
- Lara, A., (2012). La terapia metronómica en oncología veterinaria. En The Royal Veterinary College. *Congreso de Especialidades Veterinarias XI*. Hatfield. Inglaterra.
- Lejeune, A., Skorupski, K., Frazier, S., Vanhaezebrouck, I., Rebhun, R.B., Reilly, C.M., y Rodriguez Jr, C.O., (2015). Aggressive local therapy combined with systemic chemotherapy provides long-term control in grade II stage 2 canine mast cell tumour: 21 cases (1999–2012). *Veterinary and comparative oncology*, 13(3), 267-280.
- Lemarie, R.J., Lemarie, S.L., y Hedlund, C.S., (1995). Mast-Cell Tumors - Clinical Management. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*; 17:1085.
- London, C.A., y Seguin, B.S., (2003). Mast cell tumors in the dog. *Vet Clin Small Anim*, 33, 473-489.
- London, C.A., Malpas, P.B., Wood-Follis, S.L., Boucher, J.F., Rusk, A.W., Rosenberg, M.P., y Michels, G.M., (2009). Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision. *Clinical Cancer Research*, 15(11), 3856-3865.
- London, C., Mathie, T., Stingle, N., Clifford, C., Haney, S., Klein, M.K., y Gillings, S., (2012). Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours. *Veterinary and comparative oncology*, 10(3), 194-205.
- London, C.A., y Thamm, D.H., (2013). Canine Mast Cell Tumors. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology-E-Book*: 335.
- London, Ch., (2009). Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. *Topics in companion animal medicine*, 24(3), 106-112.
- McCaw, D.L., Miller, M.A., Ogilvie, G.K., Withrow, S.J., Brewer Jr, W.G., Klein, M.K., y Anderson, S.K., (1994). Response of canine mast cell tumors to treatment with oral prednisone. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(6) ,406-408.
- Mejías, P., (2014). *Estudio inmunomorfométrico comparativo de la actividad angiogénica y proliferativa en mastocitoma canino de bajo y alto grado de malignidad, antes y después del tratamiento con Masinitib* (Doctoral dissertation). Universidad Andrés Bello, Chile.

- Miller, D.M., (1995). The occurrence of mast cell tumors in young Shar-Peis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 7(3), 360-363.
- Miranda, B., (2017). Metronomic chemotherapy as adjunctive treatment for cutaneous mastocytoma in dogs. *Metronomic chemotherapy as adjunctive treatment for cutaneous mastocytoma in dogs*.
- Misdorp, W., (2004). Mast cells and canine mast cell tumours. *A review. Veterinary quarterly*, 26(4), 156-169.
- Mullins, M.N., Dernell, W.S., Withrow, S.J., Ehrhart, E.J., Thamm, D.H., y Lana, S.E., (2006). Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(1), 91-95.
- Mutsaers, A.J., (2009). Metronomic chemotherapy. *Topics in companion animal medicine*, 24(3), 137-143.
- Néčová, S., Mason, S.L., y North, S.M., (2021). Outcome of dogs with intermediate grade low mitotic index high Ki67 mast cell tumours treated with surgery and single agent lomustine. *Australian Veterinary Journal*, 99(5), 146-151.
- Newman, S.J., Mrkonjich, L., Walker, K.K., y Rohrbach, B.W., (2007). Canine subcutaneous mast cell tumour: diagnosis and prognosis. *Journal of comparative pathology*, 136(4), 231-239.
- Nieto, A.I., (2009). Diferencias en la determinación del grado de malignidad entre las citologías y las biopsias en los mastocitomas caninos. *Clínica veterinaria de pequeños animales. AVEPA*, 29(3), 0159-163.
- North, S.M., Banks, T.A., (2009). *Small Animal Oncology E-Book: An Introduction*. Elsevier Health Sciences.
- Northrup, N.C., Howerth, E.W., Harmon, B.G., Brown, C.A., Carmicheal, K.P., Garcia, A.P., y Gieger, T.L., (2005). Variation among pathologists in the histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors with uniform use of a single grading reference. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 17(6), 561-564.
- O'Keefe, D.A., Couto, C.G., Burke-Schwartz, C., y Jacobs, R.M., (1987). Systemic mastocytosis in 16 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1(2), 75-80.
- O'Keefe, D.A., (1990). Canine mast cell tumors. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.*, 20.
- Ogilvie, G.K., y Moore, A.S., (2008). *Manejo del paciente canino oncológico*. República Argentina: Intermédica.
- Olsen, J.A., Thomson, M., O'Connell, K., y Wyatt, K., (2018). Combination vinblastine, prednisolone and toceranib phosphate for treatment of grade II and III mast cell tumours in dogs. *Veterinary medicine and science*, 4(3), 237-251.
- Ozaki, K., Yamagami, T., Nomura, K., y Narama, I., (2002). Mast cell tumors of the gastrointestinal tract in 39 dogs. *Veterinary pathology*, 39(5), 557-564.

- Park, J.S., Withers, S.S., Modiano, J.F., Kent, M.S., Chen, M., Luna, J.I., y Canter, R.J. (2016). Canine cancer immunotherapy studies: linking mouse and human. *Journal for immunotherapy of cancer*, 4(1), 1-11.
- Patnaik, A.K., Ehler, W., y MacEwen, E.G., (1984). Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol*, 21, 469-474.
- Pek, F., (2020). *Dijagnostika i liječenje mastocitoma u pasa* (Diagnóstico y tratamiento de mastocitomas en perros). Doctoral dissertation. University of Zagreb. Faculty of Veterinary Medicine. Internal Diseases Clinic, 28-29.
- Poggiani, S., Terra, E.M., Neto, R.T., Costa, M.T., y Amorim, R.L., (2012). Canine cutaneous mast cell tumor: biologic behavior and its correlation with prognostic indicators.
- Raskin y Meyer, (2016). *Citología canina y felina*. (3ra. ed.). Missouri. Elsevier.
- Rassnick, K.M., Moore, A.S., Williams, L.E., London, C.A., Kintzer, P., Engler, S. y Cotter, S., (1999). Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (lomustine). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(6), 601-605.
- Rassnick, K.M., Bailey, D.B., Flory, A.B., Balkman, C.E., Kiselow, M.A., Intile, J., y Autio, K., (2008). Efficacy of vinblastine for treatment of canine mast cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(6), 1390-1396.
- Rech, R., Graça, D., Kommers, G.D., Sallis, E., Raffi, M. y Garmatz, S.L., (2004). Mastocitoma cutâneo canino: estudo de 45 casos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 56, 441-448.
- Remerowski, S.M., Herrera, C., y Donnelly, L., (2021). Toceranib phosphate-associated nephrotic syndrome in a dog: a case report. *BMC Veterinary Research*, 17(1),1-5.
- Ríos, A., (2008). Mastocitoma canino y felino. *Clínica veterinaria de pequeños animales*, 28, 135-142.
- Sabattini, S., Scarpa, F., Berlato, D., y Bettini, G., (2015). Histologic grading of canine mast cell tumor: is 2 better than 3? *Veterinary pathology*, 52(1), 70-73.
- Santucci, K.L., Snyder, K.K., Van Buskirk, R.G., Baust, J.G., y Baust, J.M., (2020). Characterization of canine mastocytoma cell response to cryoablation. *International Journal of Veterinary Science and Research*, 6(1), 005-013.
- Spugnini, E.P., Vincenzi, B., Baldi, F., Citro, G., y Baldi, A., (2006). Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely resected canine mast cell tumors. *Anticancer research*, 26(6B), 4585-4589.
- Takahashi, T., Kadosawa, T., Nagase, M., Mochizuki, M., Matsunaga, S., Nishimura, R., y Sasaki, N., (1997). Inhibitory effects of glucocorticoids on proliferation of canine mast cell tumor. *Journal of veterinary medical science*, 59(11), 995-1001.
- Takahashi, T., Kadosawa, T., Nagase, M., Matsunaga, S., Mochizuki, M., Nishimura, R., y Sasaki, N., (2000). Visceral mast cell tumors in dogs: 10 cases (1982–1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(2), 222-226.

- Tellado, M., Maglietti, F., Olaiz, N., Michisnki, S., y Marshall, G., (2015). Nueva modalidad de Electroquimioterapia: administración local y sistémica de bleomicina para el tratamiento de tumores no respondedores en caninos y felinos. *Asociacion de veterinarios especializados en Argentina*.
- Teske, E., Kirpensteijn, J., y Rutteman, G., (2007). A mastocytoma in a dog. *Tijdschrift voor diergeneeskunde*, 132(4), 122-126.
- Thamm, D., Mauldin, E., y Vail, D., (1999). Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor—41 cases (1992–1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 491-497.
- Thompson, J., Pearl, D., Yager, J, Best, S., Coomber, B., y Foster, R., (2011). Canine subcutaneous mast cell tumor: characterization and prognostic indices. *Veterinary Pathology*, 48(1), 156-168.
- Tripp, C., Fidel, J., Anderson, C., Patrick, M., Pratt, C., Sellon, R., y Bryan, J., (2011). Tolerability of metronomic administration of lomustine in dogs with cancer. *Journal of veterinary internal medicine*, 25(2), 278-284.
- Vicario, C., i Freixa, C., (2018). Factores clínicos y patológicos importantes en el pronóstico del mastocitoma canino. *Clínica veterinaria de pequeños animales: revista oficial de AVEPA, Asociación Veterinaria Española de Especialistas en Pequeños Animales*, 38(4), 235-240.
- Torres, G., y Mocha, P., (2006). Mastocitoma canino. *Orinoquia*, 10(2), 45-51.
- Webster, J.D., Yuzbasiyan-Gurkan, V., Miller, R.A., Kaneene, J.B., y Kiupel, M., (2007). Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication. *Veterinary pathology*, 44(3), 298-308.
- Welle, M.M., Bley, C.R., Howard, J., y Rüfenacht, S., (2008). Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Veterinary dermatology*, 19(6), 321-339.
- Yancey, M.F., Merritt, D.A., Lesman, S.P., Boucher, J.F., y Michels, G.M., (2010). Pharmacokinetic properties of toceranib phosphate (Palladia™, SU11654), a novel tyrosine kinase inhibitor, in laboratory dogs and dogs with mast cell tumors. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 33(29) 162-171.
- Ziekman, P.G, Den Otter, W., Tan, J.F., Teske, E., Kirpensteijn, J., Koten, J.W., y Jacobs, J.J., (2013). Intratumoural interleukin-2 therapy can induce regression of non-resectable mastocytoma in dogs. *Anticancer Research*, 33(1), 161-165.