UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL VÍNCULO ENTRE MASTOCITOMA CUTÁNEO CANINO Y GONADECTOMÍA, EN PACIENTES QUE ACUDEN AL CENTRO HOSPITAL VETERINARIO (UDELAR).

por

Br. Fabio FUNCASTA
Br. Federico GARCÍA

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

Orientación: Medicina Veterinaria Ciencia

MODALIDAD: Estudio Poblacional.

MONTEVIDEO
URUGUAY
2024

Página de aprobación

Tesis de Grado aprobada por:

Presidente de Mesa:

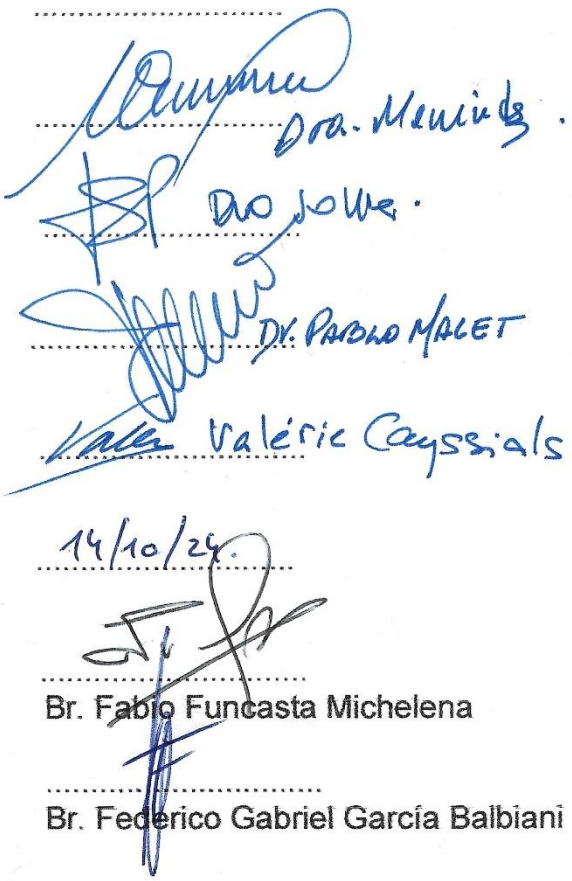
Segundo Miembro (tutor):

Tercer miembro:

Cuarto miembro (co-tutor):

Fecha:

Autores:



Br. Fabio Funcasta Michelena

Br. Federico Gabriel García Balbiani

AGRADECIMIENTOS

Esta ha sido una carrera llena de experiencias y emociones, hemos conocido a las personas más increíbles, nos formamos como futuros profesionales y como personas, queremos agradecer a todos los que de una u otra forma formaron parte de esto:

Agradecemos a nuestra casa de estudios y sus docentes por la formación recibida, y por guiarnos durante la carrera.

A nuestra tutora Dra. Florencia Sollier por su energía, alegría, motivación y entusiasmo constante que nos brindó en cada momento.

A nuestra cotutora Lic. Valerie Cayssials por su apoyo, paciencia, persistencia, entusiasmo y compromiso.

A la Dra. Alicia Decuadro, Dra. Cecilia Amaral, Dra. Cecilia Menéndez, Dra. Micaela Sosa, Dra. Natalia Bartesaghi y Br. Alejandra Larrea por abrirnos las puertas en el área de oncología y por apoyarnos en el desarrollo de este trabajo.

Al personal de biblioteca por su disponibilidad y atención.

A los compañeros del Hospital de Facultad de Veterinaria por su apoyo y por facilitarnos información para realizar esta tesis.

Y especialmente a nuestra familia y amigos que nos han visto transitar este camino y nos han apoyado en todas las circunstancias.

TABLA DE CONTENIDO

Página de aprobación 2
AGRADECIMIENTOS 3
TABLA DE CONTENIDO 4
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS 5
1. RESUMEN 6
2. SUMMARY 7
3. INTRODUCCIÓN 8
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA 10
4.1 Oncología y su importancia. 10
4.2 Definiciones en oncología. 11
4.3. Tumores cutáneos. 11
4.4 Mastocitos. 12
4.5 Mastocitoma. 13
4.5.1 Generalidades. 13
4.5.2 Etiología. 14
4.5.3 Predisposición racial y por género. 15
4.5.4 Comportamiento biológico. 15
4.5.5 Signos clínicos. 16
4.5.6 Diagnóstico. 17
4.5.5 Tratamiento. 20
4.6 Relación de la gonadectomía con la incidencia de mastocitoma. 21
4.6.1 Fisiología reproductiva. 22
4.6.2 Alteración hormonal. 22
4.6.3 Relación entre MCT y caninos castrados. 22
5. HIPÓTESIS 24
6. OBJETIVOS: 24
6.1 Objetivo general: 24
6.2 Objetivos específicos: 24
7. MATERIALES Y MÉTODOS 25
8. RESULTADOS 26
9. DISCUSIÓN 34
10. CONCLUSIÓN 39
11. REFLEXIONES FINALES 39
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 40
Anexo 1 54

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1- Clasificación de neoplasias de mastocitos en caninos……13 y 14
Tabla 2- Sistema de estadificación clínica para MCT cutáneos caninos…….20
Tabla 3- Características demográficas de los pacientes atendidos en el Centro Hospital Veterinario (2017-2022)……...27
Tabla 4- Distribución de pacientes según estado reproductivo al momento del diagnóstico y sexo en grupo casos y en controles……..….32
Tabla 5- Frecuencia de participantes según exposición (estado reproductivo: castrados vs enteros) en el grupo de Casos y de Controles)..……33
Tabla 6- Análisis de regresión logística multivariado ajustado entre los grupos Caso MCT y Control para evaluar los factores de exposición: estado reproductivo, edad y sexo……..……34

Figura 1. Distribución de los MCT en las diferentes regiones corporales**….**……...28
Figura 2. Distribución de los pacientes según el tamaño del MCT al diagnóstico y la evolución que presentó hasta dicho momento Distribución de los MCT en las diferentes regiones corporales……..……...29
Figura 3 Grado histopatológico de los pacientes con MCT sometidos a cirugía según Kiupel et al. (2011)…….....…29
Figura 4. Distribución de los pacientes según su grado del MCT, utilizando escala de Kiupel et al. (2011), y el tamaño tumoral al diagnóstico…….30
Figura 5. Distribución de los pacientes según su grado del MCT, utilizando escala de Kiupel et al. (2011), y el desarrollo tumoral al momento del diagnóstico…….31
Figura 6. Fármacos quimioterápicos utilizados en los pacientes con MCT ……....31
Figura 7. Relación entre el momento de castración y la presentación del MCT.....32
Figura 8. Distribución de pacientes según sexo y estado reproductivo en el grupo de casos (n=126) y de controles (n=141). Se excluyeron los casos sin datos sobre condición reproductiva al momento del diagnóstico (n=15)……..…..33

1. RESUMEN

El mastocitoma cutáneo es el tumor maligno de piel que tiene mayor prevalencia en caninos. Tiene gran variabilidad clínica y comportamiento biológico diverso. Se asocia fuertemente con una predisposición racial, pero no sexual y se encuentra mayormente en adultos y gerontes. Recientes estudios apoyan la teoría de que la gonadectomía influye en la presentación de este tipo de neoplasia cutánea.
Esto está basado en que, tras la orquiectomía u ovariectomía, hay una supresión de esteroides sexuales que provocan alteraciones en la retroalimentación negativa del eje hipotálamo hipofisario gonadal con efectos sobre órganos no reproductivos, aumentando el riesgo de patologías en los mismos.

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la existencia de asociación entre la gonadectomía y la presentación del mastocitoma cutáneo en caninos (MCT). Para ello fueron seleccionados los registros clínicos de pacientes caninos atendidos entre 2017 y 2022 en el Centro Hospital Veterinario de la Universidad de la República, con el objetivo de realizar un estudio descriptivo y estadístico para correlacionar estas variables.

Entre los resultados principales, podemos destacar que la incidencia del MCT se encuentra asociada al estado reproductivo (el cual interacciona con el sexo), y a la edad. Las hembras castradas presentan mayor riesgo de desarrollo de MCT que los machos castrados. También observamos que el aumento de la edad actúa como un factor de riesgo a la enfermedad. Sin embargo, no se evidenció una clara predisposición sexual al desarrollo del MCT.

2. SUMMARY

Cutaneous mastocytoma is the malignant skin tumor that has the highest prevalence in canines. It has great clinical variability and diverse biological behavior. It is strongly associated with a racial, but not sexual, predisposition and is found mostly in adults and seniors. Recent studies support the theory that gonadectomy influences the presentation of this type of skin neoplasia.
This is because, after orchiectomy or oophorectomy, there is a suppression of sexual steroids that cause alterations in the negative feedback of the hypothalamus-pituitary-gonadal axis with effects on non-reproductive organs, increasing the risk of pathologies in them.

This study aimed to evaluate the existence of an association between gonadectomy and the presentation of cutaneous mastocytoma in canines (MCT). For this purpose, the clinical records of canine patients treated between 2017 and 2022 at the Veterinary Hospital Center of the University of the Republic were selected, with the objective of carrying out a descriptive and statistical study to correlate these variables.

Among the main results, we can highlight that the incidence of MCT is associated with reproductive status (which interacts with sex) and age. Spayed females have a higher risk of developing MCT than spayed males. We also observed that increasing age acts as a risk factor for the disease. However, a clear sexual predisposition to the development of MCT was not evident.

3. INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano donde se desarrollan la mayor cantidad de tumores, estos son muy frecuentes en los caninos (Dobson, Samuel, Milstein, Rogers, y Wood, 2002; Hauck y Oblak, 2022; Kok et al., 2019). Pueden originarse a partir de las células que forman las distintas capas de la piel y clasificarse en tres tipos, benignos, in situ y cáncer (Argyle, Khanna y Giancristofaro, 2020). La mayoría de los tumores cutáneos diagnosticados y reportados son de naturaleza benigna, mientras que dentro de los malignos el de mayor prevalencia es el mastocitoma (Martins et al., 2022). Éstos, también denominados tumores de células mastocíticas (MCT) son neoplasias hematopoyéticas caracterizadas por una proliferación y/o acumulación descontrolada de mastocitos neoplásicos en algún sitio del organismo (Kiupel y Camus., 2019; Misdorp, 2004; Sledge, Webster y Kiupel, 2016).

La etiología aún es incierta, también se desconoce el porqué de su alta incidencia en caninos. No tienen predisposición sexual, suelen encontrarse en perros adultos y gerontes (Rothwell, Howlett, Middleton, Griffiths, y Duff, 1987; Śmiech et al., 2018). Existe predisposición racial, siendo el bóxer, bull terrier, bulldog francés, labrador retriever, sharpei, weimaraners, teckel y cruzas las razas más predispuestas y el pastor alemán, chihuahua, caniche, yorkshire terrier y cocker spaniel las razas menos susceptibles (De Nardi et al., 2002; Pierini et al., 2019; Shoop et al., 2015; Villamil et al., 2011).

Los MCT tienen un comportamiento biológico extremadamente variable (de Nardi et al., 2022). Se desarrollan más comúnmente como nódulos o tumores solitarios, pero también pueden presentarse como múltiples tumores en la piel y/o, con menos frecuencia, en el tejido subcutáneo (Kiupel, 2017). Los principales métodos utilizados para su diagnóstico son la citología y la histopatología (de Nardi et al., 2022). Existen sistemas de clasificación citológicos como son el sistema de Kiupel o el sistema de Camus (Camus et al., 2016). La histopatología se considera la principal herramienta para sugerir el comportamiento biológico de los MCT cutáneos y subcutáneos, y es fundamental en la toma de decisiones terapéuticas y la investigación (Willmann et al., 2021). Se han validado dos sistemas de clasificación para los MCT cutáneos (Kiupel et al., 2011; Patnaik et al., 1984; Willmann et al., 2021), sistema de clasificación Patnaik (grado I, II y III) o Kiupel (bajo grado o alto grado). Utilizando el sistema de clasificación de Patnaik y Kiupel en conjunto, los MCT cutáneos se pueden dividir en 4 categorías con diferentes pronósticos: grado I/grado bajo, grado II/grado bajo, grado II/grado alto, y grado III/grado alto (Horta et al., 2018). Existen marcadores pronósticos adicionales que permiten respaldar el pronóstico y la decisión de tratamiento del paciente, por ejemplo, el marcaje inmunohistoquímico con diferentes anticuerpos (Séguin et al., 2006).

Una vez realizado el diagnóstico de MCT se debe proceder a la estadificación para determinar el potencial metastásico del tumor (London y Thamm, 2013). El abordaje terapéutico se debe determinar para cada caso de forma individual en base al diagnóstico y la estadificación, puede incluir cirugía, electroquimioterapia, medicación y/o quimioterapia (de Nardi et al., 2022). La resección quirúrgica es la principal modalidad terapéutica indicada, siempre que sea posible, en base a las condiciones clínicas del paciente y su estadificación (Oliveira et al., 2020). Se debe evitar la

manipulación excesiva del tumor, evitando de esta forma la desgranulación de los mastocitos y posteriores efectos adversos (Fossum, 2021).
La castración, además de evitar patologías reproductivas en machos y hembras, también elimina la fuente principal de testosterona o estrógeno, que actúa sobre el hipotálamo basal del cerebro y el núcleo supraquiasmático (Hart y Hart, 2021; Zink et al., 2014; Zwida y Kutzle, 2016). En los caninos castrados no hay fuente de hormonas gonadales, por lo que se pierde la retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis, lo que genera que los niveles de LH aumenten y permanezcan altos, incluso hasta treinta veces su valor normal en caninos enteros (Beijerink, Buijtels, Okkens, Kooistra y Dieleman, 2007; Kutzler, 2020; Welle et al., 2006). Estos niveles suprafisiológicos de LH podrían generar efectos donde hay receptores para ellos, que no solo están en los órganos reproductivos, sino que también se encuentran en el tracto gastrointestinal, aparato urinario, glándula tiroides, articulaciones, ligamentos, linfocitos y en la piel (Zink et al., 2014). La función de estos receptores en tejidos no reproductivos no está clara, pero pueden inducir la división celular y estimular la liberación de óxido nítrico (Greene y Ginther, 2015).

Las gónadas ya no deben considerarse meros órganos sexuales auxiliares o productores de gametos, sino glándulas endocrinas necesarias para una salud metabólica, endocrinológica, musculoesquelética y antineoplásica normal (Kutzler, 2023).

Existen diversos estudios en los que relaciona la castración en machos y hembras con una mayor incidencia de MCT (Hart, Hart, Thigpen y Willits., 2020; Kutzler, 2020; Pierini et al., 2019; White, Hohenhaus, Kelsey y Procter-Gray., 2011).
También se relacionó la edad de castración con mayor incidencia de MCT, siendo los castrados luego de los 12 meses lo más susceptibles, esto fundamentado en un supuesto efecto protector del estrógeno, que, en caso de realizarse la gonadectomía éste se perdería, lo que aumentaría la incidencia al MCT (Torres de la Riva et al., 2013).

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1 Oncología y su importancia.

Las enfermedades naturales en animales de compañía, como el cáncer, son a menudo similares y a veces idénticas a las enfermedades humanas, en términos de etiología, progresión y respuesta al tratamiento (Kol et al., 2015; Paynter, Dunbar, Creevy y Ruple, 2021)

El NCI (*National Cancer Institute*) (s.f.b) define a la oncología como la medicina especializada en el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

El cáncer es una de las principales causas de muerte tanto en humanos como en caninos (Bronson, 1984; Manuali et al., 2019; Pinho, Carvalho, Cabral, Reis y Gärtner, 2012, Vail y MacEwen, 2000), por lo que merece su estudio e investigación.

Las enfermedades oncológicas son uno de los desafíos sanitarios más importantes de nuestra época. El control de las enfermedades infecciosas, la mejora en la calidad de vida, tratamientos y la prevención llevaron a un aumento de la expectativa de vida. Esto dio lugar a que, sobre la segunda mitad del siglo XX, emergiera un nuevo perfil epidemiológico en el cual las enfermedades crónicas y degenerativas, especialmente la patología cardiovascular y el cáncer, se constituyeron en las primeras causas de muerte (Linet., 2000; Inoue y Sugiura, 2021; Pugliese, Falcone, Alibrandi, Zirilli y Passantino, 2022).

Según los datos publicados por la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (2023) en agosto del 2023, en Uruguay anualmente se registran unos 17100 casos nuevos de cáncer en humanos, en tanto las tasas de mortalidad han descendido en el período entre 1990-2021. Las enfermedades oncológicas representaron en 2022 el 20,2% del total de defunciones de acuerdo con los datos de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular (2023) de septiembre del 2022, siendo la segunda causa de muerte luego de las enfermedades cardiovasculares con el 23,5% del total.

Su perfil es similar al observado en los países desarrollados, por ejemplo, en Europa el Instituto Nacional de Estadística (INE) de España determinó que en 2021 las enfermedades del sistema circulatorio se mantuvieron como primera causa de muerte con el 26,4% del total, seguida de las enfermedades oncológicas con el 25,2% del total. El NCI (2022) de Estados Unidos en su informe anual del 2022 determinó que entre 2015 y 2019 las tasas de mortalidad por cáncer disminuyeron, en promedio, un 2,3 % anual para los hombres y un 1,9 % anual para las mujeres. Entre 2014 y 2018, las tasas de nuevos casos de cáncer se mantuvieron estables para los hombres y aumentaron ligeramente (0,2% anual, en promedio) para las mujeres.

En medicina veterinaria los registros oncológicos son escasos, han sido de corta duración y esporádicos lo que hace compleja la comparación (Brønden, Flagstad y Kristensen, 2007; De Biase et al., 2023; Tedardi et al., 2015).

Igualmente, diversas publicaciones determinan patrones similares que, en los humanos, donde las enfermedades oncológicas son la principal causa de muerte en caninos de edad media y avanzada, junto con la senilidad y las enfermedades cardiovasculares (Adams, Evans, Sampson y Wood, 2010; Bronson, 1982; Inoue y Sugiura, 2021; Kent, Burston, Dank, Bannasch y Rebhun, 2018; Klopfenstein, Howard, Rossetti y Geissbühler, 2016; Michell, 1999; Proschowsky, Rugbjerg y Ersbøll, 2003; Pugliese et al., 2022).

Las principales causas que llevan a practicar la eutanasia en caninos son las enfermedades neoplásicas, las degenerativas y las congénitas (Mota-Rojas, Domínguez-Oliva, Martínez-Burnes, Casas-Alvarado y Hernández-Ávalos, 2023). En

Uruguay, un estudio del año 2012 por Damian, Ruiz, Acosta y Garcia, determinó que la principal causa de eutanasia en clínicas de Montevideo era por neoplasias.
Un estudio de López y Zubiría, (2023) donde se evaluó la calidad de vida de los caninos oncológicos determinó que el tipo de tumor es de gran importancia ya que puede alterar la calidad de vida del paciente.
En los EE. UU. se estima, según datos de la NCI (s.f.a.), que cada año se diagnostican aproximadamente 500 nuevos casos de cáncer por cada 100.000 habitantes, mientras que en los caninos la estimación es de aproximadamente 5.300 diagnósticos de cáncer/100.000 habitantes. Esto determina que se diagnostican 2,5 veces más cánceres en caninos y que esto representa una incidencia de más de 10 veces la de la población humana con la que conviven (Schiffman y Breen, 2015).
En 2021 la prevalencia del cáncer canino fue ligeramente menor a la de los humanos, 3,4% frente al 5%, y la incidencia mayor, 2,8 frente a 0,06%, según la encuesta realizada en marzo de 2022 por Gallup Take Charge en EE. UU.

4.2 Definiciones en oncología.

Los tumores se pueden clasificar en tres tipos; benignos, los cuales pueden surgir en cualquier tejido del organismo, pueden crecer localmente y su importancia clínica radica en su capacidad de generar compresiones que generan obstrucción o presión. In situ, en los que la lesión parece contener células cancerosas, pero el tumor permanece dentro de la capa epitelial, sin invadir la membrana basal ni el mesénquima de soporte; y cáncer, que a menudo se refiere a un tumor maligno caracterizado por una división celular incontrolada y capaz de invadir localmente y metastatizar a distancia (Argyle et al., 2020). La *American Cancer Society* (s.f.) define al cáncer como un grupo de enfermedades caracterizado por el crecimiento descontrolado y propagación de células anormales.
Por lo tanto, puede ser considerado como un conjunto de enfermedades o un proceso de varios pasos desencadenados por la acumulación de mutaciones genéticas combinadas con la alteración de los mecanismos epigenéticos reguladores que impulsan la progresión de una célula normal a una célula cancerosa altamente maligna (Argyle, 2020; Wogan, Hecht, Felton, Conney y Loeb, 2004; You y Jones, 2012).

4.3. Tumores cutáneos.

La piel es el órgano donde se desarrollan la mayor cantidad de tumores, estos son muy frecuentes en los caninos (Dobson, et al., 2002; Hauck y Oblak, 2022; Kok et al., 2019). Pueden oscilar entre el 49,9% y el 75,8% de todas las lesiones cutáneas (Machado et al., 2018; Santos et al., 2020).
Las neoplasias se pueden originar a partir de células epiteliales, mesenquimales, redondas y melanocíticas, las cuales conforman las distintas capas de la piel. La etiología es mayormente desconocida, muchos estudios son en base a la epidemiología, se sabe que la influencia o interacción de múltiples factores etiológicos, incluyendo el efecto citopático ejercido por determinados agentes virales como el virus del papiloma, la acción física de radiación solar e ionizante, desequilibrios hormonales, hereditarios y disfunciones inmunológicas predisponen a la formación neoplásica (Brønden, 2010; Hauck y Oblak, 2022; Martins et al., 2022; Strafuss, 1985; Záchary, 2022,).

Entre los años 2005 y 2010 los tumores de mama fueron la principal consulta oncológica seguida por los tumores de piel en el Hospital de Facultad de Veterinaria en Montevideo, Uruguay (Elgue, Piaggio, Amaral y Pessina, 2012). Años más tarde otro estudio realizado por Fossati y Parodi, (2020) determinó que entre los años 2010 y 2017 los tumores cutáneos fueron los más frecuentes (32,95%), seguidos por los tumores mamarios (24,74%). Lo mismo se describe en la literatura internacional (Franco y Molano, 2009; Grüntzig, 2015; Martins et al., 2022; Pakhrin et al., 2007). La probabilidad de desarrollar una neoplasia cutánea aumenta con la edad del paciente, a su vez las hembras tienen mayor probabilidad en comparación con los machos. Los sitios de mayor presentación son la cabeza, las extremidades posteriores, las extremidades anteriores, el tórax y el cuello. (Bostock, 1986; Kaldrymidou, Leontides, Koutinas, Saridomichelakis, y Karayannopoulou, 2002; Kok et al., 2019; Martins et al., 2022; Pakhrin et al., 2007; Rissi y Oliveira, 2022; Santos et al., 2020).
La mayoría de los tumores cutáneos diagnosticados y reportados son de naturaleza benigna, mientras que dentro de los malignos el de mayor prevalencia es el mastocitoma (Martins et al., 2022).

4.4 Mastocitos.

Son células inmunitarias que desempeñan un papel en la inflamación, tienen un papel clave en las enfermedades alérgicas y en la inmunidad innata. (Lowrie, 2020; Tizard, 2018).
Fueron descubiertos por Paul Ehrlich a finales del siglo XIX. Las llamó "*Mastzellen*" (en alemán, bien alimentadas) ya que pensaba que sus gránulos eran restos de un proceso fagocítico que ocurría en el tejido donde se encontraban. Los mastocitos (MC) se han encontrado en prácticamente todos los grupos de vertebrados, incluidos algunos grupos de peces, y en tunicados (Beaven, 2009; Crivellato y Ribatti 2011; Molderings, 2010).
Son células hematopoyéticas derivadas de una célula progenitora mieloide pluripotencial (Kitamura, Kanakura, Fujita y Nakano, 1987).
Los precursores mastocitarios emigran desde la médula ósea a la sangre como monocitos agranulares y de aquí a los tejidos, donde terminan su diferenciación, adquiriendo las características morfológicas, inmunofenotípicas y funcionales del tejido donde se localizan, al mismo tiempo que mantienen su capacidad proliferativa (Kitamura et at., 1987; Metcalfe, 2008; Sudhakar et al, 2005). Esto está regulado por dos mecanismos, el primero depende de un factor de crecimiento derivados de fibroblastos llamado Factor de Células Madre (SCF) y el segundo depende de las interleucinas (IL) producidas por los linfocitos T (London y Thamm., 2022).
Los MC son de tamaño grande (de 15 a 20 µm de diámetro), de forma redondeada, están dispersas por el organismo en el tejido conjuntivo, debajo de la superficie de las mucosas, en la piel y alrededor de los nervios. Son fácilmente reconocibles ya que su citoplasma está repleto de un gran número de gránulos (lisosomas secretores), que se tiñen fuertemente con colorantes como el azul de toluidina. (Tizard, 2018). Esta tinción se denomina metacromasia, consiste en que los componentes de una célula o tejido cambian el color original de un tinte. Estos gránulos secretores contienen histamina y heparina. En la inflamación, estas sustancias se liberan; la histamina aumenta la permeabilidad de los vasos a los glóbulos blancos y la heparina es un anticoagulante (Lowrie, 2020).
Se encuentran en todos los órganos y tejidos, son especialmente numerosos en los lugares del organismo más expuestos a los invasores como la piel, vías respiratorias

tracto digestivo y genitourinario. En estas localizaciones están situados en el interior de los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios periféricos donde pueden regular el flujo y la migración celular.
Su localización en las superficies próximas al medio externo se debe a que son células efectoras del sistema inmunológico (células centinela), tanto de la inmunidad adquirida como innata, activándose a través de los receptores de alta afinidad para la IgE que expresan en superficie, aunque también pueden hacerlo por otros mecanismos tanto inmunológicos como no inmunológicos (Galli y Tsai., 2010, Tizard., 2018).

4.5 Mastocitoma.

4.5.1 Generalidades.

Los tumores de células mastocíticas (MCT) son neoplasias hematopoyéticas caracterizadas por una proliferación y/o acumulación descontrolada de mastocitos neoplásicos en algún sitio del organismo (Kiupel y Camus., 2019; Misdorp, 2004; Sledge et al., 2016).
Tienen una alta incidencia en caninos, se estima que es el tercer subtipo de tumor más común en piel, siendo el tumor cutáneo maligno más prevalente, representa entre el 7 y el 25% de los casos de cáncer de piel (De Nardi et al., 2018; De Souza, Fighera, Irigoyen y De Barros, 2006; Gamlem, Nordstoga y Glattre, 2008; Graf et al., 2018; Kok et al., 2019; Macy, 1985; Pakhrin et al., 2007; Tamlin, Bottema y Peaston, 2020; Villamil et al., 2011). A su vez es el quinto tumor más común en caninos menores de un año (Kim, Dobromylskyj, O'Neill y Smith, 2022).
Como se observa en la tabla 1, dependiendo de los órganos afectados, los MCT caninos se pueden dividir en tumores de mastocitos cutáneos (cMCT), tumores de mastocitos subcutáneos (scMCT), tumores de mastocitos de la mucosa (mMCT), tumores de mastocitos extracutáneos/extramucosos (eMCT) no cutáneos y leucemia de mastocitos (MCL) (Willmann et al., 2021).

Tabla 1. Clasificación de neoplasias de mastocitos en caninos. Tomada de Willmann et al. (2021).

Neoplasia de mastocitos	**Clasificación**	**Criterio diagnóstico**
Mastocitoma cutáneo		Tumor de mastocitos cutáneos confirmado histopatológicamente.
	MCT cutáneo localizado (cMCT)	Localizado en la dermis (puede extenderse al tejido subcutáneo), sin metástasis.
	CMCT metastásico regional	Ganglios linfáticos regionales/centinela metastásico.
	CMCT metastásico a distancia	Ganglios linfáticos regionales/centinela y/u otros órganos extra cutáneos afectados.
	MCT subcutáneo localizado (scMCT)	Localizado únicamente en tejido subcutáneo, sin metástasis.

	scMCT metastásico regional	Ganglios linfáticos regionales/centinela metastásico.
	scMCT metastásico a distancia	Ganglios linfáticos regionales/centinela y/u otros órganos extra cutáneos afectados.
Tumor de mastocitos de la mucosa (mMCT) (oral o intestinal)		Tumor de mastocitos confirmado histopatológicamente localizado en la mucosa.
	mMCT localizado	Sin ganglios linfáticos ni otros órganos extra cutáneos afectados. Sin lesiones cutáneas y sin evidencia de MCL.
	mMCT metastásico regional	Ganglios linfáticos regionales/centinela metastásico.
	mMCT metastásico a distancia	Ganglios linfáticos regionales/centinela y/u otros órganos extra cutáneos afectados.
Tumor de mastocitos extracutáneo/extramucoso (eMCT)		Tumor de mastocitos confirmado histopatológicamente en órganos extracutáneos/ extramucosos.
	eMCT localizado	En un órgano extracutáneo/extramucoso Sin ganglios linfáticos ni ningún otro órgano extra cutáneo involucrado Sin lesiones cutáneas y sin evidencia de MCL
	eMCT metastásico regional	Ganglios linfáticos regionales/centinela metastásico.
	eMCT metastásico a distancia	Ganglios linfáticos regionales/centinela y/u otros órganos extra cutáneos afectados.
Leucemia de mastocitos (MCL)		Se documenta afectación de la médula ósea Mastocitos circulantes >10% Sin lesiones cutáneas

Destacamos que en este trabajo nos referiremos al MCT como mastocitomas cutáneos.

4.5.2 Etiología.

La etiología aún es incierta, también se desconoce el porqué de su alta incidencia en caninos.
Históricamente se han asociado con la inflamación crónica o a la aplicación de compuestos irritantes en la piel, aunque no hay evidencias epidemiológicas de asociación con algún carcinógeno tópico (Hottendorf y Nielsen, 1967). Tampoco hay evidencia de un origen vírico o transmisión horizontal (Nielsen, 1961).

La anormalidad molecular mejor descripta para el MCT se origina en el receptor de la tirosin cinasa (KIT), este receptor se expresa normalmente en una variedad de células, entre ellas las células madre hematopoyéticas, melanocitos y mastocito. El ligando para KIT, denominado SCF promueve la diferenciación y maduración de los mastocitos normales (Kiupel, Webster, Kaneene, Miller y Yuzbasiyan-Gurkan, 2004; London y Thamm, 2022; Morini, Bettini, Preziosi y Mandrioli, 2004).
Una mutación en el gen c-KIT provocan una activación del KIT independiente del SCF y en consecuencia una desregulación de la señal desarrollando el crecimiento descontrolado de estas células y origen del tumor maligno. (London et al., 1999; Reguera et al., 2000; Turin et al., 2006; Webster, Yuzbasiyan-Gurkan, Miller, Kaneene y Kiupel, 2007; Zemke, Yamini y Yuzbasiyan-Gurkan, 2002).
Recientemente se ha demostrado que el ligando del receptor KIT, el factor de células madre (SCF), se sobre expresa en MCT caninos independientemente de las mutaciones activadoras en KIT. La producción de SCF se demostró en MCT positivos para Ki-67 mediante inmunohistoquímica. Esto sugiere que la producción autocrina/paracrina de SCF también contribuye al crecimiento y supervivencia de los MCT caninos (Halsey et al., 2017).
Se ha demostrado que las mutaciones en c- kit y la expresión alterada de KIT son indicadores de pronóstico para los MCT cutáneos caninos (Takeuchi et al., 2013; Webster et al., 2007; Zemke et al., 2002). Además, aquellos MCT que tienen mutaciones de c- kit o expresión anormal de KIT son candidatos potenciales para la terapia dirigida con inhibidores de la tirosin-quinasa (TKI) como toceranib, imatinib y masitinib (London y Thamm, 2022).
Aproximadamente del 30% al 50% de los MCT caninos histológicamente de grado intermedio y alto portan una mutación c-kit (London et al., 1999) se asocian con menores tiempos de supervivencia, un mayor riesgo de recurrencia local, metástasis y mortalidad (Takeuchi et al., 2013; Webster et al., 2007; Zemke et al., 2002).

4.5.3 Predisposición racial y por género.

No tienen predisposición sexual, suelen encontrarse en perros adultos y gerontes (Rothwell et al., 1987; Śmiech et al., 2018). El bóxer, bull terrier, bulldog francés, labrador retriever, sharpei, weimaraners, tekel y cruzas son las razas más predispuestas al desarrollo del MCT, mientras que otras razas presentan un menor riesgo de desarrollo como el Pastor Alemán, el Chihuahua, el caniche, el yorkshire terrier y el cocker spaniel (De Nardi et al., 2002; Pierini et al., 2019; Shoop et al., 2015; Villamil et al., 2011).
Estudios contemporáneos sugieren que los perros pug y bóxer tienen mayor susceptibilidad a los MCT de bajo grado, mientras que el shar-pei tiende a desarrollar tumores más agresivos (Mochizuki, Motsinger-Reif, Bettini, Moroff y Breen, 2017, Śmiech et al., 2018).

4.5.4 Comportamiento biológico.

Los MCT tienen un comportamiento biológico extremadamente variable (de Nardi et al., 2022).
El potencial metastásico de los MCT varía según su clasificación histopatológica, ocurriendo en menos del 10% de los casos de tumores de mastocitos bien diferenciados, en el 5% al 22% de las neoplasias moderadamente diferenciadas y en

el 55% al 95% de los casos pobremente diferenciados (Patnaik, Ehler y MacEwen,1984). Cuando ocurre diseminación metastásica a través de los vasos linfáticos, se asumiría que las micrometástasis pueden progresar hacia los nódulos linfáticos regionales (Marconato et al., 2008), bazo, hígado, y con menor frecuencia en pulmones y médula ósea. (Horta et al., 2018; Murphy, Sparkes, Blunden, Brearley, y Smith, 2006; Sledge et al., 2016). La presencia de metástasis es un factor pronóstico importante del procedimiento de estadificación, sugiriendo un peor pronóstico (Murphy et al., 2006; Thamm, Mauldin y Vail, 1999).
El curso del MCT cutáneo varía entre los pacientes, su crecimiento puede ser lento hasta variantes agresivas de crecimiento rápido. En raras ocasiones, pueden progresar a leucemias. En otros pacientes, se afectan sitios de tejido mucoso u otros órganos internos sin lesiones cutáneas. (Kiupel y Camus., 2019; Weiss, 2006).
En otras especies como los felinos los MCT son menos comunes y tienen comportamiento biológico menos variable, la presentación incluye enfermedad visceral, así como cutánea (Blackwood et al., 2012). En los seres humanos, la neoplasia de mastocitos varía desde una mastocitosis cutánea, también conocida como urticaria pigmentosa, se encuentra aislada de la piel, sin afectación de otros órganos y representa el 80% de todos los casos de mastocitosis en humanos afectando principalmente a bebes (Siebenhaar, Redegeld, Bischoff, Gibbs y Maurer, 2018), hasta mastocitosis sistémicas altamente agresiva que afecta órganos extracutáneos (Bodemer et al., 2010; Kiszewski, Durán-Mckinster, Orozco-Covarrubias, Gutiérrez-Castrellón y Ruiz-Maldonado, 2004; Valent, Akin y Metcalfe, 2017).

4.5.5 Signos clínicos.

Los MCT se desarrollan más comúnmente como nódulos o tumores solitarios, pero también pueden presentarse como múltiples tumores en la piel y/o, con menos frecuencia, en el tejido subcutáneo, su apariencia macroscópica puede ser muy variable (Kiupel, 2017).
Se pueden describir como de forma elevada, firme, blanda, pruriginosa, pudiendo presentar también áreas eritematosas, con o sin invasión del tejido subcutáneo y hasta en un 30% de los casos, ulceración. Algunos casos pueden presentarse con formaciones irregulares, elevadas, de consistencia blanda, sin eritema ni ulceración, y macroscópicamente pueden parecer lipomas cutáneos. Las manifestaciones cutáneas y subcutáneas son macroscópicamente similares. En términos de ubicación, alrededor del 50% de los MCT caninos se desarrollan en el tronco, el perineo y las regiones inguinogenital, el 40% en las extremidades y el 10% en la cabeza y el cuello (Daleck, Rocha y Ferreira., 2016; de Nardi et al., 2022).
Según Hahn, King y Carreras (2004), los tumores mayores de 3 cm se asocian con peor pronóstico.
MCT ubicados en cavidad oral, lecho ungueal o en regiones inguinales, perineal, escrotal y prepucial exhiben un comportamiento altamente maligno con metástasis más tempranas (Couto, 2006; Fox, 1998; Horta et al., 2018; Tams y Macy., 1981; Turrel, Kitchell, Miller y Théon, 1988).
Las masas neoplásicas de mastocitos pueden desgranularse espontáneamente, liberando moléculas bioactivas como la histamina, heparina y factor quimiotáctico para eosinófilos y enzimas proteolíticas (Daleck et al., 2009; Thamm y Vail 2007; Welle, Bley, Howard y Rüfenacht, 2008) estos pueden ejercer efectos graves y potencialmente mortales, como anafilaxia, ulceración o perforación gástrica y

duodenal, enfermedad glomerular, dolor abdominal, peritonitis y hemorragia (Tamlin et al., 2020).
La palpación del tumor puede producir eritema, ronchas (signo de Darier), edema, ulceración e inflamación en el sitio del tumor y posiblemente retraso en la cicatrización de la herida y anomalías de la coagulación local. (Blackwood et al., 2012; Daleck et al. 2016; Thamm y Vail, 2007; Welle et al. 2008).
Según Welle et al. (2008) se observaron úlceras gastrointestinales en aproximadamente del 35 al 83% de los perros con tumores de mastocitos durante el examen de necropsia.
El algunos casos el retraso en la cicatrización de las heridas quirúrgicas luego de la extracción del tumor puede estar relacionada con la liberación de aminas vasoactivas y enzimas proteolíticas por parte de los mastocitos, estos una vez unidos a los receptores de H1 y H2 pueden producir la supresión del factor de crecimiento de fibroblastos, lo que reduce la fibroplasia (Daleck et al., 2016; Welle et al. al., 2008).

4.5.6 Diagnóstico.

La evaluación diagnóstica de animales con sospecha de MCT suele tener tres objetivos: 1) diagnóstico definitivo mediante examen citológico y/o histopatológico; 2) estadificación clínica; 3) documentación de síndromes paraneoplásicos (de Nardi et al., 2018; de Nardi et al., 2022).

4.5.6.1. Diagnóstico citológico.

La mayoría de los mastocitos neoplásicos en el canino se parecen a sus homólogos no neoplásicos. Tanto los MCT cutáneos como lo subcutáneos se identifican fácilmente por citología, realizando punción con aguja fina (21 a 23 G), con o sin aspiración (Kiupel y Camus, 2019), en el 92-96% de los casos se logra un correcto diagnóstico (Blackwood et al., 2012).
La citología generalmente revela células redondas con núcleos redondos y de ubicación central que están casi oscurecidos por gránulos citoplasmáticos metacromáticos, que son característicos de este tumor, evidenciados por las tinciones de Romanowsky y sus derivados (Grandi, Beserra y Costa, 2014; MacNeill, 2011; Strefezzi et al. 2009). En ocasiones, los gránulos de mastocitos no se tiñen con la tinción Diff-Quik, lo que dificulta la identificación de estos. Si no se observan gránulos, pero las células redondas están asociadas con un infiltrado eosinofílico, se debe sospechar de MCT.
En los mastocitos, los criterios citológicos de malignidad, como la anisocariosis y la anisocitosis, no parecen correlacionarse con el comportamiento clínico del tumor (MacNeill, 2011).
Con relación a esto, existen sistemas de clasificación citológicos basados en el sistema de clasificación histológica de Kiupel (Camus et al., 2016; Hergt, von Bomhard, Kent y Hirschberger, 2016; Scarpa, Sabattini y Bettini., 2016). Las características morfológicas utilizadas en la clasificación citológica incluyen la presencia de figuras mitóticas, pleomorfismo nuclear, binucleación/multinucleación y anisocariosis. En el sistema de clasificación de Camus, (2016) otro criterio importante para asignar el grado citológico fue la granulación de los mastocitos. Este sistema los clasifica en dos grados (bajo y alto) en el que los MCT de bajo grado tienen una supervivencia prolongada y es muy poco probable que sean histológicamente de alto

grado. Mientras que los de alto grado se determina si hay una granulación deficiente o dos de las siguientes cuatro características: presencia de figuras mitóticas, pleomorfismo nuclear, binucleación o multinucleación, o anisocariosis marcada.
La clasificación citológica tiene una sensibilidad del 85 al 88%, una especificidad del 95 al 97% y una precisión global del 94%, lo que permite seleccionar la intervención terapéutica más adecuada antes de la cirugía (Shaw, Kudnig y Firestone, 2018). Sin embargo, si bien la clasificación citológica de MCT en el perro es útil para la evaluación inicial, el grado del tumor es un marcador pronóstico importante y actualmente requiere evaluación histopatológica (Hergt et al., 2016).

4.5.6.2. Diagnóstico histopatológico.

Se considera la principal herramienta para sugerir el comportamiento biológico de los MCT cutáneos y subcutáneos, y es fundamental en la toma de decisiones terapéuticas y la investigación (Willmann et al., 2021). La calidad de la muestra recolectada, la práctica de acondicionamiento, fijación y transporte determinará el resultado (de Nardi et al., 2022). Se han validado dos sistemas de clasificación para los MCT cutáneos (Kiupel et al., 2011; Patnaik et al., 1984; Willmann et al., 2021).
Patnaik et al. (1984) determinó un sistema de clasificación que divide a los MCT cutáneos caninos en tres categorías diferentes: grado I, II y III según el grado de afectación del tejido, celularidad, morfología celular y nuclear, actividad mitótica, reacción estromal y edema/necrosis.
Los MCT de grado I son bien diferenciados, no invaden tejidos cercamos, casi nunca hacen metástasis y, en general, después de la extirpación quirúrgica con márgenes limpios, no recurren (Tamlin et al., 2020; Śmiech et al., 2017; Murphy Sparkes, Smith, Blunden y Brearley, 2004). Tienen un pronóstico favorable y una probabilidad de supervivencia mayor a un año en promedio (Blackwood., et al 2012; Tamlin et al., 2020).
Los tumores de grado II presentan mayor capacidad de invasión a capas más profundas de la piel y diseminarse a otros órganos. (Tamlin et al., 2020)
En tanto los de grado III o de alto grado son poco diferenciados, invaden profundamente la piel y el tejido subyacente y son extremadamente agresivos, presentando una tasa de metástasis bastante alta y tienen un mal pronóstico de sobrevida (Tamlin et al., 2020).
Los resultados con grado II pueden ser difíciles de predecir ya que, en algunos casos, estas lesiones pueden comportarse como tumores de grado I o, de manera más agresiva, como tumores de grado III (Garrett, 2014; Sabattini, Scarpa, Berlato y Bettini, 2015). Esto sumado a que el sistema es subjetivo de su aplicación por diferentes patólogos (Northrup et al., 2005), hace que, si bien el sistema de Patnaik se considera el "estándar de oro", su precisión es reducida (Northrup et al., 2005; Pinczowski, Torres Neto, Fabris y Laufer-Amorim, 2008; Preziosi, Morini y Sarli, 2004)
Para superar estas limitaciones Kiupel et al. (2011) desarrollaron un sistema de clasificación de dos niveles, clasificando los MCT en bajo y alto grado. Basándose únicamente en criterios morfológicos celulares que incluyen figuras mitóticas (recuento mitótico), multinucleación, núcleos extraños y cariomegalia. Una ventaja del sistema de calificación de Kiupel es que los criterios para asignar la calificación están definidos de manera más objetiva, lo que aumenta la concordancia entre patólogos (Takeuchi et al., 2013).
Los tumores de bajo grado tienen mayor frecuencia en comparación con los de alto grado. Estos últimos tienen tendencia a recidivar y metastatizar, con tiempos de

sobrevida menores, promedio cuatro meses, mientras que los de bajo grado mayor a dos años (Tamlin et al., 2020).
Utilizando el sistema de clasificación de Patnaik y Kiupel en conjunto, los MCT cutáneos se pueden dividir en 4 categorías con diferentes pronósticos:

- Grado I/grado bajo. El pronóstico es muy bueno. El riesgo de metástasis ganglionar y a distancia es muy bajo (Sabattini et al., 2015; Stefanello et al., 2015).
- Grado II/grado bajo, de pronóstico bueno, con una sobrevida mayor al año y bajas posibilidades de metástasis en ganglio regional (Horta et al., 2018; Sabattini et al., 2015; Stefanello et al., 2015).
- Grado II/grado alto, el pronóstico va de bueno a reservado, el tiempo de sobrevida es menor a dos años. (Horta et al., 2018; Sabattini et al., 2015; Stefanello et al., 2015).
- Grado III/alto grado, el pronóstico es reservado, 60 a 70% de las muertes se relacionan con el tumor. La sobrevida ronda entre los 3 a 7 meses. La metástasis a ganglios y a distancia es frecuente (Horta et al., 2018; Sabattini et al., 2015; Stefanello et al., 2015).

4.5.6.3 Marcadores pronósticos.

Existen marcadores pronósticos adicionales que permiten respaldar el pronóstico y la decisión de tratamiento del paciente, por ejemplo el marcaje inmunohistoquímico con diferentes anticuerpos (Séguin et al., 2006), entre ellos la inmunohistoquímica Ki67 de células neoplásicas, el KIT (receptor de membrana para el factor de células madre y la tinción histoquímica con plata para contar las regiones organizadoras nucleolares argirófilas (AgNOR), estos son dos marcadores de proliferación bien establecidos. Ningún marcador por sí solo puede predecir con precisión el comportamiento biológico de los MCT caninos (Vascellari et al., 2013).
Especialmente en combinación, estos marcadores de proliferación se correlacionan fuertemente con la supervivencia de pacientes caninos con MCT y su recurrencia local (Abadie, Amardeilh y Delverdier 1999; Smith et al., 2017; Vascellari et al., 2013).
Una vez realizado el diagnóstico de MCT se debe proceder a la estadificación para determinar el potencial metastásico del tumor. La estadificación clínica está directamente relacionada con el pronóstico del MCT canino (Dobson y Scase, 2007; London y Thamm, 2013). Se debe incluir un examen físico completo, PAAF de ganglios linfáticos regionales incluso con tamaño normal, pruebas de laboratorio como hemograma completo y perfil bioquímico, ecografía abdominal con o sin PAAF de hígado y bazo y radiografía de tórax (Kiupel et al., 2011; London y Thamm, 2022; Patnaik et al., 1984; Stefanello et al., 2015;).
Existen varios sistemas de estadificación para los MCT caninos. Horta et al. (2018) propuso mejoras al sistema de estadificación propuesto por la OMS (Owen, 1980), como se ve en la tabla 2, su estudio determinó que los pacientes con lesiones múltiples sin afectación de los ganglios linfáticos regionales generalmente tienen un mejor pronóstico en comparación con aquellos con una sola lesión, pero con afectación de los ganglios linfáticos. Así, en la nueva estadificación propuesta, la presencia de metástasis en un ganglio linfático regional clasificaría al paciente en estadio III. El estadio IV se caracterizaría por la presencia de formaciones extensas e infiltrativas o formaciones múltiples con afectación ganglionar, y el estadio V, cuando existe la presencia de metástasis a distancia.

Tabla 2. Sistema de estadificación clínica para MCT cutáneos caninos propuesto por Horta et al. (2018), adaptado del Sistema de la Organización Mundial de la Salud (Owen,1980). Tomada de Horta et al. (2018).

Estadio	Descripción
I	Tumor único, sin afectación ganglionar regional.
II	Múltiples tumores (≥ 3), sin afectación ganglionar regional.
III	Tumor único, con afectación ganglionar regional.
IV	Tumores grandes e infiltrativos, sin delimitación, o tumores múltiples (≥ 3), con afectación ganglionar regional.
V	Cualquier tumor con metástasis a distancia, incluida la invasión de la médula ósea y la presencia de mastocitos en la sangre periférica.

4.5.5 Tratamiento.

El abordaje terapéutico se debe determinar para cada caso de forma individual en base al diagnóstico y la estadificación (de Nardi et al., 2022).

4.5.5.1 Quirúrgico.

La resección quirúrgica es la principal modalidad terapéutica indicada, siempre que sea posible, en base a las condiciones clínicas del paciente y su estadificación (Oliveira et al., 2020).
Se sugieren márgenes de seguridad laterales y profundos superiores a 2 cm y 1 plano fascial profundo para tumores de grado I o II de Patnaik, y menores a 4 cm de diámetro, logrando buen control de la enfermedad (Grimes, Rajeev, Wallace, Laver y Milovancev, 2023; Saunders, Thomson, O'Connell, Bridges y Chau, 2021; Selmic y Ruple, 2020). En los MCT de alto grado, existe una alta tasa de recurrencia independientemente de los márgenes utilizados (Donnelly et al., 2015).
Se recomienda linfadenectomía asociada durante la intervención quirúrgica (Worley, 2014), en un estudio realizado por Ferrari et al. (2018) determinó que más de la mitad de los nódulos linfáticos de tamaño normal removidos en la cirugía con un solo MCT cutáneo eran metastásicos.
Se debe evitar la manipulación excesiva del tumor, evitando de esta forma la desgranulación de los mastocitos y posteriores efectos adversos (Fossum, 2021).

4.5.5.2. Electroquimioterapia.

La electroquimioterapia es una opción terapéutica asociada a la cirugía cuando los márgenes están comprometidos o utilizada como técnica única (Spugnini y Baldi, 2019).
Se recomienda su uso como terapia única en tumores pequeños < 3 cm que son difíciles de resecar quirúrgicamente ya sea por su ubicación o por el número de tumores (múltiples MCT), intraoperatoriamente, en los casos en los que es difícil obtener márgenes libres debido a la extensión o ubicación del tumor, como

tratamiento alternativo para casos con márgenes comprometidos o pequeños (de Nardi et al., 2022).

4.5.5.3. Quimioterapia.

La quimioterapia es una técnica importante para tratar ciertos MCT no quirúrgicos, para generar citoreducción en aquellos que su resección es difícil, en post operatorios de mastocitomas de alto grado y cuando los márgenes quirúrgicos están comprometidos con células neoplásicas (Daleck et al., 2009; Rodasky y De Nardi, 2008; Welle et al., 2008). Se sabe que los MCT tienen diferentes tasas de respuesta a diferentes protocolos de quimioterapia (Webster, Yuzbasiyan-Gurkan, Thamm, Hamilton y Kiupel, 2008).
Existen varios protocolos quimioterápicos, los más utilizados son lomustina como monoterapia a dosis de 60 a 90 mg/m2, cada 21 días, o, vinblastina a una dosis de 2,0 mg/m2 cada 1 o 2 semanas, asociada a prednisona. También se utilizan otros protocolos como prednisolona, vinblastina y ciclofosfamida, Clorambucilo y prednisolona o esta última sola (De Nardi et al., 2018; Taylor, Gear, Hoather, y Dobson, 2009).

4.6 Relación de la gonadectomía con la incidencia de mastocitoma.

La castración se refiere tanto a la ovariectomía (extirpación de ovarios) como a la orquiectomía (extirpación quirúrgica de los testículos) (Fossum, 2009).
La sobrepoblación canina, los problemas comportamentales y el riesgo de enfermedades reproductivas, como son el tumor de mamas, tumor en testículos y determinadas afecciones prostáticas como la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis entre otras, han llevado a que, en la mayor parte del mundo, principalmente en EE. UU. y países europeos, la castración se haya convertido en una práctica cada vez más solicitada (Domingues, Cesar, Fassa y Domingues, 2015; Salmeri, Olson y Bloomberg, 1991; Vanderstichel, Forzán, Pérez, Serpell y Garde, 2015).
En nuestro país una encuesta publicada por Equipos Consultores en 2023 determinó que la población canina aumentó 57% en menos de una década, existen más de 1.800.000 de perros, lo que representa al menos un canino en dos de cada tres hogares. Se estima además que el 34% de los caninos están castrados (cifra que llega casi al 50 % en hembras y baja al 17 % entre machos) según datos publicados en 2017 por Equipos Consultores (2017).
No obstante, varias investigaciones han asociado el desarrollo de varias patologías con la castración tanto de machos como hembras, dado que no solo se está eliminando la fuente de espermatozoides y óvulos, la castración también elimina la fuente principal de testosterona o estrógeno, que actúa sobre el hipotálamo basal del cerebro y el núcleo supraquiasmático (Hart y Hart, 2021; Zink et al., 2014; Zwida y Kutzle, 2016).
Esta alteración hormonal determina que la incidencia de trastornos articulares, neurológicos, y algunos tipos de tumores como el linfoma, el hemangiosarcoma y el mastocitoma puedan aumentar (Dorn y Seath, 2018; Duval, Budsberg, Flo y Sammarco., 1999; Hart y Hart, 2021; Prymak, McKee, Goldschmidt y Glickman., 1988; Rzechorzek et al., 2019; Simpson et al., 2019; Villamil et al., 2009; White, Hohenhaus, Kelsey y Procter-Gray, 2011).

4.6.1 Fisiología reproductiva.

En los caninos, así como en el resto de los mamíferos, el hipotálamo secreta la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), ésta estimula a la hipófisis anterior o adenohipófisis a producir hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) tanto en el macho como en la hembra. La LH estimula la secreción de hormonas esteroideas gonadales, testosterona en el macho y estrógenos/ progesterona en la hembra. Estas hormonas gonadales luego retroalimentan negativamente al hipotálamo y a la hipófisis anterior para disminuir la secreción de GnRH y LH respectivamente, lo que permite mantener niveles adecuados conforme con el momento reproductivo (Beijerink et al., 2007; Rocks y Kundakovic, 2023; Welle et al., 2006; Vadakkadath Meethal y Atwood, 2005).

4.6.2 Alteración hormonal.

En los caninos castrados no hay fuente de hormonas gonadales, por lo que se pierde la retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis, lo que genera que los niveles de LH aumenten y permanezcan altos, incluso hasta treinta veces su valor normal en caninos enteros (Beijerink et al., 2007; Kutzler, 2020; Welle et al., 2006).
Estos niveles suprafisiológicos de LH podrían generar efectos donde hay receptores para ellos, que no solo están en los órganos reproductivos, sino que también se encuentran en el tracto gastrointestinal, aparato urinario, glándula tiroides, articulaciones, ligamentos, linfocitos y en la piel (Zink et al., 2014). La función de estos receptores en tejidos no reproductivos no está clara, pero pueden inducir la división celular y estimular la liberación de óxido nítrico (Greene y Ginther, 2015).
En base a estudios en humanos (Venencie et al., 1999), donde ya se conocían receptores hormonales en diversas estructuras epidérmicas, Welle et al. (2006) demostraron que existen numerosos receptores de LH (LHR) en la piel de caninos, que pueden sobre expresarse en su estimulación.
Las gónadas ya no deben considerarse meros órganos sexuales auxiliares o productores de gametos, sino glándulas endocrinas necesarias para una salud metabólica, endocrinológica, musculoesquelética y antineoplásica normal (Kutzler, 2023), existen diversos estudios en los que relaciona la castración en machos y hembras con una mayor incidencia de MCT (Hart et al., 2020; Kutzler, 2020; Pierini et al., 2019; White, Hohenhaus, Kelsey y Procter-Gray., 2011), diversas podrían ser las causas, que aún merecen mayor investigación.
Kutzler, Moccia, Zwida y Löhr (2022) estudiaron la expresión del receptor LHR en mastocitos neoplásicos, comparando en caninos castrados y enteros. Pudieron determinar que ambas poblaciones expresaron LHR, y a su vez, los caninos castrados tenían un porcentaje significativamente mayor de mastocitos positivos a LHR. Dato que coincide con Moccia, Löhr y Kutzler (2018) que además determinó la expresión de tres patrones distintos de inmunoexpresión del receptor de LH.

4.6.3 Relación entre MCT y caninos castrados.

La relación entre la incidencia de MCT y el estado reproductivo en caninos no está clara. Un estudio sobre MCT en varias razas de perros examinó factores de riesgo como la raza, el tamaño y el estado reproductivo. Los resultados mostraron un

aumento significativo en la frecuencia de MCT en hembras castradas cuatro veces mayor que el de las hembras intactas (White, Hohenhaus, Kelsey y Procter-Gray., 2011). Estos datos coinciden con los publicados por Pierini et al. (2019). Otros estudios como el de Zink et al., (2014) concluyó que los caninos castrados tenían 3,5 veces más chances de desarrollar mastocitoma que los enteros, y a su vez los castrados luego de los 12 meses de edad tuvieron probabilidades significativamente mayores de desarrollar MCT en comparación con los castrados antes de los 12 meses. También se concluyó que los castrados tuvieron una presentación más joven que los intactos.

Otro estudio que comparaba la castración temprana con la tardía en caninos de raza golden retrievers determinó que las hembras que eran sometidas a gonadectomía de forma tardía tenían mayor incidencia de MCT que las castradas de forma temprana (<12 meses), mientras que se encontraron diferencias en la aparición de MCT en machos (Torres de la Riva et al., 2013). No todas las razas se ven afectadas con el mismo riesgo (Hart et al., 2020).

En un estudio realizado por Elling y Ungemach (1982) se encontró por primera vez receptores de estrógeno y progesterona en MCT en caninos, por lo que Torres de la Riva et al. (2013) sugirió que, en la castración temprana, antes del primer celo, los mastocitos podrían volverse neoplásicos si no están sensibilizados al estrógeno, por lo que la castración no afectaría la incidencia de la enfermedad. En tanto, luego de la exposición al estrógeno y durante varios ciclos estrales, las células potencialmente neoplásicas podrían sensibilizarse a éste. Mientras la hembra no se castre, el estrógeno conferiría un efecto protector, pero si es gonadectomizada éste se perdería, lo que aumentaría la incidencia al MCT.

5. HIPÓTESIS

Las alteraciones hormonales surgidas de la gonadectomía modifican el riesgo de desarrollar MCT cutáneo en caninos.

6. OBJETIVOS:

6.1 Objetivo general:

Evaluar la asociación entre la presentación de mastocitomas cutáneos y el estado reproductivo (entero / castrado) en la población de caninos atendida en el Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria UDELAR, en el periodo 2017- 2022.

6.2 Objetivos específicos:

- Identificar la población de caninos que acudieron a consulta por la presentación de mastocitomas cutáneos durante el periodo 2017-2022.
- Realizar un estudio descriptivo de la población de caninos que acudieron a consulta con diagnóstico de mastocitoma cutáneo.
- Conformar un grupo control para evaluar la relación entre la presentación de mastocitoma y el estado reproductivo. Comparar exposición entre casos y controles.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio.

Se desarrolló un estudio observacional analítico longitudinal retrospectivo de tipo caso-control. Permite comparar a individuos que tienen la enfermedad (casos) con aquellos que no la tienen (controles) para determinar si existe una asociación significativa entre la exposición y la aparición de la enfermedad. Ambos grupos corresponden a pacientes atendidos en el Centro Hospital Veterinario de la Universidad de la República en el período de 2017 – 2022.

Población y método para la selección de datos.

Se consideró como Caso a todos los pacientes que presentaron diagnóstico presuntivo o confirmado de mastocitoma cutáneo (MCT). Para su designación se utilizó la base de datos informática del Centro Hospital Veterinario de la Universidad de la República, con aquellos caninos que acudieron a consulta en el período descrito anteriormente; para la búsqueda se filtraron en el sistema las siguientes palabras: inflamación, hinchazón, grano, quiste, tumoración, recidiva, benigno, nodulación, carnosidad, maligno, cáncer, neoplasia, oncología, masa, nódulo, bulto, deformación en más, tumor en piel, tumor y mastocitoma. Se logró recopilar 1524 historias clínicas de las cuales 141 contaban con diagnóstico citológico o histopatológico de MCT. Se comparó con la base de datos utilizada por Menéndez (2024) para detectar algún caso que no se haya incluido.

Como grupo control se consideraron todos los animales que llegaron a consulta en el mismo período por otras patologías (sin mastocitoma cutáneo). Para esto se utilizó la base de datos de Piquerez y Rienzi (2023), de la que se identificaron los pacientes que no presentaban tumores de piel, a partir de los que se seleccionó una muestra aleatoria de 141 pacientes.

Organización de la información

Para organizar la información obtenida sobre las variables de interés se diseñó una base de datos utilizando el programa Microsoft Excel de Microsoft 365 MSO (Microsoft Co.), donde se ordenaron y tabularon los mismos. Se registró el número de ficha de cada paciente, nombre de la mascota y sus tutores, edad (se dividieron en tres categorías, ≤1 año, 2 – 6 años y ≥ 7), raza, estado reproductivo, desarrollo, tamaño, localización del tumor, diagnóstico, tratamiento y grado histopatológico. A través del formulario (Anexo 1) se procedió a realizar comunicación telefónica con los tutores de dichos caninos para confirmar los datos necesarios para este estudio.

Análisis estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo de los pacientes que conforman ambos grupos en función de su sexo, estado reproductivo, edad y razas. Para el grupo casos se realizó la descripción de las localizaciones, el tamaño, desarrollo, diagnóstico y tratamiento empleado. Asimismo, dentro de los pacientes con MCT se evaluó la asociación entre variables como el tamaño tumoral al momento del diagnóstico y el grado histopatológico del MCT, el desarrollo tumoral y el grado histopatológico del MCT y el estado reproductivo del paciente y la localización del MCT, se realizaron pruebas de independencia de Chi-cuadrado.
Para evaluar la relación bruta entre presentación de mastocitoma y estado reproductivo se realizó una estimación por intervalo de 95% de confianza de la razón de odds de castración entre casos y controles (OR [IC95%]).
Dado que la presentación del mastocitoma y el estado reproductivo pueden estar influenciados por sexo y la edad, se realizó un análisis de regresión logística multivariado ajustado por estas variables utilizando el software jamovi. (Versión 2.5, https://www.jamovi.org).
Para calcular el OR y el análisis de regresión logística se consideraron casos expuestos aquellos caninos con mastocitoma castrados antes de la presentación del tumor, y no expuestos a aquellos que no estaban castrados o fueron castrados luego de la presentación de este. Quedaron excluidos de los casos los pacientes en los que no se pudo confirmar el momento de castración (previo o posterior al momento del diagnóstico de MCT).
En todos los análisis se consideró un nivel de significación alfa=<0,05.

8. RESULTADOS

8.1 Estudio descriptivo.

Se obtuvieron dos grupos, ambos con 141 pacientes, uno conformado por todos los caninos con diagnóstico de mastocitoma (grupo casos) y otro control conformado por una muestra aleatoria de caninos que no presentaban tumores de piel al momento de la consulta en el mismo periodo.
Como se observa en la tabla 3, en el grupo de casos predominaron las hembras 64,5% (n= 91), mientras que en el grupo control fueron los machos 51,1% (n= 72). En cuanto a su estado reproductivo la distribución fue similar en ambos grupos en el sentido que predominan los castrados (56% en casos y 62% en controles) sobre los enteros.
La categoría mayor o igual a 7 años, que corresponde a perros adultos mayores, es la más representada para ambos grupos con mayor concentración de pacientes para el grupo casos (90%).
La raza mayormente representada fue el cruza para ambos grupos (41,13%), en los casos representó el 39,72% y en los controles el 42,55%, luego se encuentran distribuidas para el grupo casos las razas pitbull, bóxer, labrador y golden retriever principalmente, mientras que en el grupo control fueron las razas labrador, caniche, bóxer, ovejero alemán y pitbull principalmente las más representadas.

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes atendidos en el Centro Hospital Veterinario (2017-2022).

Variable	Grupo casos n = 141	Grupo control n = 141	TOTAL n = 282
Sexo			
Hembras	91 (64.5%)	69 (48,94%)	160 (56,74%)
Machos	50 (35,5%)	72 (51,06%)	122 (43,26%)
Estado reproductivo			
Castrados	79 (56,03%)	88 (62,41%)	167 (59,22%)
Enteros	62 (43,97%)	53 (37,59%)	115 (40,78%)
Edad			
≤1 año	1 (0,71%)	10 (7,09%)	11 (3,9%)
2 – 6 años	13 (9,22%)	49 (34,75%)	62 (21,99%)
≥ 7 años	127 (90,07%)	82 (58,16%)	209 (74,11%)
Razas			
Bóxer	14 (9,93%)	7 (4,96%)	21 (7,45%)
Caniche	5 (3,55%)	11 (7,8%)	16 (5,67%)
Cruza	56 (39,72%)	60 (42,55%)	116 (41,13%)
Golden retriever	12 (8,51%)	1 (0,71%)	13 (4,61%)
Labrador	14 (9,93%)	13 (9,22%)	27 (9,57%)
Pitbull	15 (10,64%)	6 (4,26%)	21 (7,45%)
Otras*	25 (17,73%)	43 (30,5%)	68 (24,11%)

* Se incluye ovejero alemán, tekel, bulldog francés, cimarrón, jack russell, dogo y shar pei para ambos grupos, galgo, pointer, weimaraner, american stanfford, bealgle y braco alemán para grupo casos y bulldog inglés, rotwiller, mastín inglés, cocker, pointer, bull terrier, doberman, yorkshire, border collie, dalmata, fila, pincher miniatura, shit zu, australian, bichon frises y arreiro argentino para grupo control.

8.1.1 Grupo casos.

Localizaciones tumorales

Describimos 9 categorías de acuerdo con la región corporal donde se presentó él o los MCT, en ellas se encuentran los miembros posteriores (MMPP), miembros anteriores (MMAA), tronco, cabeza y cuello, región inguinal, escroto, región perineal y vulva, mamas y más de una región. Como se observa en la figura 1, las extremidades son la principal región de localización tumoral con el 42,55% con predominio en los miembros posteriores.

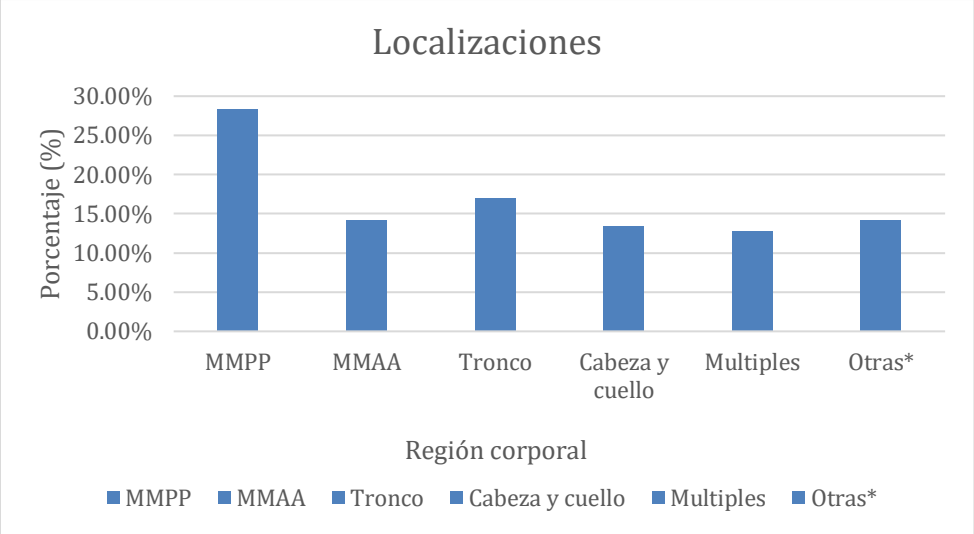


Figura 1. Distribución de los MCT en las diferentes regiones corporales.
* Incluye región inguinal, escroto, región perineal y vulva, mamas y más de una región.
**Miembros anteriores (MMAA), Miembros posteriores (MMPP).

Al evaluar si existe una relación entre el estado reproductivo y la localización corporal del MCT determinamos que no existe una asociación significativa entre estas variables (X^2=3,340 gl=4, valor p=0,503).

Desarrollo y tamaño tumoral.

Para evaluar el desarrollo del MCT se tuvo en cuenta desde que fue detectado por los tutores, o se halló en el examen clínico, hasta que se realiza el diagnóstico correspondiente. En tanto, las medidas que presentaron son aproximadas, dado que, algunos de ellos fueron tomados con calibre por los examinadores, otros son en base a la anamnesis del informe citológico o histopatológico, mientras que la minoría es en base al relato de los tutores, en todos los casos fue tomado como referencia el largo mayor.
Como se observa en la figura 2, si relacionamos el tamaño del tumor con el desarrollo de este, las distribuciones fueron similares para cada categoría. El diagnóstico con desarrollo del MCT menor a 3 meses fue del 31,91%, en aquellos que se detectó entre los 3 y 5 meses fue del 17,02%, entre los 6 meses y antes de un año fue el 29,79% y en los detectados luego del año el 12,06%., en tanto el 9,22% no contamos con el dato preciso.
Por otro lado, la mayoría de los tumores se diagnosticaron cuando su tamaño era menor o igual a 3 cm (51,77%), seguido de 4 a 8 cm (34,76%) y los mayores a 9 cm (10,66%).
Al evaluar la relación entre el tamaño (≤ a 3 cm y > a 3 cm) y el desarrollo tumoral (<1 año y ≥ a 1 año) no se encontró asociación significativa para ambas variables (X^2=0,807, gl=1, valor p=0,37).

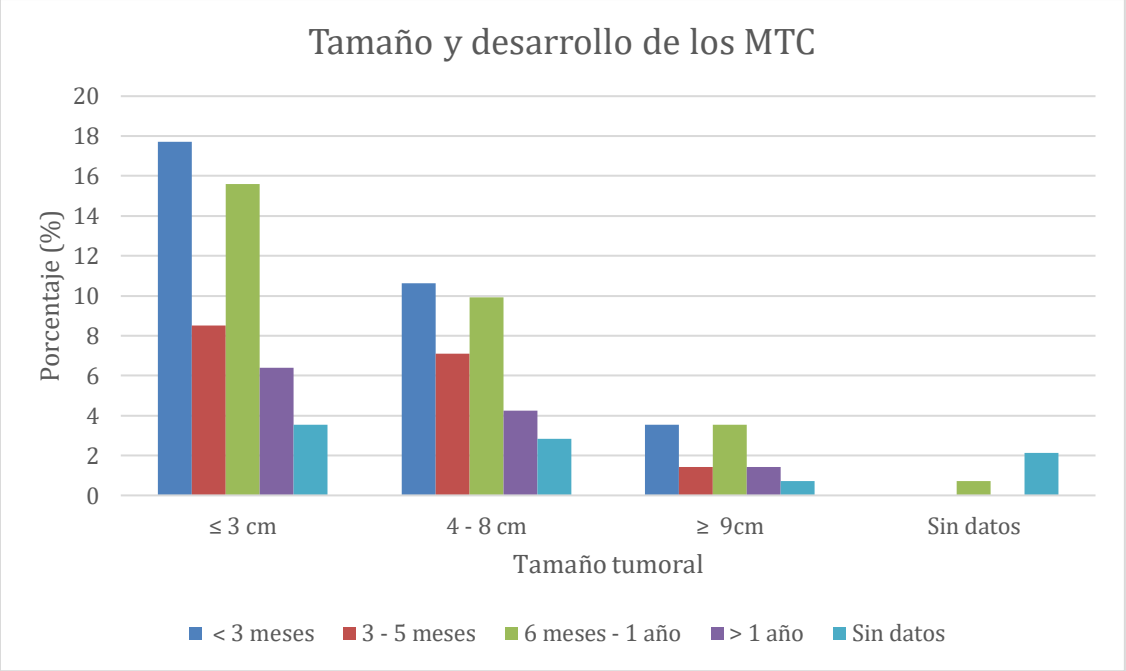


Figura 2. Distribución de los pacientes según el tamaño del MCT al diagnóstico y la evolución que presentó hasta dicho momento.

Diagnóstico.

La citología, a partir de punción aspiración con aguja fina (PAAF), fue el procedimiento diagnóstico mayormente realizado a los pacientes (87,23%), de estos 107 fueron realizados por Facultad de Veterinaria y 28 de forma externa. Solo el 9,93% de los pacientes en este estudio no se le realizó citología, sino que fueron sometidos a cirugía y realizado el estudio histopatológico.
Al 53,9% de la población de estudio se le determinó el grado histopatológico luego de la remoción quirúrgica, algunos realizado por la unidad de patología de Facultad de Veterinaria y otros de forma externa; según la clasificación de Kiupel et al. (2011) se observó (figura 3) que la mayoría de los diagnósticos correspondieron con MCT de alto grado.

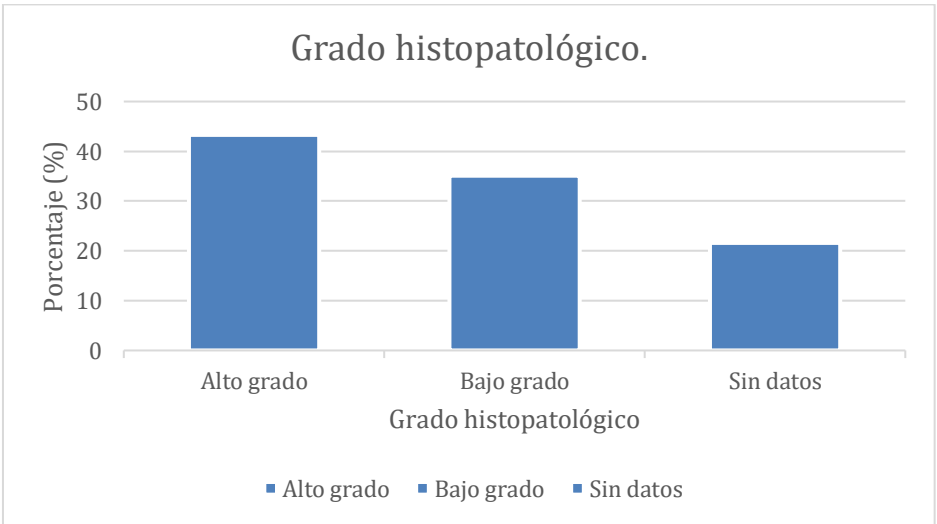


Figura 3. Grado histopatológico de los pacientes con MCT sometidos a cirugía según Kiupel et al. (2011).

Si relacionamos los grados de la histopatología con el tamaño tumoral tenemos que los tumores más grandes fueron mayormente de alto grado, mientras que los más pequeños, menores o iguales a 3 cm, fueron mayormente de bajo grado (Figura 4).
Al realizar la evaluación de la relación entre el tamaño tumoral (menores o iguales a 3 cm y mayores a 3 cm) y el grado histopatológico del MCT encontramos que no hay asociación significativa entre estas variables (X^2=3,41, gl=1, valor p=0,07).

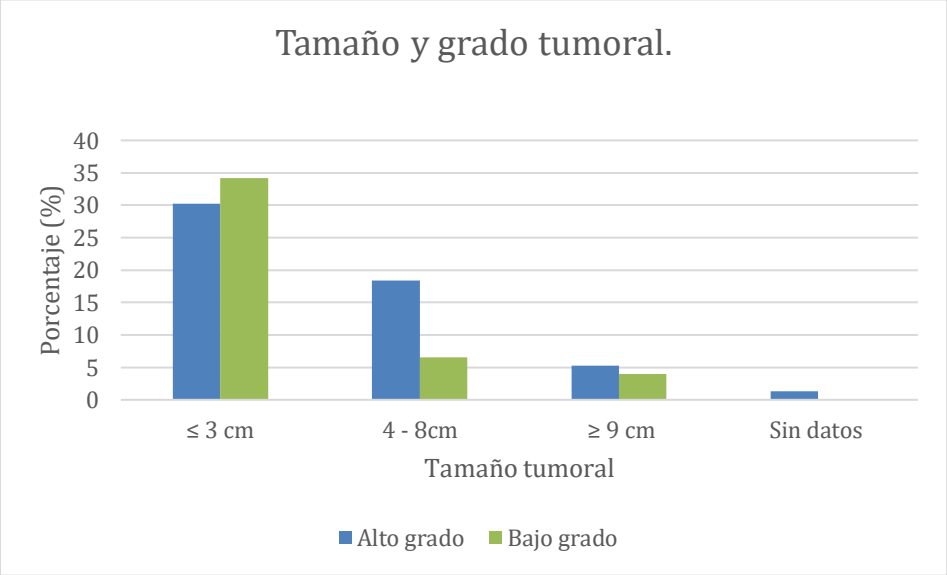


Figura 4. Distribución de los pacientes según su grado del MCT, utilizando escala de Kiupel et al. (2011), y el tamaño tumoral al diagnóstico.

Sin embargo, si relacionamos el desarrollo del tumor hasta el momento del diagnóstico tenemos que al aumentar el tiempo aumentaron también los diagnósticos de MCT de alto grado, no obstante, no se presentaron distribuciones similares en los de bajo grado (figura 5).
Al realizar la evaluación de relación entre el desarrollo (<1 año y ≥ a 1 año) y el grado tumoral encontramos que no existe una asociación significativa (X^2=0,134, gl=1, valor p=0,72).

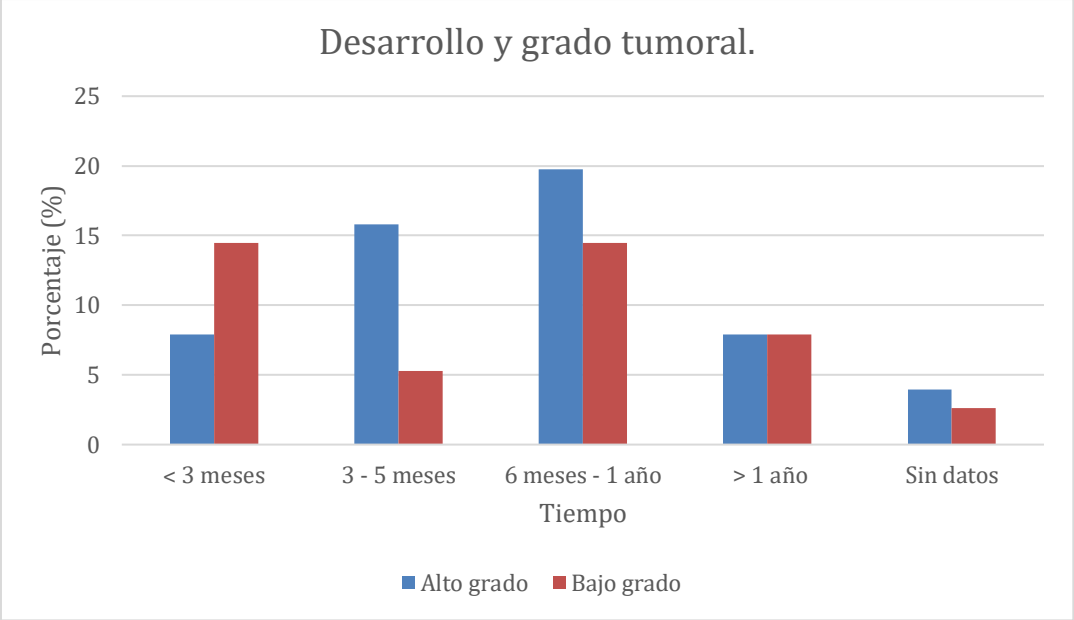


Figura 5. Distribución de los pacientes según su grado del MCT, utilizando escala de Kiupel et al. (2011), y el desarrollo tumoral al momento del diagnóstico.

Tratamiento.

Del total de pacientes, al 55,32% se le realizó solo escisión quirúrgica del MCT, al 14,18% se le realizó cirugía más quimioterapia antes o después de la misma, al 12,77% se le realizó solo quimioterapia, al 9,22% se le indicó tratamiento paliativo donde no se le realizó tratamiento quirúrgico ni quimioterápico y en el 8,51% de los pacientes se desconoce el tratamiento indicado. Dentro de los tratamientos quimioterápicos (Figura 6) el principal indicado fue la Lomustina.

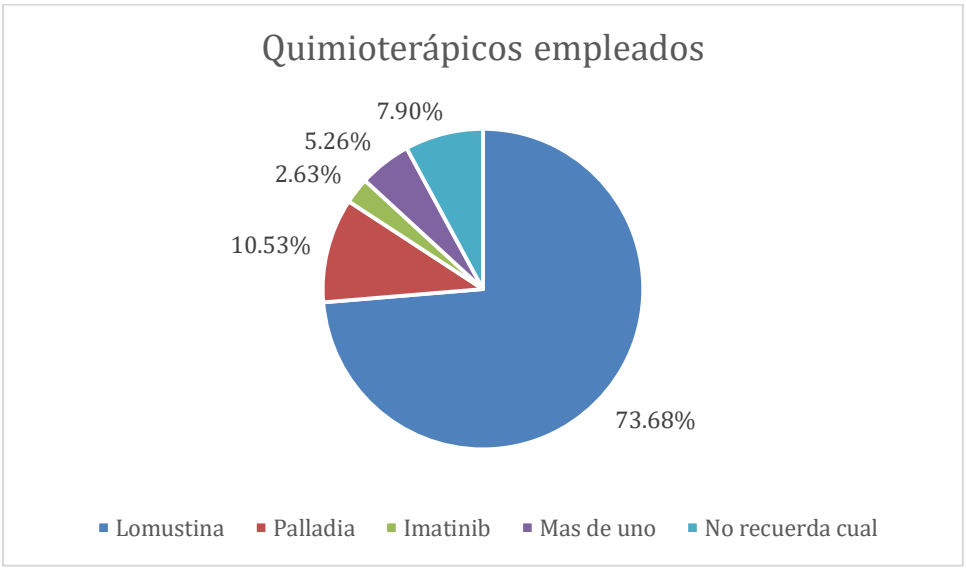


Figura 6. Fármacos quimioterápicos utilizados en los pacientes con MCT.

Presentación del MCT y la castración.

La mayoría de nuestros pacientes fueron castrados antes de realizar el diagnóstico del MCT, mientras que en menos del 20% se realizó luego o en el momento quirúrgico de extirpación del MCT (Figura 7).

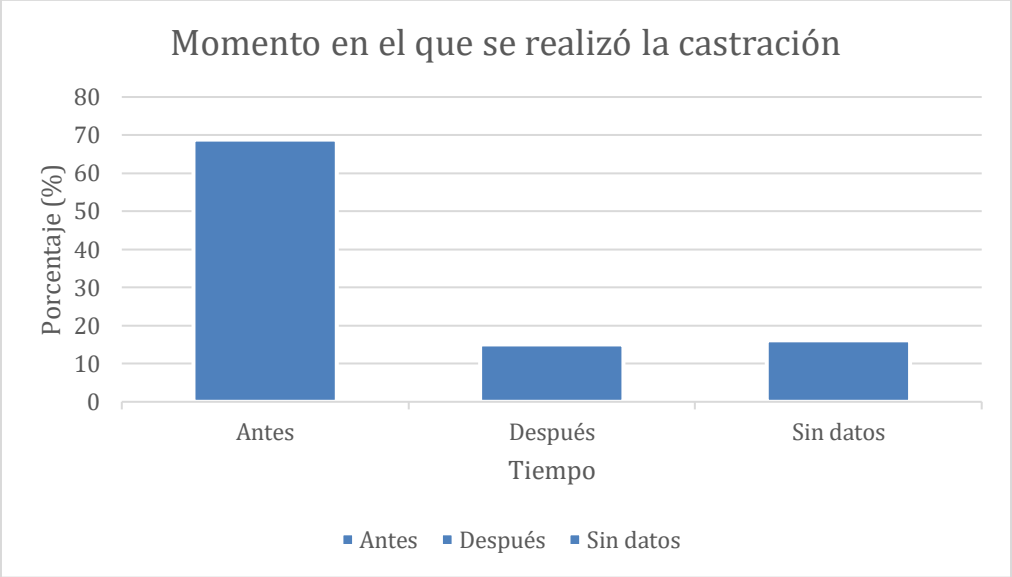


Figura 7. Relación entre el momento de castración y la presentación del MCT.

Mastocitoma y estado reproductivo.

Si evaluamos el estado reproductivo al momento del diagnóstico según el sexo (tabla 4), encontramos que las hembras enteras y las castradas se encuentran en distribuciones similares para ambos grupos, con predominio de las castradas (37,6% del total de pacientes), mientras que en los machos las distribuciones son diferentes para ambos grupos. En casos se encuentran mayormente enteros (26,2% enteros vs 5,7% castrados), mientras que en el grupo controles la distribución es similar (24,1% enteros vs 26,95% castrados).

Tabla 4. Distribución de pacientes según estado reproductivo al momento del diagnóstico y sexo en grupo casos y en controles.

Variable	**Grupo casos n = 141**	**Grupo control n = 141**	**TOTAL n = 282**
Enteros			
Hembras	25 (17,73%)	19 (13,48%)	44 (15,60%)
Machos	37 (26,24%)	34 (24,11%)	71 (25,18%)
Castrados			
Hembras	56 (39,72%)	50 (35,46%)	106 (37,59%)
Machos	8 (5,67%)	38 (26,95%)	46 (16,31%)
Sin datos	15 (10,64%)	0 (0%)	15 (5,32%)

8. 2. Estudio estadístico

Para evaluar la relación entre la presentación del MCT y el estado reproductivo, fueron excluidos 15 pacientes del grupo casos por desconocerse el momento de la castración (antes o después de la presentación del MCT). Por lo tanto, para el análisis fueron incluidos 126 pacientes, de los cuales 64 fueron expuestos (con castración previa al diagnóstico) y 62 no expuestos (no castrados o con castración posterior al diagnóstico) (Tabla 5), (Figura8).

Tabla 5. Frecuencia de participantes según exposición (estado reproductivo: castrados vs enteros) en el grupo de Casos y de Controles).

	Casos	Controles	Total
Castrados	64	88	152
Enteros	62	53	115
Total	126	141	

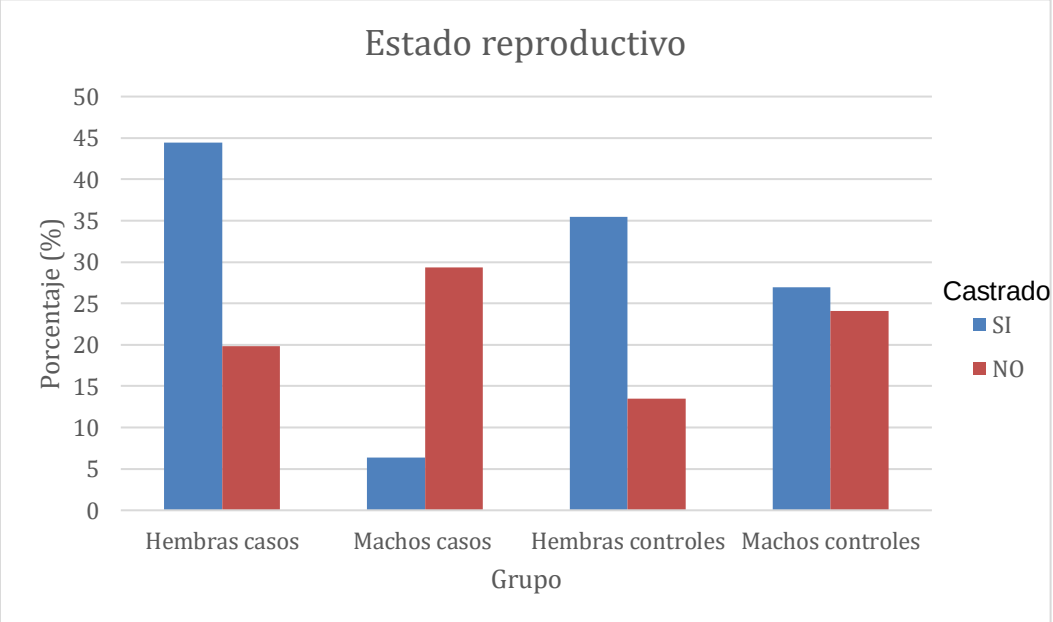


Figura 8. Distribución de pacientes según sexo y estado reproductivo en el grupo de casos (n=126) y de controles (n=141). Se excluyeron los casos sin datos sobre condición reproductiva al momento del diagnóstico (n=15).

Los resultados luego de estimar la medida de asociación (Odds ratio crudo, sin ajustar por covariables) entre la patología de interés (MCT) y el estado reproductivo permiten ver que no hay una clara asociación entre la exposición y la enfermedad, si bien hay una tendencia hacia una menor exposición de la castración en los Casos que en los Controles con OR_{crudo} = 0,62 [IC95%: 0,38;1,01].

Al considerar el posible efecto confusor del sexo y la edad en la relación entre el estado reproductivo y la presentación de MCT en el análisis de regresión logística multivariado, se halló una asociación significativa para la variable estado reproductivo

(Tabla 6), donde la castración constituye un factor de protección para el desarrollo de MCT (OR $_{ajustado}$= 0,16 [IC95%: 0,062;0,41]).
Al evaluar la asociación entre MCT y la edad, los resultados muestran que el riesgo no se modifica en los cachorros respecto de los adultos (OR $_{ajustado}$= 0,30 [IC95%: 0,035;2,64]), sin embargo, ser adulto mayor (≥7 años) confiere casi 6 veces más riesgo de desarrollar MCT que los adultos (OR $_{ajustado}$= 5,84 [IC95%: 2,87;11,89]).
En cuanto al sexo, no habría diferencias significativas entre machos y hembras enteros para el desarrollo del MCT (OR $_{ajustado}$= 1,49 [IC95%: 0,64;3,47]). Sin embargo, dado que encontramos significación para el término de interacción estado reproductivo: sexo, dentro de los castrados, ser hembra es un factor de riesgo para el desarrollo de MCT en comparación con los machos castrados (OR $_{ajustado}$= 3,56 [IC95%: 1,05;12,08]).

Tabla 6. Análisis de regresión logística multivariado ajustado entre los grupos Caso MCT y Control para evaluar los factores de exposición: estado reproductivo, edad y sexo.

Variable		**OR**	**IC 95%**
Estado reproductivo	Entero	1	
	Castrado	0,159	0,062 – 0,41
Edad	2 – 6 años	1	
	≤1 año	0,302	0,035 – 2,64
	≥ 7 años	5,838	2,865 – 11,894
Sexo	Macho	1	
	Hembra	1,488	0,637 – 3,473
Castración:Sexo	Macho	1	
	Hembra	3,563	1,051 – 12,078

9. DISCUSIÓN

En nuestro país no existen estudios epidemiológicos descriptivos realizados en base a poblaciones de caninos que hayan presentado MCT, por lo tanto, realizamos algunas comparaciones con estudios internacionales.

En cuanto a la distribución poblacional, la castración alcanzó el 59,2%, lo que contrasta con el relevamiento de Equipos Consultores (2017) que indicó que el 34% de los caninos en Uruguay estaban castrados. Estos datos están en concordancia con números internaciones: Anderson et al., (2023) determinó que en Reino Unido el 72% de los caninos se encontraban castrados, Trevejo, Yang y Lund, (2011) reportaron en un estudio epidemiológico que el 64% de los caninos en EE. UU. estaban castrados. En relación a nuestros resultados debe tenerse en cuenta que la selección de pacientes es en base a animales que concurren a consulta médica en el

Centro Hospital Veterinario, por lo que puede haber diferencias con respecto a la población general del país.
Si diferenciamos por sexo las hembras fueron mayormente castradas en ambos grupos en relación con los machos, dato que coincide con lo publicado por Equipos consultores (2017) y por lo reportado en otros estudios de diferentes países (Anderson et al., 2023; Carvelli, Scaramozzino, Iacoponi, Condoleo y Della Marta, 2020; Kisiel, et al. 2016). Generalmente la castración en la hembra se considera un acto de tenencia responsable, vista como una necesidad para controlar el número poblacional y prevenir enfermedades (Anderson et al., 2023). Además, las diferencias culturales, religiosas, la ubicación urbana o rural del hogar y el nivel de alfabetización en las diferentes regiones, países o continentes generan diferencias en las proporciones de castrados según el sexo (Crescio et al., 2022; Manning y Rowan, 1992).

En relación con la distribución de la enfermedad por edades, nuestro estudio se alinea con algunos relevamientos realizados en otros países que describen que la edad media de aparición de MCT es entre 7 y 10 años (Blackwood et al., 2012; Hottendorf y Nielsen, 1967; Leidinger, Freeman, Kirtz, Hooijberg y Sick, 2014; Shoop et al., 2015; Villamil et al., 2011.). En un estudio local realizado por Fossati y Parodi, (2020) donde estudiaron las neoplasias cutáneas en su conjunto, sin especificar el tipo, de los pacientes atendidos en el Hospital de Facultad de Veterinaria, evidenciaron también que la edad media de presentación fue de 8 a 11 años. Se sabe que los perros mayores aumentan la probabilidad de sufrir MCT, siendo, según Shoop et al. (2015) 41 veces más probable en mayores de 10 años que en los menores de 2 años. En nuestro estudio el 90,1% de los pacientes con MCT presentó más de 6 años.

En Uruguay se reportó que el 47% de los caninos son cruza según Equipos consultores (2017), dato similar corresponde con nuestro relevamiento, en donde el 41,13% (promedio para ambos grupos) lo eran. Dentro de las razas puras, las más representadas en nuestro estudio para el mastocitoma fueron bóxer, pitbull, labrador y golden retriever, dato que coincide con la bibliografía (Mochizuki et al., 2017; Pierini et al., 2019; Shoop et al., 2015). La variación en la incidencia del MCT entre razas puede vincularse con la región geográfica donde se realizó el estudio, las preferencias de raza o la popularidad en esa área geográfica.

En la literatura (Daleck, Rocha y Ferreira, 2016; de Nardi et al., 2022; Martins, Carvalho, Mesquita, Gärtner y Amorim, 2021; Welle, 2008) se describe que alrededor del 50% de los MCT caninos se desarrollan en el tronco, el perineo y la región inguinogenital, el 40% en las extremidades y el 10% en la cabeza y el cuello. No obstante, en nuestro estudio tan solo el 29,79% correspondieron con MCT en tronco zona perineal e inguinogenital, esto puede deberse a que describimos otra categoría como presentaciones múltiples y esta representa el 12,8% de los casos, por lo que el resultado final podría verse alterado. Por otro lado, la mayoría de los MCT se localizaron en las extremidades (42,6%), en este caso, está descrito que las neoplasias cutáneas se desarrollan principalmente en esta zona (Martins et al., 2021; Santos et al., 2020). En este sentido, si bien el proceso de carcinogénesis cutánea aún no se comprende del todo, es posible explicar la mayor incidencia en las extremidades al estar mayormente expuestas a factores oncogénicos, como la exposición excesiva a la radiación ultravioleta o procesos metabólicos, lo que se asocia con mayor daño de las células de la piel al iniciar las cascadas proinflamatorias

(Ciążyńska et al., 2021).
Por otro lado, no logramos determinar una asociación entre el estado reproductivo de los pacientes y la localización del MCT, no encontramos estudios que describan esta asociación, sino que, existen asociaciones con el grado histopatológico, en donde existe una tendencia al desarrollo de MCT de alto grado en las regiones de uniones mucocutáneas, tronco, inguinal, escrotal y axilar (Martins et al., 2021; Śmiech et al., 2018).
Otra asociación descrita es entre el tamaño tumoral y el pronóstico (Hahn, King y Carreras, 2004; Pierini et al., 2019), en donde, los tumores menores o iguales a 3 cm parecen presentar mayores tasas de sobrevida y por tanto, mejor pronóstico que los más grandes (Menéndez, 2024). Para este estudio no se determinó el tiempo de sobrevida, por lo que no podemos realizar dicha asociación. No obstante, diversas publicaciones asocian el grado histopatológico con el pronóstico y determinan a este como el dato más confiable (de Nardi et al., 2022; Mochizuki et al., 2017; Welle et al., 2008), en donde a mayor grado menor es la expectativa de vida. Teniendo en cuenta estas dos características, en nuestro estudio podemos decir que los pacientes que presentaron tumores menores o iguales a 3 cm tuvieron mayormente diagnósticos de bajo grado. Mientras que, los que presentaron mayor tamaño tenían predominio de diagnósticos de alto grado, por tanto, a mayor tamaño más desfavorable podría ser el pronóstico. Sin embargo, tras evaluar la relación entre el tamaño y el grado tumoral no encontramos una asociación estadísticamente significativa, por lo que no podemos afirmarla, si bien, hay que tener en cuenta que muchos pacientes carecían del dato de tamaño o del resultado de la anatomía patológica, por lo que este resultado podría variar.

El crecimiento tumoral en función del tiempo se asocia generalmente con la malignidad del tumor, por ejemplo, aquellos tumores de crecimiento lento se asocian con formas benignas y los que presentan tasas de división celular más rápidas con formas malignas (Tejera-Vaquerizo et al., 2020). Estudios han determinado que en los tumores de piel la demora en el diagnóstico genera un mayor diámetro de la lesión (Renzi et al., 2010). En este estudio no se determinó una asociación significativa entre el desarrollo en el tiempo del tumor con el grado histopatológico. Sin embargo, se vio una tendencia a que a mayor desarrollo mayor era el grado tumoral.

La citología se utilizó ampliamente para el diagnóstico de tumores de piel, en este estudio el 87,23% contaba con este, lo que fundamenta la importancia de los registros médicos, ya que muchas veces la citología es el único procedimiento realizado y por el cual se instaura un tratamiento. Su utilidad es valiosa al momento de determinar márgenes quirúrgicos (Marouda et al., 2024).

De los pacientes con MCT el presentó diagnóstico histopatológico, siendo la mayoría tumores de alto grado según la clasificación de Kiupel et al. (2011). Si bien la literatura señala que la mayoría de los MCT corresponden a bajo grado y de presentación solitaria (Kiupel et al., 2011; Martins et al., 2022; Stefanello et al., 2015) entendemos que para este estudio puede haber un sesgo por el número de muestras, ya que no a todos los pacientes se los sometió a cirugía, ni a todos los quirúrgicos se le realizó el estudio histopatológico como rutina de una cirugía oncológica. Este es un procedimiento importante, ya que se lo considera como el factor pronóstico más consistente y fiable de los disponibles en perros con MCT, aunque no es capaz de

predecir el comportamiento en todos los tumores (Bostock, 1973; Kiupel et al., 2011; Murphy et al., 2004; Patnaik et al., 1984).
También debemos tener en cuenta que existen razas predispuestas a determinadas clasificaciones histopatológicas, por ejemplo, los bóxer, labrador y pug tienden a ser de bajo grado y los pitbull, bull dog frances y shar pei de alto grado, lo que sugiere un componente genético en la carcinogénesis del MCT (Martins et al., 2021; Martins et al., 2022; Shoop et al., 2015; Śmiech et al., 2018; Śmiech, Łopuszyński, Ślaska, Bulak y Jasik, 2019; White et al., 2011), en nuestro estudio el 41,13% son cruzas, y en ellos se desconoce su antecedente genealógico, por lo que puede verse influenciado este factor.

Los tratamientos empleados en los pacientes de este estudio se alinean con las directrices del consenso sobre diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los MCT organizado por la Asociación Brasileña de Oncología Veterinaria (ABROVET) en agosto de 2021 (de Nardi et al., 2022), y se entiende que el tratamiento recomendado fue individual para cada paciente, teniendo en cuenta que el pronóstico y los tiempos de supervivencia dependen en todo momento de la estadificación clínica, el grado histológico y la ubicación del tumor (Coelho et al., 2023; Oliveira et al., 2020; Zmorzynski et al., 2024).

La literatura veterinaria contiene muchas discrepancias con respecto al riesgo de desarrollo de MCT entre hembras y machos. La mayoría de los estudios reportan ausencia de relación entre el sexo y el desarrollo del MCT (Martins et al., 2021; Miller, 1995; Patnaik et al., 1984; Śmiech et al., 2019; Shoop et al., 2015). En nuestros resultados observamos que el grupo casos presentaba más hembras que machos. Si bien hay reportes de que existe mayor riesgo de desarrollo de MCT en hembras que en machos (Śmiech et al., 2018), en nuestro caso, al realizar el estudio estadístico multivariado observamos que existe una tendencia a un mayor riesgo en hembras que en machos para el desarrollo del MCT, pero no encontramos significación estadística como para realizar esa afirmación ($OR_{ajustado}$= 1,488 [IC95%: 0,637;3,47]). Es posible que la mayor representación de hembras en el grupo de casos sea una consecuencia de un sesgo de supervivencia, ya que se ha observado que los machos con MCT tienen hasta 2,3 veces más riesgo de morir que las hembras (Menéndez, 2024).

Por otro lado, si bien los MCT pueden desarrollarse en caninos de todas las edades, en este estudio podemos afirmar que, los caninos adultos mayores (≥ 7 años) presentaron casi 6 veces más riesgo de desarrollar MCT que los adultos de entre 2 a 6 años, de esta forma el aumento de la edad actúa como un factor de riesgo a la enfermedad. Esto también se describe en la mayoría de los estudios publicados (Martins et al., 2022; Shoop et al., 2015; Śmiech et al., 2018; Villamil et al., 2011).
Está descrito que la exposición crónica acumulativa a factores carcinogénicos sería la causa de dicha incidencia (Hauck y Oblak, 2022; Záchary, 2022).

Está descrito que varios tipos de tumores se encuentran asociados con el estado reproductivo (entero/ castrado), por ejemplo, el tumor de mamas, en donde la gonadectomía realizada antes del primer celo sigue mostrando una reducción en el riesgo de tumores mamarios (Gedon, Wehrend y Kessler, 2022), por otro lado estudios recientes han investigado la relación entre la gonadectomía y la incidencia de osteosarcoma, sugiriendo una posible asociación en razas específicas (Kutzler, 2020), algo similar ocurre con el linfoma, donde la gonadectomía puede influir en la

incidencia, sin embargo, los resultados son variados y dependen de factores como la raza y el sexo (Lourenço et al., 2021). Para nuestro estudio observamos que la incidencia de MCT cutáneo se encuentra asociada con el estado reproductivo. Los caninos castrados mostraron una menor predisposición de desarrollar esta patología que los enteros. Sin embargo, la magnitud de esta asociación varía según el sexo, ya que, entre los castrados, las hembras presentaron mayor riesgo de desarrollo del MCT que los machos. Respecto a este tema, diferentes artículos abordan esta temática, uno de ellos (White et al., 2011) encontró un OR notablemente aumentados para MCT en perras castrada, en donde estas tenían un riesgo sustancialmente mayor de desarrollar MCT en comparación con las enteras, mientras que los machos castrados tenían un riesgo posiblemente mayor que los enteros. Otro estudio similar fue publicado años después por Zink et al., (2014), en donde se vio que los vizslas castrados tuvieron más probabilidad de desarrollar MCT que los enteros en ambos sexos.
No obstante, otro estudio evaluó la asociación entre la castración y el riesgo de sufrir cáncer (Belanger, Bellumori, Bannasch, Famula, y Oberbauer, 2017), aquí se vio una asociación significativa para ambos sexos con diferentes tipos de cáncer como el MCT, osteosarcoma, linfoma y hemangiosarcoma (Torres de la Riva et al., 2013).

Si bien aún no está claro el por qué la diferencia de la castración entre sexos, se cree que la activación de los receptores de la hormona LH (LHR), que están implicados en la división celular, puede explicar la relación entre la LH y un aumento en la incidencia del MCT (Kutzler, 2020; Moccia et al., 2018). En un estudio Torres de la Riva et al., (2013) sugiere que la castración temprana, antes de un período estral, las células que podrían volverse neoplásicas no están sensibilizadas al estrógeno y la castración no afectaría la incidencia del MCT. Sin embargo, luego de varios ciclos estrales y la exposición al estrógeno las células potencialmente neoplásicas podrían sensibilizarse, pero mientras la hembra se deje intacta, el estrógeno tiene un efecto protector. Pero si se castran después de varios ciclos estrales, las células sensibilizadas a los estrógenos podrían volverse neoplásicas, de ahí una mayor tasa de MCT en hembras castradas tardíamente que en hembras castradas tempranamente, datos similares fueron los publicados por Zink et al., (2014). Teniendo en cuenta el factor protector del estrógeno también se vio que en mujeres la exposición a este protege contra el cáncer de colon (Slattery et al., 2001).
Sin embargo, un trabajo presentado por Moccia et al., (2018) demostró que existe una mayor expresión del receptor de la hormona LH (LHR) en caninos con MCT. De esta forma también se podría asociar la castración con una mayor incidencia de MCT en caninos, ya que, sin la retroalimentación negativa de los esteroides gonadales, las concentraciones de LH son más altas que en adultos enteros (Kutzler, 2020).
Para nuestro estudio no fue posible determinar de forma precisa la edad exacta de castración, por lo que no pudimos evaluar esta asociación.

Un estudio determinó que en general las hembras viven más tiempo en promedio, pero hay un efecto de interacción sexo-castración en el que las hembras castradas y los machos enteros son los más longevos de sus respectivos sexos (Hoffman, O'Neill, Creevy y Austad, 2018; Hoffman, Creevy y Promislow, 2013). Si bien la longevidad no debe medirse solo por el sexo, sino también por el linaje parenteral, raza, tamaño corporal e índice cefálico (McMillan et al., 2024), estos factores podrían explicar la mayor incidencia del MCT en hembras castradas ya que, como vimos antes, al aumentar la longevidad aumentaba la probabilidad de desarrollar MCT.

10. CONCLUSIÓN

El MCT es uno de los principales tumores cutáneos diagnosticados en caninos, el estudio de sus diversas presentaciones permitió determinar asociaciones y características de este.
En este trabajo se encontraron evidencias en que el estado reproductivo influye en la incidencia del MCT. Las hembras castradas presentan mayor riesgo de desarrollo de MCT que los machos castrados.

11. REFLEXIONES FINALES

El estudio del cáncer y el uso de registros es fundamental para comprender mejor los comportamientos biológicos de los diferentes tipos de tumores y lograr realizar un diagnóstico precoz y tratamientos más eficaces.
Los resultados de este estudio confirman la importancia de iniciar y consolidar iniciativas de registro de cáncer animal en Uruguay que faciliten la posibilidad de realizar estudios colaborativos multicéntricos para profundizar en el conocimiento de la epidemiología de los tumores en animales de compañía y, desde una perspectiva comparada en humanos.
Se debe discutir los beneficios y los posibles efectos adversos de la gonadectomía con los tutores de mascotas, teniendo en cuenta diversas características del canino, como la raza, el sexo y el peso, además de la búsqueda de métodos con los que podamos volver infértiles a los caninos pero que no impliquen la gonadectomía, ya que estas poseen diversas funciones extra reproductivas.
Como limitantes de este estudio, podemos destacar que es retrospectivo basado en fichas clínicas, lo cual está asociado a gran variabilidad en información que puede no ser exacta o registrada. Además, por el mismo motivo, no se pudo contar con la edad de castración para evaluar su relación con la enfermedad.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abadie, J.J., Amardeilh, M.A., y Delverdier, M.E. (1999). Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mast cell tumors from dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(11), 1629-1634.

Adams, V.J., Evans, K.M., Sampson, J., y Wood, J. L. (2010). Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. *The Journal of Small Animal Practice*, 51(10), 512-524.

American Cancer Society (s.f.). *What is Cancer?.* Recuperado de https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/what-is-cancer.html

Anderson, K. L., Casey, R. A., Cooper, B., Upjohn, M. M., y Christley, R. M. (2023). National Dog Survey: Describing UK Dog and Ownership Demographics. *Animals*, 13(6), 1072.

Argyle, D.J., (2020). Tumor Biology and Metastasis. En D.M. Vail, D.H. Thamm, y J.M. Liptak (Ed.), *Withrow and Macewen's Small Animal Clinical Oncology* (6th ed. pp. 36-60). St. Louis: Elsevier.

Argyle D.J., Khanna C., y Giancristofaro (2020). Tumor Biology and Metastasis. En D.M. Vail, D.H. Thamm y J.M. Liptak (Ed.), *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology.* (6th ed., pp. 36-60) St. Louis: Saunders.

Beaven, M.A. (2009). Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now. *European Journal of Immunology,* 39(1), 11-25.

Beijerink, N. J., Buijtels, J.J., Okkens, A.C., Kooistra, H.S., y Dieleman, S.J. (2007). Basal and GnRH-induced secretion of FSH and LH in anestrous versus ovariectomized bitches. *Theriogenology*, 67(5), 1039-1045.

Belanger, J. M., Bellumori, T. P., Bannasch, D. L., Famula, T. R., y Oberbauer, A. M. (2017). Correlation of neuter status and expression of heritable disorders. *Canine Genetics and Epidemiology*, 4, 6.

Blackwood, L., Murphy, S., Buracco, P., De Vos, J.P., De Fornel-Thibaud, P., Hirschberger, J., … Argyle, D. J. (2012). European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), e1-e29.

Bodemer, C., Hermine, O., Palmérini, F., Yang, Y., Grandpeix-Guyodo, C., Leventhal, P.S., … Dubreuil, P. (2010). Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *The Journal of Investigative Dermatology*, 130(3), 804-815.

Bostock, D.E. (1986). Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. *The British Veterinary Journal,* 142(1), 1-19.

Brønden, L.B., Eriksen, T., y Kristensen, A.T. (2010). Mast cell tumours and other skin neoplasia in Danish dogs--data from the Danish Veterinary Cancer Registry. *Acta Veterinaria Scandinavica,* 52(1), 6.

Brønden, L.B., Flagstad, A., y Kristensen, A.T. (2007). Veterinary cancer registries in companion animal cancer: a review. *Veterinary and Comparative Oncology,* 5(3), 133-144.

Bronson, R.T. (1982). Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. *American Journal of Veterinary Research*, 43(11), 2057-2059.

Camus, M.S., Priest, H.L., Koehler, J.W., Driskell, E.A., Rakich, P.M., Ilha, M.R., y Krimer, P.M. (2016). Cytologic criteria for mast cell tumor grading in dogs with evaluation of clinical outcome. *Veterinary Pathology*, 53(6), 1117-1123.

Carvelli, A., Scaramozzino, P., Iacoponi, F., Condoleo, R., y Della Marta, U. (2020). Size, demography, ownership profiles, and identification rate of the owned dog population in central Italy. *PloS one***,** 15(10), e0240551.

Ciążyńska, M., Olejniczak-Staruch, I., Sobolewska-Sztychny, D., Narbutt, J., Skibińska, M., y Lesiak, A. (2021). Ultraviolet Radiation and Chronic Inflammation-Molecules and Mechanisms Involved in Skin Carcinogenesis: A Narrative Review. *Life (Basel, Switzerland),* 11(4), 326.

Coelho, Y. N. B., Soldi, L. R., da Silva, P. H. R., Mesquita, C. M., Paranhos, L. R., Dos Santos, T. R., y Silva, M. J. B. (2023). Tyrosine kinase inhibitors as an alternative treatment in canine mast cell tumor. *Frontiers in Veterinary Science,* 10, 1188795.

Comisión Honoraria de Lucha contra el Cancer. (2023). *Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer.* Recuperado de https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Situacion-Epidemiologica-del-Uruguay-en-relacion-al-Cancer--2023-uc108

Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. (2023). *Informe de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio en el Uruguay, 2022.* Recuperado de https://cardiosalud.org/informemortalidad2022/

Couto, C.G. (2006). Tumores de mastócitos em cães e gatos. En R.W. Nelson y C.G. Couto (Ed.), *Medicina Interna de Pequenos Animais* (3ra ed., pp.1109-1111). Rio de Janeiro: Elsevier.

Crescio, M. I., Ru, G., Aresu, L., Bozzetta, E., Cancedda, M. G., Capello, K., Castagnaro, M., Carnio, … On Behalf Of Nilov (2022). The Italian Network of Laboratories for Veterinary Oncology (NILOV) 2.0: Improving Knowledge on Canine Tumours. *Veterinary Sciences*, 9(8), 394.

Daleck, C.R., Rocha, N.S., y Ferreira, M.G. (2016). Mastocitoma. En C.R. Daleck y A.B. De Nardi (Ed.), *Oncologia em cães e gatos* (2da ed., pp. 282-292). Rio de Janeiro: Roca.

Damian, J. P., Ruiz, P., Acosta, M., y Garcia, E. (2012). Reasons for medical consultation and causes of euthanasia of dogs in montevideo city (Uruguay): a survey of veterinary practitioners. Implications of behavioral problems. *Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia,* 59(2), 97-101.

De Biase, D., Baldassarre, V., Piegari, G., Rosato, G., Caputo, V., Pompameo, M., … Paciello, O. (2023). Animal sentinels and cancer registries: state of the art and new perspectives. *Annals of Research in Oncology,* 3(1), 14-23.

De Nardi, A.B., Costa M.T., Amorim R.L., Vasconcelos R.O., Dagli M.L.Z., Rocha N.S., … Firmo, B.F. (2018) Brazilian consensus for the diagnosis, treatment and prognosis of cutaneous mast cell tumors in dogs. *Investigação*, 17, 1-15.

de Nardi, A.B., Dos Santos Horta, R., Fonseca-Alves, C.E., de Paiva, F.N., Linhares, L.C.M., Firmo, B.F., … Dagli, M.L.Z. (2022). Diagnosis, prognosis and treatment of canine cutaneous and subcutaneous mast cell tumors. *Cells*, 11(4), 618.

De Nardi, A.B., Rodaski, S., Sousa, R.S., Costa, T.A., Macedo, T.R., Rodigheri, S.M., … Piekarz, C.H. (2002). Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science,* 7(2), 15-26.

De Souza, T.M., Fighera, R.A., Irigoyen, L.F., y De Barros, C.S.L. (2006). Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. *Ciência Rural*, 36, 555-560.

Dhein, E. S., Heikkilä, U., Oevermann, A., Blatter, S., Meier, D., Hartnack, S., y Guscetti, F. (2024). Incidence rates of the most common canine tumors based on data from the Swiss Canine Cancer Registry (2008 to 2020). *PloS one*, 19(4), e0302231.

Dobson, J.M., Samuel, S., Milstein, H., Rogers, K., y Wood, J.L. (2002). Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *The Journal of Small Animal Practice*, 43(6), 240-246.

Dobson, J.M., y Scase, T.J. (2007). Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. *The Journal of Small Animal Practice*, 48(8), 424-431.

Domingues, L.R., Cesar, J.A., Fassa, A.G., y Domingues, M.R. (2015). Guarda responsável de animais de estimação na área urbana do município de Pelotas, RS, Brasil. *Ciencia & Saude Coletiva*, 20(1), 185-192.

Donnelly, L., Mullin, C., Balko, J., Goldschmidt, M., Krick, E., Hume, C., … Sorenmo, K. (2015). Evaluation of histological grade and histologically tumour-free margins as predictors of local recurrence in completely excised canine mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology,* 13(1), 70-76.

Dorn, M., y Seath, I.J. (2018). Neuter status as a risk factor for canine intervertebral disc herniation (IVDH) in dachshunds: a retrospective cohort study. *Canine Genetics and Epidemiology*, 5, 11.

Duval, J.M., Budsberg, S.C., Flo, G.L., y Sammarco, J.L. (1999). Breed, sex, and body weight as risk factors for rupture of the cranial cruciate ligament in young dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(6), 811-814.

Elgue, V., Piaggio., Amaral, C., y Pessina, P. (2012). Factores asociados a la presentación del tipo de cancer en caninos atendidos en el Hospital de Facultad Veterinaria de Uruguay. *Veterinaria*, 48(187), 25-30.

Elling, H., y Ungemach, F.R. (1982). Sexual hormone receptors in canine mast cell tumour cytosol. *Journal of Comparative Pathology*, 92(4), 629-630.

Equipos Consultores. (2017). *Estudio cuantificación y caracterización de la población canina de Uruguay.* Recuperado de https://www.gub.uy/ministerio-ganaderia-agricultura-pesca/sites/ministerio-ganaderia-agricultura-pesca/files/2021-04/informe_cotryba_0.pdf

Equipos Consultores. (2023). *Hay más de 2.700.000 perros y gatos en los hogares uruguayos, y hay apoyo a medidas de control poblacional*. Recuperado de https://equipos.com.uy/perros-y-gatos-en-hogares-

uruguayos/#:~:text=M%C3%A1s%20de%201.800.000%20perros,el%20Estado%20regule%20la%20poblaci%C3%B3n.

Ferrari, R., Marconato, L., Buracco, P., Boracchi, P., Giudice, C., Lussich, S., … Stefanello, D. (2018). The impact of extirpation of non-palpable/normal-sized regional lymph nodes on staging of canine cutaneous mast cell tumours: A multicentric retrospective study. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(4), 505-510.

Fossati, J.P., y Parodi P.N. (2020). *Descripción de la base de datos de pacientes oncológicos del hospital de pequeños animales de Facultad de Veterinaria (UDELAR) en el período 2010 – 2017* (Tesis de grado). Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo.

Fossum, T.W. (2009). Cirugía del aparato genital y reproductor. En T.W. Fossum (Ed.), *Small animal surgery* (3ra ed., pp. 703-729). Barcelona: Elsevier.

Fossum, T.W. (2021). *Cirurgia de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier.

Fox, L.E. (1998). Mast cell tumors. En W.B. Morrison, *Cancer in dogs and cats medical and surgical management* (pp. 476-488). Philadelphia: Linppincott Williams y Wilkins.

Franco, L.F., y Molano, R.F.S. (2009). Frecuencia de presentación de la casuística atendida en el área de clínica quirúrgica del Hospital Veterinario de la Universidad de Caldas 2002-2004. *Revista Veterinaria y Zootecnia*, 3(2), 51-55.

Galli, S.J., y Tsai, M. (2010). Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *European Journal of Immunology*, 40(7), 1843-1851.

Gallup. (2022). *Canine Cancer: Take C.H.A.R.G.E. Gallup dog owner survey and canine cancer care index.* Recuperado de /https://takechargeregistry.com/wp-content/uploads/2022/05/GallupDogOwnerSurvey-and-CanineCancerIndex.pdf.

Gamlem, H., Nordstoga, K., y Glattre, E. (2008). Canine neoplasia--introductory paper. APMIS. *Supplementum*, (125), 5-18.

Garrett, L.D. (2014). Canine mast cell tumors: diagnosis, treatment, and prognosis. *Veterinary Medicine*, 5, 49-58.

Gedon, J., Wehrend, A., & Kessler, M. (2022). Ovariectomy reduces the risk of tumour development and influences the histologic continuum in canine mammary tumours. *Veterinary and comparative oncology,* 20(2), 476–483.

Graf, R., Pospischil, A., Guscetti, F., Meier, D., Welle, M., y Dettwiler, M. (2018). Cutaneous tumors in swiss dogs: Retrospective data from the swiss canine cancer registry, 2008-2013. *Veterinary Pathology*, 55(6), 809-820.

Grandi, F., Beserra, H.E.O., y Costa, L.D. (2014*). Citopatologia veterinária diagnóstica.* São Paulo: MedVet.

Greene, J.M., y Ginther, O.J. (2015). Circulating nitric oxide metabolites during luteolysis and the effect of luteinizing hormone on circulating nitric oxide metabolites in heifers. *Theriogenology*, 83(2), 213-221.

Grimes, J.A., Rajeev, M., Wallace, M.L., Laver, T., y Milovancev, M. (2023). Scar revision for incompletely or narrowly excised cutaneous mast cell tumors in dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 64(1), 63-69.

Grüntzig, K., Graf, R., Hässig, M., Welle, M., Meier, D., Lott, G., … Pospischil, A. (2015). The Swiss Canine Cancer Registry: a retrospective study on the occurrence of tumours in dogs in Switzerland from 1955 to 2008. *Journal of Comparative Pathology*, 152(2-3), 161-171.

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.

Halsey, C.H.C., Thamm, D.H., Weishaar, K.M., Burton, J.H., Charles, J.B., Gustafson, D L., … Ehrhart, E.J. (2017). Expression of phosphorylated KIT in canine mast cell tumor. *Veterinary Pathology*, 54(3), 387-394.

Hart, B.L., Hart, L.A., Thigpen, A.P., y Willits, N.H. (2020). Assisting decision-making on age of neutering for 35 breeds of dogs: Associated joint disorders, cancers, and urinary incontinence. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 388.

Hart, L.A., y Hart, B.L. (2021). An ancient practice but a new paradigm: Personal choice for the age to spay or neuter a dog. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 603257.

Hauck, M.L., y Oblak, M.L. (2022). Tumores de la piel y del tejido subcutáneo. En D.M. Vail, D.H. Thamm y J.M. Liptak, *Oncología clínica de pequeños animales* (6ta ed., pp. 268-278). Zaragoza: Edra.

Hergt, F., von Bomhard, W., Kent, M.S., y Hirschberger, J. (2016). Use of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors on cytology specimens. *Veterinary Clinical Pathology*, 45(3), 477-483.

Hoffman, J. M., Creevy, K. E., y Promislow, D. E. (2013). Reproductive capability is associated with lifespan and cause of death in companion dogs. *PloS one*, 8(4), e61082.

Hoffman, J. M., O'Neill, D. G., Creevy, K. E., y Austad, S. N. (2018). Do Female Dogs Age Differently Than Male Dogs?. The Journals of Gerontology. Series A, *Biological Sciences and Medical Sciences,* 73(2), 150-156.

Horta, R.S., Lavalle, G.E., Monteiro, L.N., Souza, M.C.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.

Hottendorf, G.H., y Nielsen, S.W. (1967). Pathologic survey of 300 extirpated canine mastocytomas. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin*. *Reihe A*, 14(3), 272-281.

Inoue, M., y Sugiura, K. (2021). Identifying causes of death of companion dogs in Japan using data from pet cemeteries. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 83(7), 1039-1043.

Instituto Nacional de Estadística. (2022). *Defunciones según la Causa de Muerte- Año 2021 (datos definitivos) y primer semestre 2022 (datos provisionales).* Recurso de https://www.ine.es/prensa/edcm_2021.pdf.

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. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, 49(2), 87-91.

Kent, M.S., Burton, J.H., Dank, G., Bannasch, D.L., y Rebhun, R.B. (2018). Association of cancer-related mortality, age and gonadectomy in golden retriever dogs at a veterinary academic center (1989-2016). *PloS one*, 13(2), e0192578.

Kim, D., Dobromylskyj, M.J., O'Neill, D., y Smith, K. C. (2022). Skin masses in dogs under one year of age. *The Journal of Small Animal Practice*, 63(1), 10-15.

Kisiel, L. M., Jones-Bitton, A., Sargeant, J. M., Coe, J. B., Flockhart, D. T. T., Reynoso Palomar, A., … Greer, A. L. (2016). Owned dog ecology and demography in Villa de Tezontepec, Hidalgo, Mexico. *Preventive Veterinary Medicine*, 135, 37-46.

Kiszewski, A.E., Durán-Mckinster, C., Orozco-Covarrubias, L., Gutiérrez-Castrellón, P., y Ruiz-Maldonado, R. (2004). Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 18(3), 285-290.

Kitamura, Y., Kanakura, Y., Fujita, J., y Nakano, T. (1987). Differentiation and transdifferentiation of mast cells; a unique member of the hematopoietic cell family. *International Journal of Cell Cloning*, 5(2), 108-121.

Kiupel, M. (2017). Mast cell tumors. En D.J. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals* (5ª ed., pp 176-202). New California: Wiley-Blackwell.

Kiupel, M., Webster, J.D., Bailey, K.L., Best, S., DeLay, J., Detrisac, C.J., … 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.

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., y Camus, M. (2019). Diagnosis and prognosis of canine cutaneous mast cell tumors. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 49(5), 819-836.

Klopfenstein, M., Howard, J., Rossetti, M., y Geissbühler, U. (2016). Life expectancy and causes of death in Bernese mountain dogs in Switzerland. *BMC Veterinary Research*, 12(1), 153.

Kol, A., Arzi, B., Athanasiou, K.A., Farmer, D.L., Nolta, J.A., Rebhun, R.B., … Borjesson, D.L. (2015). Companion animals: Translational scientist's new best friends. *Science Translational Medicine*, 7(308), 308ps21.

Kok, M.K., Chambers, J.K., Tsuboi, M., Nishimura, R., Tsujimoto, H., Uchida, K., y Nakayama, H. (2019). Retrospective study of canine cutaneous tumors in Japan, 2008-2017. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 81(8), 1133-1143.

Kutzler, M.A. (2020). Possible relationship between long-term adverse health effects of gonad-removing surgical sterilization and luteinizing hormone in dogs. *Animals*, 10(4), 599.

Kutzler, M.A. (2023). Understanding the effects of sustained supraphysiologic concentrations of luteinizing hormone in gonadectomized dogs: What we know and what we still need to learn. *Theriogenology,* 196, 270-274.

Kutzler, M.A., Moccia, V., Zwida, K., y Löhr, C.V. (2022). Luteinizing hormone receptor expression in neoplastic mast cells is increased in spayed and neutered dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 58(6), 271-276.

Leidinger, E.F., Freeman, G., Kirtz, G., Hooijberg, E.H., y Sick, K. (2014). Breed related odds ratio and anatomic distribution of canine mast cell tumours in Austria. *Tierärztliche Praxis Kleintiere,* 42(K), 367-373.

Linet, M.S. (2000). Evolution of cancer epidemiology. *Epidemiologic Reviews,* 22(1), 35-56.

London, A.A., y Thamm D.H. (2022). Mastocitomas. En D.M. Vail, D.H. Thamm y J.M. liptak, *Oncología clinica de pequeños animales* (6ta ed., pp. 289-304). Zaragoza: Edra.

London, C.A., Galli, S J., Yuuki, T., Hu, Z.Q., Helfand, S.C., y Geissler, E.N. (1999). Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene c-kit. *Experimental Hematology*, 27(4), 689-697.

London, C.A., y Thamm, D.H. (2013). Mast cell tumors. En S.J. Withrow, D.M. Vail y R.L. Page (Ed.), *Withrow and Macewen's small animal clinical oncology* (5th ed. pp. 335-355). Philadelphia: Elsevier.

López, F., y Zubría, V. (2023). Calidad de vida en pacientes caninos oncológicos (Tesis de grado). Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo.

Lowrie, D.J. (2020). Connective tissue overview. En D.J. Lowrie (Ed.), *Histology: an essential textbook* (pp. 42-48). New York: Thieme.

Machado, G.A.C., Fontes, T.N., Larangeira, D.F., Estrela-Lima, A., Moreira, E.L.T., Ribeiro, L.S., … Peixoto, T. C. (2018). Incidence of skin tumors in dogs in Salvador, Bahia state, Brazil (2007-2016). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38(11), 2139-2145.

MacNeill, A.L. (2011). Cytology of canine and feline cutaneous and subcutaneous lesions and lymph nodes. Topics *in Companion Animal Medicine*, 26(2), 62-76.

Macy, D.W. (1985). Canine mast cell tumors. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 15(4), 783-803.

Manning, A.M., y Rowan, A.N. (1992). Estado demográfico y de esterilización de los animales de compañía: resultados de una encuesta en cuatro ciudades de Massachusetts. *Anthrozoös*, 5(3), 192-201.

Manuali, E., Morgante, R.A., Maresca, C., Leonardi, L., Purificato, I., Giaimo, M. D., y Giovannini, G. (2019). A web-based tumor registration system for a regional Canine Cancer Registry in Umbria, central Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, 55(4), 357-362.

Marconato, L., Marchetti, V., Francione, D., Masserdotti, C., Gregori, M., Leotta, R., y Abramo, F. (2008). Morphometrical approach for predicting regional lymph node micrometastatic load in canine mast cell tumours: preliminary results. *Veterinary and Comparative Oncology*, 6(3), 162-170.

Marouda, C., Anagnostou, T., Brunetti, B., Savvas, I., Papazoglou, L. G., y Psalla, D. (2024). Cutaneous Canine Mast Cell Tumor: The Use of Proliferative Markers (Ki-67 and Ki-67 × AgNOR) in Cytological Samples for Diagnosis and Prognosis. *Veterinary Sciences,* 11(1), 23.

Martins, A.L., Canadas-Sousa, A., Mesquita, J.R., Dias-Pereira, P., Amorim, I., y Gärtner, F. (2022). Retrospective study of canine cutaneous tumors submitted to a diagnostic pathology laboratory in Northern Portugal (2014-2020). *Canine Medicine and Genetics*, 9(1), 2.

Martins, A. L., Carvalho, F. F., Mesquita, J. R., Gärtner, F., y Amorim, I. (2021). Analysis of risk factors for canine mast cell tumors based on the Kiupel and Patnaik grading system among dogs with skin tumors. *Open Veterinary Journal*, 11(4), 619-634.

McMillan, K. M., Bielby, J., Williams, C. L., Upjohn, M. M., Casey, R. A., y Christley, R. M. (2024). Longevity of companion dog breeds: those at risk from early death. *Scientific Reports*, 14(1), 531.

Menéndez, C. (2024). *Determinación de marcadores clínicos y hematológicos como predictores de sobrevida en caninos con mastocitoma cutáneo* (Tesis de posgrado). Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo.

Metcalfe, D.D. (2008). Mast cells and mastocytosis. *Blood*, 112(4), 946-956.

Michell, A.R. (1999). Longevity of British breeds of dog and its relationships with sex, size, cardiovascular variables and disease. *The Veterinary Record*, 145(22), 625-629.

Miller, D. M. (1995). The occurrence of mast cell tumors in young Shar-Peis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 7(3), 360-363.

Misdorp, W. (2004). Mast cells and canine mast cell tumours. A review. *The Veterinary Quarterly*, 26(4), 156-169.

Moccia, V., Löhr, C., y Kutzler, M. (2018). Immunohistochemical localization of LH receptors in canine cutaneous mast cell tumor. En *Proceedings of the Symposium for the Alliance for Contraception in Cats and Dogs*. Boston, USA.

Mochizuki, H., Motsinger-Reif, A., Bettini, C., Moroff, S., y Breen, M. (2017). Association of breed and histopathological grade in canine mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(3), 829-839.

Molderings, G.J. (2010). Mast cell function in physiology and pathophysiology. *Biotrend Reviews*, 5, 1-12.

Morini, M., Bettini, G., Preziosi, R., y Mandrioli, L. (2004). C-kit gene product (CD117) immunoreactivity in canine and feline paraffin sections. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 52(5), 705-708.

Mota-Rojas, D., Domínguez-Oliva, A., Martínez-Burnes, J., Casas-Alvarado, A., y Hernández-Ávalos, I. (2023). Euthanasia and pain in canine patients with terminal and chronic-degenerative diseases: Ethical and legal aspects. *Animals*, 13(7), 1265.

Murphy, S., Sparkes, A.H., Blunden, A.S., Brearley, M.J., y Smith, K.C. (2006). Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous mast cell tumours. *The Veterinary Record*, 158(9), 287-291.

Murphy, S., Sparkes, A.H., Smith, K.C., Blunden, A.S., y Brearley, M.J. (2004). Relationships between the histological grade of cutaneous mast cell tumours in dogs, their survival and the efficacy of surgical resection. *The Veterinary Record*, 154(24), 743-746.

National Cancer Institute. (s.f.a). *Annual Report to the Nation 2022: Overall Cancer Statistics*. Recuperado de https://seer.cancer.gov/report_to_nation/statistics.html.

National Cancer Institute. (s.f.b). *What Is Cancer?.* Recuperado de https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer

National Cancer Institute. (2022). *Annual Report to the Nation 2022: Overall Cancer Statistics.* Recuperado de https://seer.cancer.gov/report_to_nation/statistics.html.

Nielsen, S.W., y Cole, C.R. (1961). Homologous transplantation of canine neoplasms. *American Journal of Veterinary Research*, 22, 663-672.

Northrup, N.C., Howerth, E.W., Harmon, B.G., Brown, C.A., Carmicheal, K.P., Garcia, A.P., … 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'Connell, K., y Thomson, M. (2013). Evaluation of prognostic indicators in dogs with multiple, simultaneously occurring cutaneous mast cell tumours: 63 cases. Veterinary and Comparative Oncology, 11(1), 51-62.

Oliveira, M.T., Campos, M., Lamego, L., Magalhães, D., Menezes, R., Oliveira, R., … Ferreira, D.A. (2020). Canine and feline cutaneous mast cell tumor: A comprehensive review of treatments and outcomes. *Topics in Companion Animal Medicine*, 41, 100472.

Owen, L.A. (1980). *TNM Classification of tumours in domestic animals*. Ginebra: World Health Organization.

Pakhrin, B., Kang, M.S., Bae, I.H., Park, M.S., Jee, H., You, M.H., … Kim, D.Y. (2007). Retrospective study of canine cutaneous tumors in Korea. *Journal of Veterinary Science*, 8(3), 229-236.

Patnaik, A.K., Ehler, W.J., y MacEwen, E.G. (1984). Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Veterinary Pathology*, 21(5), 469-474.

Paynter, A.N., Dunbar, M.D., Creevy, K.E., y Ruple, A. (2021). Veterinary Big Data: When data goes to the dogs. *Animals*, 11(7), 1872.

Pierini, A., Lubas, G., Gori, E., Binanti, D., Millanta, F., y Marchetti, V. (2019). Epidemiology of breed-related mast cell tumour occurrence and prognostic significance of clinical features in a defined population of dogs in West-Central Italy. *Veterinary Sciences*, 6(2), 53.

Pinczowski, P., Torres Neto, R., Fabris, V.E., y Laufer-Amorim, R. (2008). Mastocitoma cutâneo canino: variação da graduação histopatológica entre patologistas. *Revista Clínica Veterinária*, 77, 76-78.

Pinho, S.S., Carvalho, S., Cabral, J., Reis, C.A., y Gärtner, F. (2012). Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. *Translational Research*, 159(3), 165-172.

Piquerez, A. y Rienzi, L. (2023). *Estudio epidemiológico sobre enfermedades asociadas a la gonadectomía en caninos atendidos en el centro hospital veterinario (UDELAR)* (Tesis de grado). Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo.

Preziosi, R., Morini, M., y Sarli, G. (2004). Expression of the KIT protein (CD117) in primary cutaneous mast cell tumors of the dog. *Journal of Veterinary Diagnostic*, 16(6), 554-561.

Proschowsky, H.F., Rugbjerg, H., y Ersbøll, A.K. (2003). Mortality of purebred and mixed-breed dogs in Denmark. *Preventive Veterinary Medicine*, 58(1-2), 63-74.

Prymak, C., McKee, L.J., Goldschmidt, M.H., y Glickman, L.T. (1988). Epidemiologic, clinical, pathologic, and prognostic characteristics of splenic hemangiosarcoma and splenic hematoma in dogs: 217 cases (1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193(6), 706-712.

Pugliese, M., Falcone, A., Alibrandi, A., Zirilli, A., y Passantino, A. (2022). Risk factors regarding dog euthanasia and causes of death at a veterinary teaching hospital in Italy: Preliminary results. *Veterinary Sciences*, 9(10), 554.

Reguera, M.J., Rabanal, R.M., Puigdemont, A., y Ferrer, L. (2000). Canine mast cell tumors express stem cell factor receptor. *The American Journal of Dermatopathology*, 22(1), 49-54.

Ribatti, D., y Crivellato, E. (2011). The Mast Cell. En D. Ribatti y E. Crivellato (Ed.), *Mast cells and tumours* (pp. 3-48). Dordrecht: Springer.

Renzi, C., Mastroeni, S., Passarelli, F., Mannooranparampil, T. J., Caggiati, A., Potenza, C., y Pasquini, P. (2010). Factors associated with large cutaneous squamous cell carcinomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(3), 404-411.

Rissi, D.R., y Oliveira, F.N. (2022). Review of diagnostic histologic features of cutaneous round cell neoplasms in dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 34(5), 769-779.

Rocks, D., y Kundakovic, M. (2023). Hippocampus-based behavioral, structural, and molecular dynamics across the estrous cycle. *Journal of Neuroendocrinology*, 35(2), e13216.

Rodasky, S., y De Nardi, A.B. (2008). Protocolos quimioterápicos antineoplásicos. En S. Rodasky y A.B. De Nardi (Ed.) *Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos* (3ra ed., 175-179). São Paulo: Medvet.

Rothwell, T.L., Howlett, C.R., Middleton, D.J., Griffiths, D.A., y Duff, B.C. (1987). Skin neoplasms of dogs in Sydney. *Australian Veterinary Journal*, 64(6), 161-164.

Rzechorzek, N.M., Saunders, O.M., Hiscox, L.V., Schwarz, T., Marioni-Henry, K., Argyle, D.J., … Freeman, T.C. (2019). Network analysis of canine brain morphometry links tumour risk to oestrogen deficiency and accelerated brain ageing. *Scientific Reports*, 9(1), 12506

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.

Salmeri, K.R., Olson, P.N., y Bloomberg, M.S. (1991). Elective gonadectomy in dogs: a review. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 198(7), 1183-1192.

Santos, I.R., Lima, A.C.M.P., Ferreira, H.H., Rezende, B.R., Silva, A.R., y Santos, A.S. (2020). Canine cutaneous neoplasms in the metropolitan region of Goiânia, Goiás state, Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 40(8), 614-620.

Saunders, H., Thomson, M.J., O'Connell, K., Bridges, J.P., y Chau, L. (2021). Evaluation of a modified proportional margin approach for complete surgical excision of canine cutaneous mast cell tumours and its association with clinical outcome. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(4), 604-615.

Scarpa, F., Sabattini, S., y Bettini, G. (2016). Cytological grading of canine cutaneous mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(3), 245-251.

Schiffman, J.D., y Breen, M. (2015). Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. *Series B, Biological Sciences*, 370(1673), 20140231.

Séguin, B., Besancon, M.F., McCallan, J.L., Dewe, L.L., Tenwolde, M.C., Wong, E.K., y Kent, M. S. (2006). Recurrence rate, clinical outcome, and cellular proliferation indices as prognostic indicators after incomplete surgical excision of cutaneous grade II mast cell tumors: 28 dogs (1994-2002*). Journal of Veterinary Internal Medicine,* 20(4), 933-940.

Selmic, L.E., y Ruple, A. (2020). A systematic review of surgical margins utilized for removal of cutaneous mast cell tumors in dogs. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 5.

Shaw, T., Kudnig, S.T., y Firestone, S.M. (2018). Diagnostic accuracy of pre-treatment biopsy for grading cutaneous mast cell tumours in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(2), 214-219.

Shoop, S.J., Marlow, S., Church, D.B., English, K., McGreevy, P.D., Stell, A.J., … Brodbelt, D.C. (2015). Prevalence and risk factors for mast cell tumours in dogs in England*. Canine Genetics and Epidemiology*, 2, 1.

Siebenhaar, F., Redegeld, F.A., Bischoff, S.C., Gibbs, B.F., y Maurer, M. (2018). Mast cells as drivers of disease and therapeutic targets. *Trends in Immunology*, 39(2), 151-162.

Simpson, M., Albright, S., Wolfe, B., Searfoss, E., Street, K., Diehl, K., y Page, R. (2019). Age at gonadectomy and risk of overweight/obesity and orthopedic injury in a cohort of Golden Retrievers. *PloS One*, 14(7), e0209131.

Slattery, M. L., Potter, J. D., Curtin, K., Edwards, S., Ma, K. N., Anderson, K., Schaffer, D., y Samowitz, W. S. (2001). Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Research*, 61(1), 126-130.

Sledge, D.G., Webster, J., y Kiupel, M. (2016). Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. *Veterinary Journal*, 215, 43-54.

Śmiech, A., Łopuszyński, W., Ślaska, B., Bulak, K., y Jasik, A. (2019). Occurrence and distribution of canine cutaneous mast cell tumour characteristics among predisposed breeds. *Journal of Veterinary Research*, 63(1), 141-148.

Śmiech, A., Ślaska, B., Łopuszyński, W., Jasik, A., Bochyńska, D., y Dąbrowski, R. (2018). Epidemiological assessment of the risk of canine mast cell tumours based on the Kiupel two-grade malignancy classification. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1), 70.

Śmiech, A., Ślaska, B., Łopuszyński, W., Jasik, A., Szczepanik, M., y Wilkołek, P. (2017). Epidemiological study of canine mast cell tumours according to the histological malignancy grade. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 20(3), 455-465.

Smith, J., Kiupel, M., Farrelly, J., Cohen, R., Olmsted, G., Kirpensteijn, J., … Post, G. (2017). Recurrence rates and clinical outcome for dogs with grade II mast cell

tumours with a low AgNOR count and Ki67 index treated with surgery alone. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(1), 36-45.

Spugnini, E.P., y Baldi, A. (2019). Electrochemotherapy in veterinary oncology: State-of-the-art and perspectives. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice,* 49(5), 967-979.

Stefanello, D., Buracco, P., Sabattini, S., Finotello, R., Giudice, C., Grieco, V., … Marconato, L. (2015). Comparison of 2- and 3-category histologic grading systems for predicting the presence of metastasis at the time of initial evaluation in dogs with cutaneous mast cell tumors: 386 cases (2009-2014). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(7), 765-769.

Strafuss, A.C. (1985). Skin tumors. *The Veterinary Clinics of North America*. *Small Animal Practice*, 15(3), 473-492.

Strefezzi, R.deF., Xavier, J.G., Kleeb, S.R., y Catão-Dias, J.L. (2009). Nuclear morphometry in cytopathology: a prognostic indicator for canine cutaneous mast cell tumors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation,* 21(6), 821-825.

Sudhakar, R., Ramesh, V., Balamurali, P.D., Nirima, O., Premalatha, B., y Karthikshree, V. (2005). Incidence of mast cells in oral inflammatory lesions - A pilot study. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 9(1) 12-15.

Takeuchi, Y., Fujino, Y., Watanabe, M., Takahashi, M., Nakagawa, T., Takeuchi, A., … Tsujimoto, H. (2013). Validation of the prognostic value of histopathological grading or c-kit mutation in canine cutaneous mast cell tumours: a retrospective cohort study. *Veterinary Journal*, 196(3), 492-498.

Tamlin, V.S., Bottema, C.D.K., y Peaston, A.E. (2020). Comparative aspects of mast cell neoplasia in animals and the role of KIT in prognosis and treatment. *Veterinary Medicine and Science*, 6(1), 3-18.

Tams, T.R., y Macy, D.W. (1981). Canine mast cell tumors. *Compendium on Continuing Education*, 3, 869-877.

Taylor, F., Gear, R., Hoather, T., y Dobson, J. (2009). Chlorambucil and prednisolone chemotherapy for dogs with inoperable mast cell tumours: 21 cases. *The Journal of Small Animal Practice*, 50(6), 284-289.

Tedardi, M.V., Veneziano, D.B., Kimura, K.C., Pedra-Mendonça, P., Biondi, L.R., Grandi, F., … Dagli, M.L. (2015). Sao Paulo Animal Cancer Registry, the first in Latin America. *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(2), 154-155.

Tejera-Vaquerizo, A., Cañueto, J., Toll, A., Santos-Juanes, J., Jaka, A., Ferrandiz-Pulido, C., … Nagore, E. (2020). Estimación del efecto en el tamaño y la supervivencia de los tumores cutáneos debido al confinamiento por COVID-19: modelo basado en un crecimiento exponencial [Estimated Effect of COVID-19 Lockdown on Skin Tumor Size and Survival: An Exponential Growth Model]. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 111(8), 629-638.

Thamm, D.H., Mauldin, E.A., y Vail, D.M. (1999). Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor--41 cases (1992-1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 491-497.

Thamm, D.H., y Vail, D.M. (2007). Mast-cell tumors. En S.J. Withrow y D.M. Vail (Ed.), *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology* (4ª ed. pp. 402-424). Philadelphia: Elsevier

Tizard, I.R. (2018). *Veterinary Inmunology* (10ª ed.). St. Louis: Elsevier.

Trevejo, R., Yang, M., y Lund, E. M. (2011). Epidemiology of surgical castration of dogs and cats in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238(7), 898-904.

Torres de la Riva, G., Hart, B.L., Farver, T.B., Oberbauer, A.M., Messam, L.L., Willits, N., y Hart, L.A. (2013). Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in golden retrievers. *PloS One*, 8(2), e55937.

Turin, L., Acocella, F., Stefanello, D., Oseliero, A., Fondrini, D., Brizzola, S., y Riva, F. (2006). Expression of c-kit proto-oncogene in canine mastocytoma: a kinetic study using real-time polymerase chain reaction. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18(4), 343-349.

Turrel, J.M., Kitchell, B.E., Miller, L.M., y Théon, A. (1988). Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumor in 85 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193(8), 936-940.

Vadakkadath Meethal, S., y Atwood, C. S. (2005). The role of hypothalamic-pituitary-gonadal hormones in the normal structure and functioning of the brain. *Cellular and Molecular Life Sciences,* 62(3), 257-270.

Vail, D.M., y MacEwen, E.G. (2000). Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer. *Cancer Investigation*, 18(8), 781-792.

Valent, P., Akin, C., y Metcalfe, D.D. (2017). Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood,* 129(11), 1420-1427.

Vanderstichel, R., Forzán, M.J., Pérez, G.E., Serpell, J.A., y Garde, E. (2015). Changes in blood testosterone concentrations after surgical and chemical sterilization of male free-roaming dogs in southern Chile. *Theriogenology*, 83(6), 1021-1027.

Vascellari, M., Giantin, M., Capello, K., Carminato, A., Morello, E.M., Vercelli, A., … Mutinelli, F. (2013). Expression of Ki67, BCL-2, and COX-2 in canine cutaneous mast cell tumors: association with grading and prognosis. *Veterinary Pathology,* 50(1), 110-121.

Venencie, P.Y., Méduri, G., Pissard, S., Jolivet, A., Loosfelt, H., Milgrom, E., y Misrahi, M. (1999). Luteinizing hormone/human chorionic gonadotrophin receptors in various epidermal structures. *The British Journal of Dermatology*, 141(3), 438-446.

Villamil, J.A., Henry, C.J., Bryan, J.N., Ellersieck, M., Schultz, L., Tyler, J.W., y Hahn, A.W. (2011). Identification of the most common cutaneous neoplasms in dogs and evaluation of breed and age distributions for selected neoplasms. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(7), 960-965.

Villamil, J.A., Henry, C.J., Hahn, A.W., Bryan, J.N., Tyler, J.W., y Caldwell, C.W. (2009). Hormonal and sex impact on the epidemiology of canine lymphoma. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2009, 591753.

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.

Webster, J.D., Yuzbasiyan-Gurkan, V., Thamm, D.H., Hamilton, E., y Kiupel, M. (2008). Evaluation of prognostic markers for canine mast cell tumors treated with vinblastine and prednisone. *BMC Veterinary Research*, 4, 32.

Weiss, D.J. (2006). A retrospective study of the incidence and the classification of bone marrow disorders in the dog at a veterinary teaching hospital (1996-2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 955-961.

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.

Welle, M.M., Reichler, I.M., Barth, A., Forster, U., Sattler, U., y Arnold, S. (2006). Immunohistochemical localization and quantitative assessment of GnRH-, FSH-, and LH-receptor mRNA Expression in canine skin: a powerful tool to study the pathogenesis of side effects after spaying. *Histochemistry and Cell Biology*, 126(5), 527-535.

White, C.R., Hohenhaus, A.E., Kelsey, J., y Procter-Gray, E. (2011). Cutaneous MCTs: associations with spay/neuter status, breed, body size, and phylogenetic cluster. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(3), 210-216.

Willmann, M., Yuzbasiyan-Gurkan, V., Marconato, L., Dacasto, M., Hadzijusufovic, E., Hermine, O., … Valent, P. (2021). Proposed diagnostic criteria and classification of canine mast cell neoplasms: A consensus proposal. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 755258.

Wogan, G.N., Hecht, S.S., Felton, J.S., Conney, A.H., y Loeb, L.A. (2004). Environmental and chemical carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*, 14(6), 473-486.

Worley, D.R. (2014). Incorporation of sentinel lymph node mapping in dogs with mast cell tumours: 20 consecutive procedures*. Veterinary and Comparative Oncology*, 12(3), 215-226.

You, J.S., y Jones, P.A. (2012). Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin?. *Cancer Cell*, 22(1), 9-20.

Záchary, J. (2022). *Pathologic basis of veterinary disease* (7ª ed). St. Louis: Elsevier.

Zemke, D., Yamini, B., y Yuzbasiyan-Gurkan, V. (2002). Mutations in the juxtamembrane domain of c-KIT are associated with higher grade mast cell tumors in dogs. *Veterinary Pathology*, 39(5), 529-535.

Zink, M.C., Farhoody, P., Elser, S.E., Ruffini, L.D., Gibbons, T.A., y Rieger, R.H. (2014). Evaluation of the risk and age of onset of cancer and behavioral disorders in gonadectomized Vizslas. *Journal of the American Veterinary Medical Association,* 244(3), 309-319.

Zmorzynski, S., Kimicka-Szajwaj, A., Szajwaj, A., Czerwik-Marcinkowska, J., y Wojcierowski, J. (2024). Genetic Changes in Mastocytes and Their Significance in Mast Cell Tumor Prognosis and Treatment. *Genes*, 15(1), 137.

Zwida, K., y Kutzler, M.A. (2016). Non-reproductive long-term health complications of gonad removal in dogs as well as possible causal relationships with post-gonadectomy elevated luteinizing hormone (LH) concentrations. *Journal of Etiology and Animal Health*, 1, 1-11.

Anexo 1

Datos grupo controles:

N° de ficha: .....
Sexo: M / H
Edad: .....
Raza: .....
Estado reproductivo: ENTERO / CASTRADO

Dato grupo casos:

N° de ficha: ......
Sexo: M / H
Edad: .....
Raza: .....
Estado reproductivo: ENTERO / CASTRADO
Localización del tumor: .....
Tamaño al momento del diagnóstico: .....
Tiempo de evolución al momento del diagnóstico: .....
¿Cuenta con citología?: SI / NO
¿Se realizó cirugía?: SI / NO
¿Posee anatomía patológica?: SI / NO
Quimioterapia instaurada: SI / NO**. ¿Cual?** .....
¿Castración antes o después del tumor? ANTES / DÉSPUES