



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Mastocitoma Cutâneo Canino

Estudo Retrospetivo de 48 Casos Clínicos

Cláudia Marina Santos Lobo

Coimbra, julho 2019



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Mastocitoma Cutâneo Canino

Estudo Retrospetivo de 48 Casos Clínicos

Coimbra, julho 2019

Cláudia Marina Santos Lobo

Aluna do Mestrado integrado em Medicina Veterinária

Constituição do Júri

Presidente do Júri: Prof. Doutora Liliana
Montezinho
Arguente: Prof. Doutora Ana Catarina
Figueira
Orientador: Prof. Doutora Anabela Almeida

Orientador Interno

Prof. Doutora Anabela Almeida

Coorientador Interno

Mestre Hugo Vilhena

Orientador Externo

Doutor Hugo Gregório
Centro Hospitalar Veterinário

Dissertação do Estágio Curricular do Ciclo de Estudos Conducente ao Grau Mestre em Medicina
Veterinária da EUVG

AGRADECIMENTOS

Com o terminar deste percurso, resta-me agradecer a todos que, de alguma forma, contribuíram para que eu chegasse a esta fase final.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE GERAL	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vi
ÍNDICE DE TABELAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	viii
RESUMO	2
ABSTRACT	3
INTRODUÇÃO.....	4
OBJETIVOS DO ESTUDO	5
MATERIAIS E MÉTODOS.....	6
CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	6
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	6
RESULTADOS	7
DISCUSSÃO.....	10
CONCLUSÕES.....	11
AGRADECIMENTOS REFERENTES AO ESTUDO.....	11
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição da população em função da raça (n=48)	7
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier relativa ao Tempo de Sobrevida total (n=48)	8
Figura 3. Curva de Kaplan-Meier relativa ao Tempo de Sobrevida em função do grau da classificação histopatológica de mastocitomas de Patnaik.	9

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição da população em função do grau histopatológico do mastocitoma em função da classificação de Patnaik (1984) e de Kiupel (2011)	8
Tabela 2. Comparação da classificação histopatológica do mastocitoma em função das classificações de Patnaik (1984) e Kiupel (2011).....	9

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AgNOR	<i>Argyrophilic nucleolar organizing region</i>
CAAF	Citologia aspirativa por agulha fina
MTC	Mastocitoma
SCF	<i>Stem cell factor</i>
TS	Tempo de Sobrevida
%	Porcentagem
<i>p</i>	<i>p (probability) Value</i>
n	Número de elemento

Mastocitoma Cutâneo Canino: Estudo Retrospetivo de 48 Casos Clínicos

Cláudia Lobo ^a, Hugo Gregório ^b, Hugo Vilhena ^{a,c,d}, Anabela Almeida ^{a, e}

^aCIVG – Center for Investigation Vasco da Gama/ Departamento de Medicina Veterinária, Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal (claudia.slobo@hotmail.com) (hcrvilhena@hotmail.com) (almeida.anabela@gmail.com)

^bCHV - Centro Hospitalar Veterinário, Rua Manuel Pinto de Azevedo, 118, 4100-320 Porto, Portugal (hugogregorio@chv.pt)

^cHVBV - Baixo Vouga Veterinary Hospital, EN1 355, 3750-742 Segadães, Águeda, Portugal

^dCECAV - Animal and Veterinary Research Centre, University of Trás-os-Montes and Alto Douro, Quinta de Prados, 5001-801, Vila Real, Portugal

^eCIBIT – Coimbra Institute for Biomedical Imaging and Tanslational Research, University of Coimbra, Edifício do ICNAS, Polo 3, Azinhaga de Santa Comba 3000-548, Coimbra, Portugal;

O trabalho e os resultados utilizados para a elaboração desta Dissertação de Mestrado foram apresentados na seguinte comunicação científica:

Lobo, C. Bruno, R. Santos, P. Oliveira, L. Queiroga F. Gregório, H. “Mastocitoma cutâneo canino: estudo retrospectivo de 48 casos.” 9º Encontro de Formação da Ordem dos Médicos Veterinários. Lisboa, 6-7 Abril 2019

RESUMO

O mastocitoma (MTC) é a neoplasia cutânea mais comum em cães. Apresenta uma clara predisposição racial descrita em diferentes estudos, e um prognóstico muito variável.

Este estudo teve como objetivos realizar a caracterização de uma população de cães com mastocitoma cutâneo e determinar os fatores de risco e fatores de prognóstico associados.

No presente estudo foram avaliados, de forma retrospectiva, 48 casos clínicos de mastocitomas cutâneos caninos diagnosticados entre Julho de 2014 e Dezembro de 2018 no Centro Hospitalar Veterinário, do Porto, Portugal. Foram analisados os seguintes dados como fatores de risco e/ou prognóstico: idade, raça, género, localização, classificação histopatológica de Patnaik e/ou Kiupel e tempo de sobrevida.

A mediana de idades dos animais avaliados foi de 11.0 anos (mínimo 3.0 anos; máximo 18.6 anos), sendo que 17 eram machos e 31 fêmeas. A maioria dos animais analisados não tinha raça definida (n=15; 31%; p=0.14). Considerando os animais de raça pura, as mais representadas foram o Labrador Retriever (n=10; 21%; p<0.005), Boxer (n=6; 13%; p<0.005), Golden Retriever (n=5; 10%; p<0.05) e Jack Russel (n=3; 6%; p<0.005). As fêmeas apresentaram-se neste estudo como o grupo mais afetado por esta neoplasia (p=0.045). A localização mais frequente dos mastocitomas cutâneos foi nos membros (n=16; 33%). Na análise do tempo de sobrevida o grau de Patnaik (p=0.01) foi identificado como fator de prognóstico, sendo que a raça (p=0.8), o sexo (p=0.67), o grau de Kiupel (p=0.21) e a localização (p=0.48) não apresentaram relação estatisticamente significativa com a sobrevida dos animais.

Os resultados obtidos demonstraram a existência de uma predisposição de raça e género nos MTC cutâneos caninos. A classificação histopatológica dos MTC cutâneos caninos de acordo com a graduação de Patnaik apresentou valor prognóstico.

Palavras-chave: Cão, tumor cutâneo, epidemiologia, mastocitoma

ABSTRACT

Mast cell tumors (MCT) are the most common cutaneous neoplasms in dogs. They present a strong breed predisposition described in different studies, and a variable prognosis.

The main objectives of this study were to characterize a population of dogs diagnosed with cutaneous mast cell tumours, and to evaluate risk and prognostic factors.

Forty-eight dogs with cutaneous mast cell tumors that were presented to the Centro Veterinário Hospitalar, Porto, Portugal, between July 2014 and December 2018 were retrospectively studied. Age, breed, gender, location, Patnaik and / or Kiupel histopathological classification and survival time were evaluated as risk and/or prognostic factors.

The median age of the animals enrolled in the study was 11.0 years (minimum 3.0; maximum 18.6 years), with 17 males and 31 females. Cross-breed dogs were the most represented (n=15; 31%, p=0.14). Considering the pure-breed animals, the most frequent were the Labrador Retriever (n=10; 21%, p=0.005), Boxer (n=6; 13%, p<0.005), Golden Retriever (n=5; 10%; p<0.05) and Jack Russel Terriers (n=3, 6%, p <0.005). In this study, a gender predisposition was observed, with females being significantly more affected than males (p=0.045). Cutaneous mast cell tumors were most frequent in the limbs (n=16; 33%). No significant influence of breed (p=0.8), gender (p=0.67), Kiupel histopathological classification (p=0.21) and location (p=0.48) was detected on survival times of the animals evaluated.

The results of this study demonstrated the existence of a predisposition of gender and breed in canine cutaneous MCT. The histopathological classification of canine cutaneous MCT according to Patnaik's graduation showed a prognostic value.

Key-words: Cutaneous, dog, epidemiology, mast cell tumor

INTRODUÇÃO

Os mastócitos são células do sistema imunológico presentes na pele, nas vias aéreas e gastrointestinais e no trato urogenital. Encontram-se ausentes nos tecidos avasculares, como osso mineralizado, cartilagem e córnea. A sua localização estratégica, na interface hospedeiro e ambiente externo, permite que atuem como sentinelas e que respondam a qualquer alteração do ambiente, de modo a produzir uma resposta rápida (Faustino-Rocha, Ferreira, Gama, Oliveira, & Ginja, 2017; Grimbaldston, Nakae, Kalesnikoff, Tsai, & Galli, 2007; Ribatti & Tamma, 2018). Estas células são originadas através da diferenciação dos seus precursores imaturos (células agranuladas), que migraram da medula óssea para os vários tecidos do organismo. Esta migração é influenciada por fatores de crescimento do microambiente dos tecidos, tal como o *stem cell factor* (SCF) (Bandara, Metcalfe, & Kirshenbaum, 2015; Gurish & Austen, 2001; Kitamura, Go, & Hatanaka, 1978; Okayama & Kawakami, 2006). Para atingirem a maturação, os mastócitos dependem da ativação do recetor c-kit pelo SCF. O c-kit é também responsável pela sobrevivência dos mastócitos, e a inibição da sua atividade catalítica através de um inibidor específico da tirosina quinase, origina a apoptose de mastócitos em humanos (Ekoff & Nilsson, 2011).

A proliferação neoplásica dos mastócitos é designada por mastocitoma (MTC). Esta neoplasia representa entre 16% e 21 % de todos os tumores cutâneos nos cães, sendo a neoplasia cutânea mais frequente nesta espécie (Matti Kiupel, 2017; Roberteisch Klopffleisch, 2016; London & Thamm, 2013; Hiroyuki Mochizuki, Thomas, Moroff, & Breen, 2017; Sledge, Webster, & Kiupel, 2016). A sua etiologia não é totalmente conhecida, mas é de natureza multifatorial. Existem diversos estudos que relatam uma predisposição racial no cão, o que sugere uma forte componente genética (Welle, Bley, Howard, & Rüfenacht, 2008).

Embora os MTCs tenham uma maior incidência em cães idosos (idade média de oito a nove anos), também foram reportados em cães jovens (Matti Kiupel, 2017; London & Thamm, 2013). As raças com maior incidência são cães com descendência de buldogue tais como Boxers, Boston terriers, Buldogues ingleses e Pugs, e também Labradores e Golden Retrievers, Cocker spaniels, Schnauzers, Staffordshire terriers, Beagles, Leões da rodésia, Weimaraners e Sharpeis (Klopffleisch, 2016; London & Thamm, 2013).

Em cães, os MTCs apresentam-se geralmente na derme e tecido subcutâneo, maioritariamente com uma apresentação solitária, no entanto 11% a 14% dos cães apresentam lesões múltiplas. Devido à aparência clínica pouco característica, podem ser confundidos com lesões não neoplásicas (London & Thamm, 2013). As principais localizações dos MTCs são no tronco e região perineal, membros, cabeça e pescoço (London & Thamm, 2013).

A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) da massa é o método de eleição na abordagem inicial de MTC cutâneo, uma vez que permite estabelecer um diagnóstico em aproximadamente 95% dos casos

(Sledge et al., 2016). As colorações do tipo Romanowsky são eficazes para a visualização dos grânulos intracitoplasmáticos com coloração metacromática (Blackwood et al., 2012; London & Thamm, 2013). No entanto, de forma a classificar o tumor e selecionar as possíveis abordagens terapêuticas deve-se realizar uma avaliação histopatológica (Roberteisch Klopffleisch, 2016). Segundo as recomendações/orientações dos especialistas em oncologia veterinária, a classificação histopatológica permite avaliar o potencial metastático dos MTC (Bryan et al., 2016). As metástases à distância ocorrem frequentemente no fígado e no baço (Clemente-Vicario, 2018).

Os relatórios histopatológicos devem conter informações tais como: grau histológico de malignidade (de preferência com os dois sistemas de classificação – Patnaik (1984) e Kiupel (2011)), o índice mitótico e as margens cirúrgicas (Clemente-Vicario, 2018). Os dois sistemas de classificação histopatológica atualmente utilizados são o Patnaik com três graus de classificação (Patnaik, Ehler, & MacEwen, 1984) e o Kiupel com dois graus de classificação (M. Kiupel et al., 2011). O sistema de Patnaik classifica os MTC cutâneos em grau I, III e III e o sistema de Kiupel classifica os MTC cutâneos em baixo ou alto grau, o que origina uma melhor concordância entre patologistas e possibilita uma melhor previsão do prognóstico (Sledge et al., 2016). Devido ao comportamento biológico variável dos MTC, por vezes a classificação histopatológica pode não ser suficiente para determinar o prognóstico, sendo que MTC com o mesmo grau de agressividade podem apresentar comportamentos distintos. Outros exames laboratoriais, tais como o índice mitótico e a avaliação de marcadores como o c-kit, Ki-67 ou o *Argyrophilic nucleolar organizing region* (AgNOR) podem ser úteis no estabelecimento do prognóstico (Kamstock et al., 2011; D. J. Meuten, Moore, & George, 2016; Romanskik, Reilly, Kass, Moore, & London, 2007). A avaliação de vários dados clínicos e laboratoriais é necessária para estabelecer o tratamento e avaliar o prognóstico (Clemente-Vicario, 2018).

OBJETIVOS DO ESTUDO

O presente estudo teve como objetivos fazer uma caracterização de uma população de cães que apresentaram MTC cutâneos, e avaliar potenciais fatores de risco e de prognóstico.

MATERIAIS E MÉTODOS

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Esta investigação consistiu num estudo retrospectivo de 48 cães diagnosticados com MTC cutâneo, que se apresentaram à consulta no Centro Hospitalar Veterinário - Porto, Portugal, entre Julho de 2014 e Dezembro de 2018. Na população estudada foram analisados diferentes parâmetros, tais como idade à data do diagnóstico, raça, género, localização do mastocitoma, classificação histopatológica de Patnaik e/ou Kiupel e tempo de sobrevida (TS).

Os critérios de inclusão foram estabelecidos de acordo com o seguinte: animais da espécie canina com mastocitomas cutâneos diagnosticados por citologia e/ou histopatologia, com registos desde a data do diagnóstico. Os animais que apresentaram mastocitomas não cutâneos ou outras doenças, incluindo outras neoplasias, foram excluídos do estudo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a prossecução dos objetivos foram avaliadas as seguintes variáveis: a idade dos animais ao diagnóstico, a raça e o género foram avaliados como fatores de risco; e as variáveis raça, género, localização e grau de classificação Patnaik e Kiupel foram analisadas como fatores de prognóstico.

A idade à data de diagnóstico foi avaliada como mediana e intervalo inter quartil (P25% - P75%). A avaliação da predisposição racial e de género foi realizada através do teste chi-quadrado, comparando as raças identificadas e o género dos animais, com a frequência racial e frequência do género na população geral observada no Centro Hospitalar Veterinário no período referido, respetivamente.

A avaliação dos fatores de prognóstico foi realizada através do teste Log-Rank. O TS, que corresponde ao tempo em dias desde o diagnóstico até à data da análise dos dados, e a comparação do TS relativamente a classificação histopatológica, foram também avaliados através do teste de Log-Rank. Todos os animais foram incluídos no estudo independentemente da classificação histológica e do tratamento instituído.

Para a análise, descrição e inferência estatística foram utilizados os programas informáticos IBM SPSS® Versão 24 e Excel® 2013. O valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

A mediana da idade ao diagnóstico da população estudada foi de 11 anos, sendo que o animal mais novo identificado tinha 3 anos e o mais velho 18,6 anos. O intervalo interquartil foi de 8 a 13,5 anos de idade.

Os cães sem raça definida foram os mais representados ($n=15$; 31%) na população estudada. Nos animais de raça pura, foram obtidas maiores frequências para o Labrador Retriever ($n=10$; 21%), Boxer ($n=6$; 13%), Golden Retriever ($n=5$; 10%) e Jack Russel ($n=3$; 6%). As restantes raças identificadas foram agrupadas em "outras raças" (**Figura 1**). Foi avaliada a predisposição racial nos animais de raça indeterminada ($p=0.14$), nos Labrador Retriever ($p<0.005$), Boxer ($p<0.005$), Golden Retriever ($p<0.05$) e Jack Russel ($p<0.005$). No entanto, não foi observada uma influência significativa da variável raça no tempo de sobrevivência ($p=0.8$).

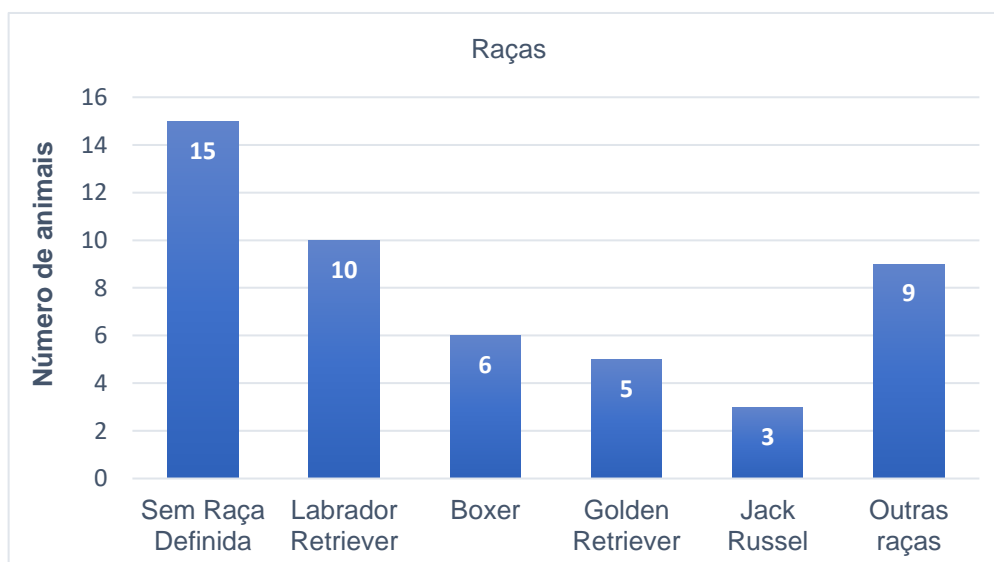


Figura 1. Distribuição da população em função da raça ($n=48$).

Neste estudo foram incluídos 17 machos e 31 fêmeas. A análise do género demonstrou uma predisposição significativa para o desenvolvimento de MTC cutâneos em fêmeas ($p=0.045$). No entanto o género não apresentou valor significativo como fator de prognóstico ($p=0.67$).

Na série de casos, a localização mais frequente dos MTC cutâneos ocorreu nos membros em 16 animais (33%), em 8 cães (17%) desenvolveu-se no períneo, em 7 animais (14.5 %) na cabeça e/ou pescoço, em 6 (12.5%) no tronco. Nove, cães (20%) apresentaram nódulos múltiplos. Em dois animais não foi possível identificar a localização da lesão. A localização dos tumores, não apresentou valor como fator de prognóstico ($p=0.48$).

A mediana do TS total dos 48 animais avaliados foi de 688 dias (**Figura 2**).

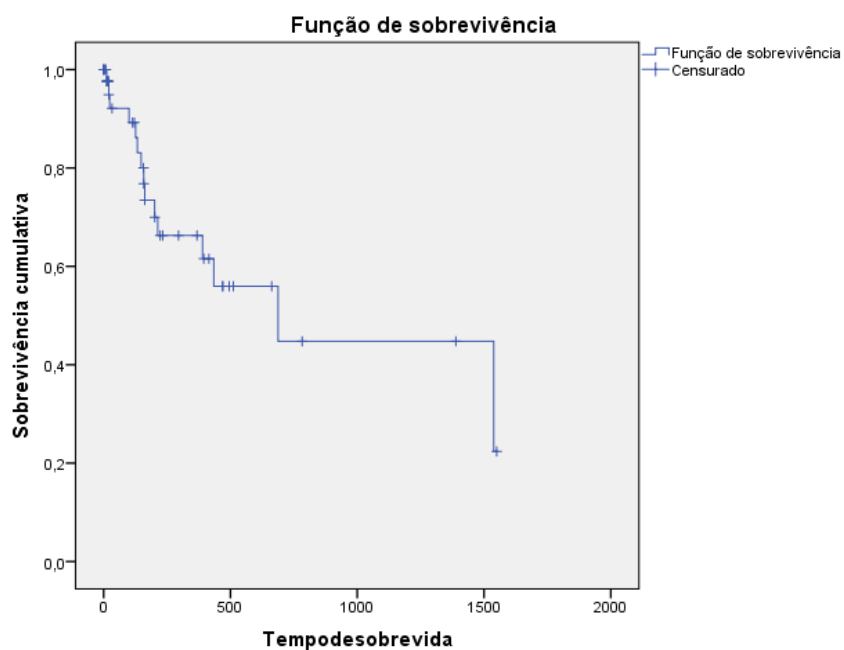


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier relativa ao Tempo de Sobrevida total (n=48).

Os dados relativos à classificação histopatológica foram recolhidos para 34 animais, sendo que apenas 14 cães apresentarem diagnóstico de MTC estabelecido por citologia. A classificação histopatológica dos tumores foi baseada na classificação Patnaik e/ou classificação Kiupel (M. Kiupel et al., 2011; Patnaik et al., 1984) (**Tabelas 1 e 2**).

Tabela 1. Distribuição da população em função do grau histopatológico do mastocitoma em função da classificação de Patnaik (1984) e de Kiupel (2011) (n=34).

Classificação histopatológica	Grau	n
Patnaik	I	3
	II	15
	III	8
Kiupel	Baixo	17
	Alto	7

Tabela 2. Comparação da classificação histopatológica do mastocitoma em função das classificações de Patnaik (1984) e Kiupel (2011) (n=16).

Classificação histopatológica		n
Patnaik	Kiupel	
I	Baixo	3
I	Alto	0
II	Baixo	8
II	Alto	1
III	Baixo	0
III	Alto	4

A análise univariada apenas demonstrou o grau Patnaik ($p=0.01$) como fator de prognóstico na população estudada, sendo que o grau Kiupel ($p=0.21$) não apresentou valor como fator de prognóstico. Com base nestes resultados, foi analisada a Curva de Kaplan-Meier relativa ao TS (Figura 3). Todos os animais com classificação Patnaik foram incluídos nesta curva.

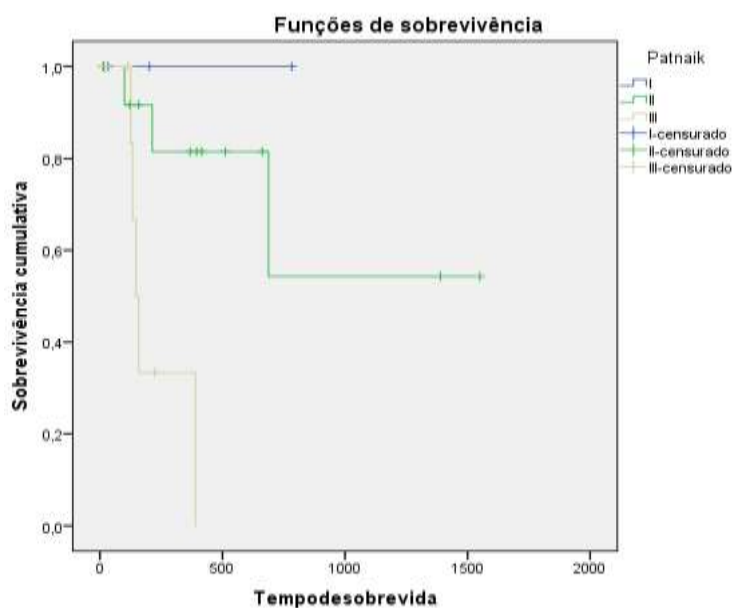


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier relativa ao Tempo de Sobrevivência em função do grau da classificação histopatológica de mastocitomas de Patnaik.

DISCUSSÃO

O presente estudo representa uma investigação retrospectiva na qual foi realizada uma caracterização de uma população de cães com mastocitoma cutâneo, e avaliados diferentes fatores de risco e de prognóstico. No que se refere ao fator idade, os MTCs foram descritos com maior incidência em cães geriátricos com idades entre 7,5 e 9 anos (J. M. Dobson & Scase, 2007; O'Connell & Thomson, 2013; Welle et al., 2008). Os nossos resultados estão de acordo com o descrito em estudos prévios, tendo sido observada uma mediana de 11 anos na população analisada.

Relativamente à análise das raças como fator de risco, os resultados do presente estudo mostram valores estatisticamente significativos para Boxer, Labrador Retriever e Golden Retriever. Vários estudos prévios realizados no âmbito dos MTCs caninos apontaram estas raças como predispostas para o desenvolvimento desta patologia, o que sugere que haja uma influência genética (Jane M Dobson, 2013; H. Mochizuki, Motsinger-Reif, Bettini, Moroff, & Breen, 2017; Śmiech, Łopuszyński, Ślaska, Bulak, & Jasik, 2019; Villamil et al., 2011; White, Hohenhaus, Kelsey, & Procter-gray, 2011). Identificou-se também a raça Jack Russel como tendo predisposição na população total estudada. Um estudo realizado nos Estados Unidos da América apontou os Jack Russel como a raça mais predisposta para o desenvolvimento de MTC, em contraposição com estudos anteriores (H. Mochizuki et al., 2017). No entanto, no referido estudo utilizaram os Parson Russel Terries como população controlo, o que provavelmente originou uma sobrestimação do risco. No presente estudo, o número de animais da raça Jack Russel avaliados é baixo (n=3), o que limita a interpretação dos resultados obtidos, sendo necessário avaliar uma população maior desta raça de modo a concluir se realmente poderá existir uma predisposição. De salientar também que os cães da raça Boxer avaliados neste estudo apresentaram tumores de baixo grau histopatológico, sendo que este dado foi corroborado por estudos anteriores (H. Mochizuki et al., 2017; Śmiech et al., 2019). No caso da raça Labrador Retriever e Golden Retriever também se encontrou uma maior frequência de tumores de baixo grau, no entanto, os dados encontrados na bibliografia não referem esta apresentação e associam estas raças a tumores de alto grau (J. M. Dobson & Scase, 2007; Welle et al., 2008). Existem, no entanto, poucos relatos sobre a classificação histopatológica nestas raças (J. M. Dobson & Scase, 2007).

Os estudos anteriores não apresentaram uma correlação entre o género do animal e o desenvolvimento de MTC (J. M. Dobson & Scase, 2007; Pizzoni et al., 2018; Śmiech et al., 2019). O presente estudo apontou uma predisposição de género para as fêmeas. Alguns estudos referem uma relação entre a incidência de MTC e o estado reprodutivo (castrado vs. não castrado) do animal (H. Mochizuki et al., 2017; White et al., 2011; Zink et al., 2014). Contudo, no presente estudo não foi analisado o estado reprodutivo dos animais, pelo não que é possível tirar conclusões sobre a importância das hormonas sexuais na predisposição para o desenvolvimento de MTC. Adicionalmente, a atuação de hormonas sexuais no MTC requer um estudo em que a idade no momento da esterilização possa ser determinada (White et al., 2011).

Os mastocitomas são frequentemente localizados no tronco (50 - 60%), nas extremidades (25 - 40%) e na cabeça e pescoço (10%) (Welle et al., 2008). No presente estudo, foram encontradas percentagens semelhantes nos tumores localizados nos membros e na cabeça e pescoço. Estudos prévios descrevem uma incidência de 50% dos MTC na zona do períneo (London & Thamm, 2013), no entanto o nosso estudo não conseguiu confirmar esta afirmação.

Segundo a literatura, a classificação Patnaik é capaz de prever com elevada segurança o prognóstico de grande parte dos MTC de grau I e III, mas não os de grau II, o que lhe confere uma grande limitação, visto que 40% dos tumores são classificados como grau intermédio, impedindo uma previsão do seu comportamento biológico (Roberteisch Klopffleisch, 2016). É consensual que a classificação Kiupel apresenta maior utilidade como fator prognóstico, por apresentar menor variabilidade nos resultados relativos ao diagnóstico entre os patologistas, proporcionando informação de qualidade sobre o prognóstico dos dois graus em que classifica os MTC (Northrup et al., 2005). Apesar de estudos recentes defenderem a maior utilidade da classificação de Kiupel como fator de prognóstico (Sabattini, Scarpa, Berlatto, & Bettini, 2015), a nossa série de casos não conseguiu suportar essa tendência. É fundamental referir que as amostras histopatológicas foram analisadas por diferentes histopatologistas, o que pode ter originado classificações distintas.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo demonstraram a existência de uma predisposição de raça e género nos MTC cutâneos caninos. A classificação histopatológica dos MTC cutâneos caninos de acordo com a graduação de Patnaik apresentou valor prognóstico.

AGRADECIMENTOS REFERENTES AO ESTUDO

Ao Centro Hospitalar Veterinário, por ter fornecido os casos que permitiram a realização deste estudo;

Ao Dr. Hugo Gregório, por ter sugerido este tema de tese e ter realizado a análise estatística;

Às minhas colegas de estágio Rita Bruno e Patrícia Santos, por terem colaborado na realização deste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bandara, G., Metcalfe, D. D., & Kirshenbaum, A. S. (2015). Growth of Human Mast Cells from Bone Marrow and Peripheral Blood-Derived CD34+ Pluripotent Hematopoietic Cells. In *Mast Cells: Methods and Protocols* (pp. 155–162). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_10
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2012.00341.x>
- Bryan, C., Ruslander, D., Biller, B., Patel, M., Berg, J., Abbott, B., ... Wearing, R. (2016). 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats*. *Journal of the American Animal Hospital Association*, *52*(4), 181–204. <https://doi.org/10.5326/jaaha-ms-6570>
- Clemente-Vicario, C. N.-F. (2018). Factores clínicos y patológicos importantes en el pronóstico del mastocitoma canino. *Clin Vet Peq Anim*, 235–240. Retrieved from <https://www.clinvetpeqanim.com/img/pdf/1534109958.pdf>
- Dobson, J. M., & Scase, T. J. (2007). Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, *48*(8), 424–431. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00366.x>
- Dobson, Jane M. (2013). Breed-Predispositions to Cancer in Pedigree Dogs. *ISRN Veterinary Science*, *2013*, 1–23. <https://doi.org/10.1155/2013/941275>
- Ekoff, M., & Nilsson, G. (2011). Mast cell apoptosis and survival. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *716*, 47–60. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9533-9_4
- Faustino-Rocha, A. I., Ferreira, R., Gama, A., Oliveira, P. A., & Ginja, M. (2017). Antihistamines as promising drugs in cancer therapy. *Life Sciences*, *172*, 27–41. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.12.008>
- Grimbaldeston, M. A., Nakae, S., Kalesnikoff, J., Tsai, M., & Galli, S. J. (2007). Mast cell–derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nature Immunology*, *8*(10), 1095–1104. <https://doi.org/10.1038/ni1503>
- Gurish, M. F., & Austen, K. F. (2001). The diverse roles of mast cells. *The Journal of Experimental Medicine*, *194*(1), F1-5. <https://doi.org/10.1084/jem.194.1.f1>
- Kamstock, D. A., Ehrhart, E. J., Getzy, D. M., Bacon, N. J., Rassnick, K. M., Moroff, S. D., ... Kiupel, M. (2011). Recommended Guidelines for Submission, Trimming, Margin Evaluation, and Reporting of Tumor Biopsy Specimens in Veterinary Surgical Pathology. *Veterinary Pathology*, *48*(1), 19–31. <https://doi.org/10.1177/0300985810389316>
- Kitamura, Y., Go, S., & Hatanaka, K. (1978). Decrease of mast cells in W/W^v mice and their increase by bone marrow transplantation. *Blood*, *52*(2), 447–452. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/352443>
- 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. <https://doi.org/10.1177/0300985810386469>
- Kiupel, Matti. (2017). Tumors in Domestic Animals. In D. Meuten (Ed.), *Australian Veterinary Journal* (Fifth, Vol. 80, pp. 176–193). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2002.tb11344.x>
- Klopfleisch, Roberteisch. (2016). *Veterinary Oncology*. (Robert Klopfleisch, Ed.), *Veterinary Oncology*. Cham: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-41124-8>
- London, C. A., & Thamm, D. H. (2013). Small Animal Clinical Oncology. In S. J. Withrow & E. G. MacEwan (Eds.), *Small Animal Clinical Oncology* (5th ed., pp. 335–346).
- Meuten, D. J., Moore, F. M., & George, J. W. (2016). Mitotic Count and the Field of View Area. *Veterinary Pathology*, 53(1), 7–9. <https://doi.org/10.1177/0300985815593349>
- Mochizuki, H., Motsinger-Reif, A., Bettini, C., Moroff, S., & Breen, M. (2017). Association of breed and histopathological grade in canine mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(3), 829–839. <https://doi.org/10.1111/vco.12225>
- Mochizuki, Hiroyuki, Thomas, R., Moroff, S., & Breen, M. (2017). Genomic profiling of canine mast cell tumors identifies DNA copy number aberrations associated with KIT mutations and high histological grade. *Chromosome Research*, 25(2), 129–143. <https://doi.org/10.1007/s10577-016-9543-7>
- 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: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 17(6), 561–564. <https://doi.org/10.1177/104063870501700606>
- O'Connell, K., & 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. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00301.x>
- Okayama, Y., & Kawakami, T. (2006). Development, Migration, and Survival of Mast Cells. *Immunologic Research*, 34(2), 97–116. <https://doi.org/10.1385/IR:34:2:97>
- Patnaik, A. K., Ehler, W. J., & MacEwen, E. G. (1984). Canine Cutaneous Mast Cell Tumor: Morphologic Grading and Survival Time in 83 Dogs. *Veterinary Pathology*, 21(5), 469–474. <https://doi.org/10.1177/030098588402100503>
- Pizzoni, S., Sabattini, S., Stefanello, D., Dentini, A., Ferrari, R., Dacasto, M., ... Marconato, L. (2018). Features and prognostic impact of distant metastases in 45 dogs with de novo stage IV cutaneous mast cell tumours: A prospective study. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(1), 28–36. <https://doi.org/10.1111/vco.12306>
- Ribatti, D., & Tamma, R. (2018). The dual role of mast cells in tumor fate. *Cancer Letters*, 433, 252–258. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.07.005>
- Romansik, E. M., Reilly, C. M., Kass, P. H., Moore, P. F., & London, C. A. (2007). Mitotic Index Is Predictive for Survival for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Veterinary Pathology*, 44(3), 335–

341. <https://doi.org/10.1354/vp.44-3-335>

- Sabattini, S., Scarpa, F., Berlato, D., & Bettini, G. (2015). Histologic Grading of Canine Mast Cell Tumor: Is 2 Better Than 3? *Veterinary Pathology*, 52(1), 70–73. <https://doi.org/10.1177/0300985814521638>
- Sledge, D. G., Webster, J., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.06.003>
- Śmiech, A., Łopuszyński, W., Ślaska, B., Bulak, K., & Jasik, A. (2019). Occurrence and distribution of canine cutaneous mast cell tumour characteristics among predisposed breeds. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2019-0002>
- Villamil, J. A., Henry, C. J., Bryan, J. N., Eilersieck, M., Schultz, L., Tyler, J. W., & 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. <https://doi.org/10.2460/javma.239.7.960>
- Welle, M. M., Bley, C. R., Howard, J., & Rüfenacht, S. (2008). Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Veterinary Dermatology*, 19(6), 321–339. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00694.x>
- White, C. R., Hohenhaus, A. E., Kelsey, J., & Procter-gray, E. (2011). Cutaneous MCTs : Associations with Spay / Neuter Status , Breed , Body Size , and Phylogenetic Cluster, 210–216. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5621>
- Zink, M. C., Farhody, P., Elser, S. E., Ruffini, L. D., Gibbons, T. A., & 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. <https://doi.org/10.2460/javma.244.3.309>