



**UNIVERSIDAD DE LOS LLANOS**

*La Universidad de cara a la sociedad  
por la acreditación institucional*

## **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE MASTOCITOMA EN CANINOS.**

**DAVID FELIPE ROJAS PARADA**

**UNIVERSIDAD DE LOS LLANOS  
FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES  
ESCUELA DE CIENCIAS ANIMALES  
PROGRAMA DE MEDICINA VETERINARIA  
2017**



**UNIVERSIDAD DE LOS LLANOS**

*La Universidad de cara a la sociedad  
por la acreditación institucional*

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE MASTOCITOMA EN CANINOS.**

**Presentado por:**

**DAVID FELIPE ROJAS PARADA**

**Cód. 121002341**

**Monografía como opción de trabajo de grado para optar el título de Médico Veterinario  
Zootecnista.**

**AREA DE PROFUNDIZACIÓN: MEDICINA INTERNA DE PEQUEÑOS ANIMALES.**

**DIRECTOR:**

**Prof. JULIETA OCHOA.**

**Universidad de los Llanos**

**UNIVERSIDAD DE LOS LLANOS**

**FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES**

**ESCUELA DE CIENCIAS ANIMALES**

**PROGRAMA DE MEDICINA VETERINARIA**

**2017**



**UNIVERSIDAD DE LOS LLANOS**

*La Universidad de cara a la sociedad  
por la acreditación institucional*

### **Agradecimientos:**

Todos los que tienen un papel importante en mi vida, contribuyeron en esta etapa formativa que está a punto de culminar; cada uno sabrá cómo su ayuda fue esencial para superar los momentos menos positivos y ayudaron a formar la persona que soy, con muchos errores cometidos pero con la convicción de saber que cuento con cada uno de ustedes para superar esos obstáculos que se presentan en mi sendero. Debo agradecer:

A mis padres y hermanos por brindarme la posibilidad de ingresar al programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia pero en especial por todo el apoyo, afecto y paciencia en este largo, duro pero fructuoso sendero. A Carolina por su guía y compañía en este camino que he decidido tomar.

A los profesores de la Universidad de Los Llanos Julieta Ochoa, Gustavo González y Dumar Jaramillo por su tiempo y quisiera agradecer especialmente a los doctores Henry Benavides, Oscar Benavides, Renán Mena y Bruno Cuenca, por ser mi modelo de formación y crear un ideal hacia dónde dirigirme una vez obtenga mi título como profesional.



## TABLA DE CONTENIDO

1.	RESUMEN. ....	6
2.	ABSTRACT.....	7
3.	INTRODUCCIÓN .....	8
4.	OBJETIVOS .....	9
	4.2.Objetivos específicos.....	9
5.	MARCO TEORICO .....	10
	5.1.Biología de las células Mast.....	10
	5.1.1.Morfología y características de las células Mast:.....	10
	5.1.2.Desarrollo y función de las células Mast:.....	10
	5.2.Generalidades del tumor de células Mast (TCM):.....	12
	5.2.1.Incidencia y factores de riesgo. ....	12
	5.2.2.Etiología y crecimiento tumoral de las células Mast:.....	13
	5.3.Signos clínicos del TCM: .....	13
	5.4.Diagnóstico del TCM:.....	17
	5.5.Pronóstico del TCM:.....	20
	5.5.1.Grado histológico y otros factores:.....	22
	5.5.2.Localización del TCM: .....	24
	5.5.3.Metástasis hacia ganglio linfático y aparición múltiple:.....	24
	5.5.4.Raza, crecimiento y signos sistémicos: .....	25
	5.6.Tratamiento del TCM: .....	25
	5.6.1.Cirugía y radioterapia del TCM.....	25
	5.6.2.Terapia médica del TCM.....	27
6.	ANÁLIS Y DISCUSIÓN .....	32
7.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	35
8.	BIBLIOGRAFÍA .....	37



## **LISTA DE FIGURAS.**

<b>Figura 1.....</b>	<b>10</b>
<b>Figura 2.....</b>	<b>14</b>
<b>Figura 3.....</b>	<b>15</b>
<b>Figura 4.....</b>	<b>16</b>
<b>Figura 5.....</b>	<b>17</b>
<b>Figura 6.....</b>	<b>26</b>
<b>Figura 7.....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 8.....</b>	<b>29</b>

## **LISTA DE TABLAS.**

<b>Tabla 1... ..</b>	<b>11</b>
<b>Tabla 2... ..</b>	<b>19</b>
<b>Tabla 3... ..</b>	<b>20</b>
<b>Tabla 4... ..</b>	<b>22</b>
<b>Tabla 5... ..</b>	<b>30</b>



## **1. RESUMEN.**

El mastocitoma es una de las neoplasias en piel más frecuentes en la Medicina Veterinaria, representando entre el 16 al 21% de los casos en caninos. Esta neoplasia es un desafío clínico debido a su aspecto y comportamiento, ya que en ocasiones llega a ser maligno. En vista de los puntos anteriormente mencionados, el plan de tratamiento para el mastocitoma puede ser complejo, es por esto, que el mismo debería ser basado en la evidencia.

La presente monografía revisa el estado actual de aspectos como la biología, la incidencia, la posible etiología, los signos clínicos, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento del mastocitoma canino.



**UNIVERSIDAD DE LOS LLANOS**

*La Universidad de cara a la sociedad  
por la acreditación institucional*

## **2. ABSTRACT.**

The Mastocytoma is one of the most frequent neoplasm in skin in the Veterinaria Medicine, representing between 16 to 21% of cases in canines. This neoplasm incarnates a clinical challenge due to its appearance and behavior, since at times it becomes malignant. In view of the aforementioned points, the treatment plan for the mastocytoma can be complex, which is why it should be based on evidence.

Reviews this monograph the current status of aspects such as biology, incidence, possible etiology, clinical signs, diagnosis, prognosis and treatment of canine mastocytoma



### 3. INTRODUCCIÓN

Teniendo en cuenta la prevalencia, el comportamiento biológico variable y muchas veces la inadecuada respuesta al tratamiento del tumor de células Mast (TCM), es trascendental el abordaje diagnóstico, como también, la selección correcta del tratamiento más adecuado (Misdorp, 2004). Los TCM cutáneos son una de las neoplasias más frecuentes en caninos representando hasta el 21% de todas las neoplasias cutáneas (Bostock, 1986). En la mayoría de casos los TCM son benignos y solitarios, algunas veces curándose mediante extirpación quirúrgica; sin embargo, hay TCM localmente invasivos llegando a progresar a una enfermedad metastásica y potencialmente mortal (O'Keefe, 1990).

El diagnóstico del TCM en raras ocasiones se presenta como un reto para el clínico, ya que a menudo se puede lograr a través de una aspiración citológica (Macy, 1985), mientras que la diferenciación o características histológicas del grado de malignidad suele ser más complejo (O'Keefe, 1990). Se sabe que esta característica, sumada a la localización y la tasa de crecimiento, puede predecir el comportamiento biológico del TCM (Robat *et al.*, 2011), por ejemplo, aproximadamente el 5% de los caninos con TCM de bajo grado morirán debido a la enfermedad neoplásica (Kiupel *et al.*, 2004). Además del resultado de la clasificación histológica (pilar pronóstico del TCM), es recomendable realizar pruebas moleculares que complementan dicha clasificación, esto con el fin de lograr una mayor probabilidad de identificar TCM con alto riesgo de ser agresivo y la selección del mejor plan de tratamiento (Sledge *et al.*, 2016).

No obstante los tumores de grado medio o avanzado requieren un abordaje especial para escoger su correcto tratamiento, por ejemplo, combinaciones de terapia local con terapia sistémica (Thamm *et al.*, 2006). Como se ha mencionado anteriormente, el abordaje terapéutico debe ir de la mano del estadio de la enfermedad tumoral. Un modelo claro de la elección terapéutica más adecuada sugiere que para los TCM bien diferenciados y en un estadio clínico 1 (sin evidencia de metastasis) requeriría únicamente de cirugía, mientras que para un tumor bien diferenciado y en un estadio clínico 2 (con evidencia de metástasis) además de la cirugía, se le sumaría terapia antitumoral sistémica y eventualmente radioterapia (Misdorp, 2004; London & Thamm, 2013).

El presente manuscrito revisa el estado actual de aspectos como la biología, la incidencia, la posible etiología, los signos clínicos, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento del mastocitoma canino.



## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo general**

Revisar la literatura con el fin de actualizar el conocimiento relacionado al origen, la prevalencia, el diagnóstico, la descripción clínica, la clasificación histológica y las manifestaciones clínicas del mastocitoma canino, así mismo el pronóstico y el tratamiento de este tumor.

### **4.2. Objetivos específicos.**

- Revisar la clasificación histológica del mastocitoma canino, la graduación tanto histológica como clínica, reportados en la literatura.
- Actualizar el abordaje clínico para el diagnóstico del mastocitoma en un paciente canino, haciendo énfasis en los métodos diagnósticos más utilizados para esta patología neoplásica.
- Realzar una revisión bibliográfica actualizada sobre el tratamiento más indicado para el mastocitoma canino, evaluando el tiempo de sobrevivencia de los pacientes sometidos a determinados tratamientos para este tipo de tumor.

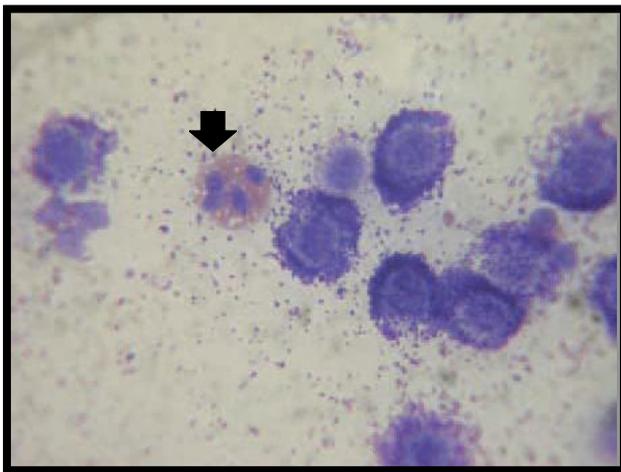


## 5. MARCO TEORICO

### 5.1. Biología de las células Mast.

#### 5.1.1. Morfología y características de las células Mast:

Los mastocitos son células redondas de aproximadamente 3 veces el tamaño de un neutrófilo, poseen un núcleo redondo a ovalado (London & Seguin, 2003). Ellos abandonan la médula ósea y migran a diversos tejidos a lo largo del cuerpo, particularmente aquellos tejidos que tienen contacto con antígenos, es decir, piel, tracto gastrointestinal y tracto respiratorio (Austen & Joshua, 2001) donde experimentan diferenciación a mastocitos maduros con sus distintos gránulos citoplasmáticos característicos, los cuales se tiñen con colorantes especiales como el azul de toluidina, Wright, Giemsa y azul de metileno (**Figura. 1**) (London & Thamm, 2013).



**Figura 1:** Aspirado con aguja fina en un paciente con sospecha de TCM: mastocitos con gránulos intracelulares y extracelulares, también se observa un eosinófilos (flecha).

Tomado de Patel *et al.*, 2010

#### 5.1.2. Desarrollo y función de las células Mast:

Las moléculas involucradas en el desarrollo y maduración de los mastocitos (una vez abandonan la médula ósea y se dirigen a sus órganos diana) incluyen las interleucinas (IL) 3, IL-6, IL-4 y el factor de células madre (FCM) (Austen & Joshua, 2001). El microambiente del tejido donde madura el mastocito favorece la especialización de ésta célula, es decir, los mastocitos que se encuentran en la piel tienen características diferentes en cuanto a su conformación granular y por ende diferente función, por ejemplo, los mastocitos pertenecientes a la mucosa intestinal poseen sulfato de condroitina en sus gránulos, mientras que los del pulmón secretan heparina y los de la piel histamina (London & Thamm, 2013).



En cuanto a su función, éstas células juegan un papel importante en las reacciones de hipersensibilidad tipo I, es decir, las alergias si son locales y de anafilaxia si cursan con un proceso sistémico (Torres & Eslava, 2006). Cuando los mastocitos son estimulados pueden producir de manera rápida una variedad de proteasas en las que se incluyen, algunos factores de crecimiento endotelial, citoquinas, leucotrienos (C4), prostaglandinas (D2) entre otras (**Tabla: 1**), mediante este proceso los mastocitos participan en la cicatrización de heridas, en la inducción de la respuesta inmune innata, la actividad antiparasitaria y la modulación en la respuesta a algunos antígenos como el veneno de algunos insectos (London & Thamm, 2013).

**Tabla 1:** Mediadores primarios y secundarios secretados por los mastocitos y su acción.

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

Tomado de: Feltrin Dias, 2007



## **5.2. Generalidades del tumor de células Mast (TCM):**

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

El TCM puede ocurrir en cualquier localización, pero se describe comúnmente como cutáneo o visceral, la mayoría de los TCM cutáneos, son lesiones solitarias, sin embargo alrededor del 9% presentan tumores múltiples (Kaldrymidou *et al.*, 2002). En los caninos el TCM cutáneo es la forma más común que oscila entre un tumor benigno, en donde no puede afectar clínicamente al paciente; a un tumor agresivo, llegando a causar la muerte del mismo, el TCM visceral es más predecible clínicamente, pero generalmente es más fatal (Henry & Higginbotham, 2010). En muchos casos el TCM benigno es solitario y puede curarse sólo con la extirpación quirúrgica, sin embargo, algunos TCM son localmente invasivos progresando a una enfermedad metastásica potencialmente mortal (Sledge *et al.*, 2016).

### **5.2.1. Incidencia y factores de riesgo.**

El tumor de células Mast (TCM) también conocido como mastocitoma y sarcoma de mastocitos se encuentra entre los tumores de piel más frecuentes en los caninos comprendiendo entre el 7 al 21% de todos los tumores cutáneos que afectan a esta especie (London & Thamm, 2013; Nelson W & Couto, 2010; Newman *et al.*, 2007), inclusive reportando incidencias a nivel mundial de hasta el 7% de todas las neoplasias presentadas en caninos (De Sousa Salvado, 2010). En Colombia en un estudio realizado por Ferreira de la Cuesta & Pedraza en el 2003 reportó que el tumor de piel más frecuente en nuestro país fue el mastocitoma con el 14% de los casos reportados, en la casuística de la universidad de los Llanos en el 2010 se encontró que es la 3 neoplasia más diagnosticada solo superada por el tricoepitelioma y el carcinoma escamocelular (Bravo *et al.*, 2010).

Afecta principalmente a caninos mayores con una edad media de 9 años, pero el rango de edad puede variar considerablemente entre 3 semanas a 19 años (Davis *et al.*, 1992); las razas más predisuestas a desarrollar mastocitoma según North & Banks, (2009) son Bulldog, Boxer, Bull Mastiff, Boston Terrier, Pug, Labrador Retriever, Golden Retriever, Shar Pei, Weimaraner, Schnauzer, Staffordshire Bull Terrier y Beagle sin aparente predilección de género (Bostock D., 1986). La mayor incidencia en estas razas sugiere una posible causa genética subyacente (Peters, 1969). En la actualidad se han realizado estudios para lograr identificar estos factores genéticos (London & Thamm, 2013). Los perros de raza Bulldog presentan mayor riesgo de desarrollar



TCM, su forma de presentación es la benigna; lo que no ocurre en los Shar-Pei pues el TCM es de forma agresiva (Bostock D, 1986).

### **5.2.2. Etiología y crecimiento tumoral de las células Mast:**

La etiología del TCM es desconocida, pero se han establecido varias hipótesis del posible origen del TCM, algunos estudios han logrado demostrar que alteraciones genéticas, más específicamente la expresión del oncogén c-kit (un receptor de membrana con un factor de “célula madre” expresado en mastocitos de caninos con TCM) (Riva *et al.*, 2005), tiene relación con el mastocitoma, debido a su asociación con una expresión desregulada, que contribuye al desarrollo del tumor en cuestión (Kiupel *et al.*, 2004). Particularmente, se han encontrado que las anomalías en este gen están presentes en el 33% de todos los tumores de células Mast (Turin *et al.*, 2006). Se sugirió un posible origen inflamatorio crónico en un estudio realizado en el 2006 se encontró que un canino tras presentar una cicatriz quirúrgica de 16 meses, después de una mordedura, desarrolló TCM (Henry & Higginbotham, 2010). Otra hipótesis planteada por el mismo autor sugirió que la aplicación de irritantes en la piel como la inyección con moxidectina para la prevención del parásito del corazón se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de TCM, sin embargo, la epidemiología de la enfermedad en perros no apoya el papel de un carcinogénico tópico (London & Thamm, 2013). También se ha identificado que contrariamente a otros tumores de piel la luz solar no parece ser una causa asociada al desarrollo de esta neoplasia (Rothwell *et al.*, 1987). Bowles *et al* (1972) demostró que no existía evidencia de una posible etiología viral para el mastocitoma, debido que a pesar que los tumores de células de Mast han sido trasplantados a perros de laboratorio muy jóvenes o inmunocomprometidos utilizando tejidos de células tumorales, observando que no había evidencia que sugiera transmisión horizontal (Welle *et al.*, 2008).

### **5.3. Signos clínicos del TCM:**

A pesar de que el mayor número de células de Mast se encuentran en el pulmón y tracto gastrointestinal la presentación clínica más común es en piel (Patnaik *et al.*, 1982); macroscópicamente es difícil diferenciar el TCM de los tumores en piel basados en su apariencia clínica, la mayoría de caninos con mastocitoma presentan lesiones solitarias, pero del 11 al 14% tienen tumores múltiples (**Figura: 2**) (Mullins *et al.*, 2006).

**Figura 2:** presentación clínica en dos formas: solitaria (Figuras de la izquierda) y múltiple (Figuras de la derecha) de mastocitoma canino.



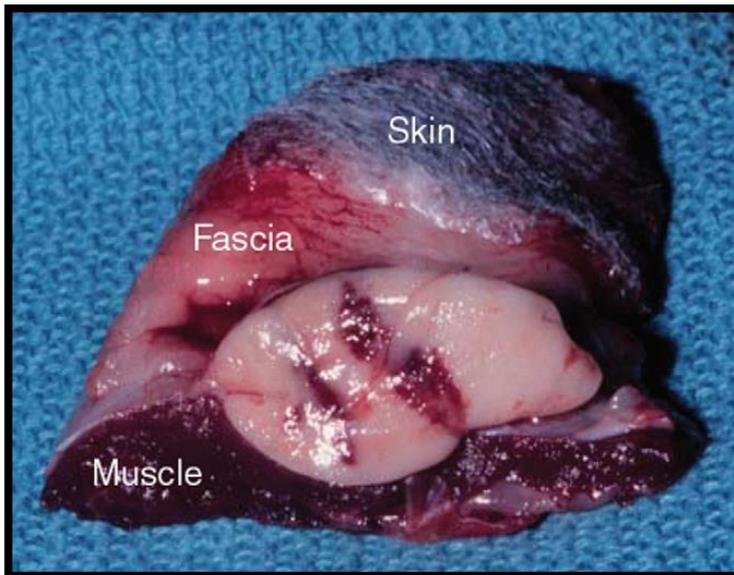
Imágenes tomadas de: North & Banks, 2009

Los tumores de células Mast de alto grado tienden a crecer rápidamente, los tejidos más cercanos están edematosos e inflamados, la dermis y el tejido subcutáneo son los sitios más frecuentes de presentación, con un 50 a 60% de casos en el tronco y región perineal y un 25 % en los miembros, y menos frecuente en el cuello y cabeza (North & Banks, 2009). Otras localizaciones inusuales incluyen conjuntiva, glándula salival, nasofaringe, laringe, cavidad oral,



uréter y columna vertebral (Iwata *et al.*, 2000). En conclusión el TCM puede ocurrir en cualquier tejido del cuerpo pero es la piel el sitio más común (Mc Niel *et al.*, 2006).

Algunos tumores pueden estar presentes durante largos periodos y no crecer, mientras que otros tienen un crecimiento muy rápido, también se puede reportar como una masa que no creció durante mucho tiempo pero ahora empieza a crecer rápidamente, lo que sugeriría que hubo un cambio en el grado de malignidad (Henry & Higginbotham, 2010). Es importante resaltar que debido a la amplia gama de apariencias clínicas del TCM, muchas veces este se confunde con lesiones no neoplásicas, debido a que algunos de estos tumores no suelen ser ulcerados pero puede existir alopecia alrededor de esta masa; además su forma subcutánea es suave y carnosa a la palpación y a menudo es diagnosticada como lipoma (**Figura: 3**) (London & Thamm, 2013).



**Figura 3:** Mastocitoma subcutáneo del hombro canino, diagnosticado erróneamente como lipoma.

Tomado de London & Thamm, 2013

También se ha documentado la forma visceral, igualmente conocida como mastocitosis diseminada o sistémica aunque suele ser precedida de una lesión primaria agresiva, desde luego, si hay un cambio en la agresividad de este tumor, los sitios en los que a menudo ocurre diseminación o metástasis son los ganglios linfáticos regionales, el hígado, el bazo y la médula ósea (London & Thamm, 2013). En el contexto de la enfermedad visceral, los problemas gastrointestinales asociados a Mastocitomas de gran tamaño, ya que los de este tamaño son los que comúnmente producen signos clínicos como vómitos (probablemente con sangre), anorexia, melena y dolor abdominal. Las efusiones pleurales y peritoneales en perros con mastocitosis diseminada pueden contener mastocitos neoplásicos (Ozaki *et al.*, 2002).



Ocasionalmente, la manipulación mecánica durante el examen del tumor produce desgranulación con el consiguiente eritema y formación de pápulas en los tejidos circundantes, este fenómeno es denominado signo de Darier (**Figura: 4**) (Macy, 1985)



**Figura 4:** signo de Darier en un canino con Mastocitoma.

Tomado de: London & Thamm, 2013

Se ha documentado la ulceración gastrointestinal en el 35 a 83 % de los perros con TCM que se sometieron a necropsia, estos hallazgos se pueden asociar a que los tumores de mastocitos secretan histamina lo que promueve la secreción de ácido clorhídrico en las células parietales del estómago, trayendo como consecuencia vomito con sangre (Howard *et al.*, 1969; Welle *et al.*, 2008). Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de histamina son altas en perros con mastocitoma y hay información que las concentraciones plasmáticas de histamina pueden ser útiles para evaluar la progresión de la enfermedad (Ishiguro *et al.*, 2003). Otros reportes indican que la desgranulación perioperatoria de los mastocitos con la consecuente liberación de histamina y otras sustancias vasoactivas puede dar lugar a eventos hipotensores mortales, especialmente durante la cirugía (Scott *et al.*, 1983).

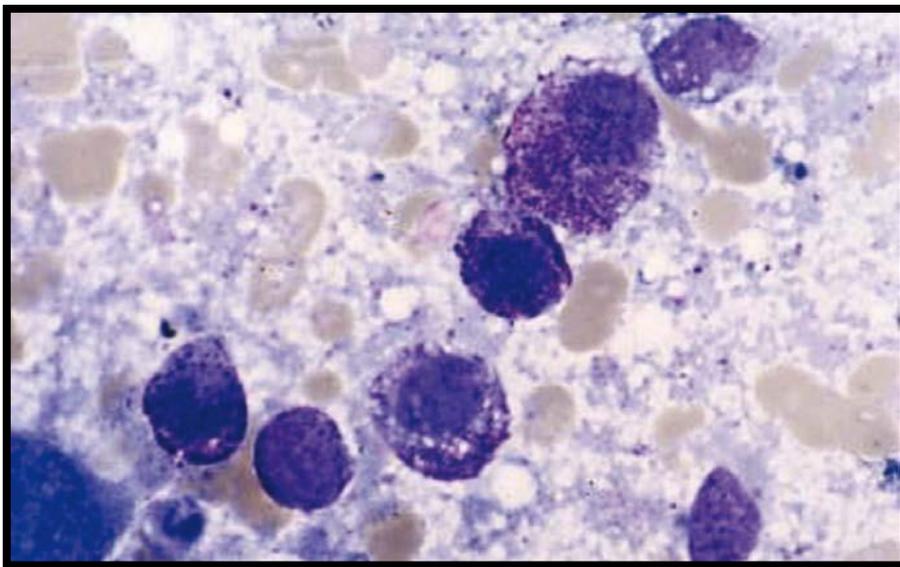
Las anomalías en la coagulación también se encuentran reportadas en caninos con TCM y se asume que son consecuencia de la liberación de heparina de los gránulos de los mastocitos (Hottendorf *et al.*, 1965; Endicott *et al.*, 2007), aunque la evidencia clínica de hemorragia no puede



estar asociada directamente a este fenómeno, la hemorragia localizada al momento de la cirugía puede ser una complicación grave, teniendo incluso parámetros prequirúrgicos normales en cuanto a la coagulación (London & Thamm, 2013).

#### **5.4. Diagnóstico del TCM:**

Históricamente, para cualquier paciente del que se sospecha un TCM se realiza una estadificación completa que incluye, hemograma, química sérica, citología de ganglios linfáticos regionales, ecografía con valoración citológica del hígado y bazo si es necesario, radiografías torácicas y citología de médula ósea, pero actualmente no es necesario un trabajo tan extenso para perros con TCM debido a sus factores pronósticos (London & Thamm, 2013) que se explicarán más adelante. La prueba diagnóstica inicial para el tumor de células de Mast, es la citología de la masa por aspiración con aguja fina; la cual orienta el diagnóstico, pero no va a dar el grado de malignidad del mismo (Torres & Eslava, 2006); cualquier tinción tipo Romanowsky o hematológica será suficiente para poder visualizar las células de Mast; éstas aparecerán como células redondas con gránulos citoplasmáticos en gran cantidad, pequeños y uniformes (**Figura 5**) (Bostock D, 1986).



**Figura 5:** apariencia típica de un tumor de células de Mast

Tomado de: North & Banks, 2009

Si el TCM se encuentra en una zona donde la escisión quirúrgica pueda ser amplia y no hay factores pronósticos negativos se realizarían pruebas complementarias a la citología de masa, como lo es la punción con aguja fina del ganglio linfático regional, antes de la escisión quirúrgica; pero estas pruebas no suelen ser suficientes para establecer el grado del mastocitoma por lo tanto



es recomendable la evaluación histopatológica después de la intervención quirúrgica, para así decidir adecuadamente la necesidad de más planes diagnósticos complementarios y del mismo modo terapéuticos (London & Thamm, 2013).

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

En contraste si el tumor está ubicado en un sitio que no es susceptible de una amplia intervención quirúrgica por ejemplo en una extremidad distal o si existen factores pronósticos negativos en la historia y examen físico, es recomendable pruebas diagnósticas auxiliares antes del tratamiento definitivo, como por ejemplo una biopsia incisional para determinar el grado histológico (Friedrichs & Young, 2013). La estadificación mínima aconsejable para aquellos pacientes que la requieren de forma prequirúrgica consiste en la citología del ganglio linfático regional y ecografía abdominal (Nelson W & Couto, 2010). Con respecto a la evaluación citológica de los ganglios linfáticos, los criterios definitivos para determinar metástasis son desafiantes, ya que los mastocitos se pueden encontrar normalmente en baja cantidad en los ganglios linfáticos, inclusive se pueden ver aumentados en procesos infecciosos asemejándose a lo observado en TCM (London & Thamm, 2013; North & Banks, 2009). Por ejemplo en 56 perros Beagle saludables, aproximadamente el 24% de los aspirados de ganglios linfáticos contenían mastocitos (Bookbinder *et al.*, 1992), por lo tanto un mastocito solitario no es indicativo de metástasis (Krick *et al.*, 2009). Luego entonces si el ganglio linfático esta significativamente lleno de mastocitos es recomendable la extirpación quirúrgica del ganglio sospechoso para la evaluación histológica y así precisar verdaderamente la enfermedad metastásica (North & Banks, 2009).

La ecografía abdominal es considerada en la actualidad como una importante prueba diagnóstica para la evaluación de TCM potencialmente agresivo, aunque la citología del hígado y bazo estructuralmente normal suele ser poco gratificante para el clínico (Stefanello *et al.*, 2009); pero un indicador pronostico negativo por ejemplo un ganglio linfático metastásico, es una justificación para la evaluación citológica de estos órganos aunque parezcan normales en la ultrasonografía (Book *et al.*, 2011). Mientras que las radiografías torácicas rara vez demuestran metástasis; ocasionalmente la linfadenopatía torácica puede observarse como resultado del TCM, por lo tanto, es razonable realizarlas antes de un procedimiento costoso y posiblemente invasivo,



descartando además una enfermedad cardiopulmonar oculta en pacientes geriátricos que podría complicar la anestesia o procesos de la enfermedad no relacionada como por ejemplo un tumor pulmonar primario (North & Banks, 2009). De acuerdo a los resultados que arrojen las pruebas de estadificación realizadas al paciente sospechoso de TCM se realiza un estadiaje clínico (Sledge *et al.*, 2016) (**Tabla 2.**)

**Tabla 2: Estadiaje clínico de los mastocitomas.**

Estadio Clínico	Descripción
1	Tumor solitario que limita la dermis; no afecta ganglios linfáticos regionales.
2	Tumor solitario que limita la dermis; están afectados ganglios linfáticos regionales.
3	Tumores dérmicos múltiples o tumor infiltrativo grande; con o sin afectación de ganglios linfáticos regionales.
4	Cualquier tumor que produce metástasis distal o recidiva de metástasis; incluyendo afectación en sangre o médula ósea.
A	Con signos sistémicos.
B	Sin signos sistémicos.

Tomado de: Patel *et al.*, 2010

En un estudio realizado por Hahn *et al.* (1990) observaron que los perros con TCM cutáneo o sarcomas de tejidos blandos tuvieron una extensión en las márgenes tumorales locales en 19% y 65% que fueron observados mediante ultrasonografía y tomografía computarizada respectivamente, por lo anterior es importante el conocimiento de la extensión de las márgenes del tumor para planificar la cirugía y la radioterapia; usualmente logrado por palpación digital y ocasionalmente por radiografías locales, lo que puede ser mejorado con ecografías o tomografía computarizada (North & Banks, 2009).

Con respecto al frotis de capa leucocitaria utilizado para identificar enfermedad sistémica de mastocitos o mastocitosis (1-90 mastocitos/ $\mu$ L), se ha observado que aparecen en otras enfermedades como parvovirus, anemias regenerativas, neoplasias aparte de TCM y traumatismos (Stockham *et al.*, 1986), además un estudio reveló que la mastocitosis puede ocurrir



de manera más dramática en otras enfermedades que en TCM (McManus, 1999), como en pericarditis, pleuritis fibrinosa, neumonía por aspiración, necrosis pancreática aguda, anemias hemolíticas autoinmunes, hipersensibilidad a la picadura de pulga, atopia, sarna sarcóptica, alergia alimentaria, etc (Stockham & Scott, 2008), por tanto esta prueba ya no se realiza rutinariamente en la estadificación en los pacientes con este tumor (London & Seguin, 2003). En un reporte de evaluación de 157 perros con TCM, la incidencia de infiltración a la médula ósea fue de solo el 2,8% (Endicott *et al.*, 2007). Aunque la afectación de la médula ósea es indicativa de mastocitosis sistémica suele ser más fácil encontrar evidencia en otros órganos como hígado y bazo (O'Keefe *et al.*, 1987). En contraste a lo citado anteriormente los caninos con TCM viscerales, son un 37% positivos para el frotis de capa leucocitaria y un 56% de los aspirados de médula ósea revelan diseminación de mastocitos (O'Keefe 1990), sin embargo esta presentación constituye una pequeña minoría de todos los casos de TCM, por lo tanto, a excepción de la presentación extremadamente rara por demás de leucemia mastocítica primaria, la afectación de la médula ósea o la sangre periférica es poco probable (Hikasa *et al.*, 2000; Stockham & Scott, 2008) en ausencia de enfermedad en ganglios linfáticos o los órganos abdominales (Endicott *et al.*, 2007).

### 5.5. Pronóstico del TCM:

El grado histológico es considerado el factor pronóstico más consistente y fiable para los perros con TCM (Murphy *et al.*, 2004), pero es importante resaltar que ningún factor pronóstico es totalmente predictivo del comportamiento biológico (Bostock D., 1986), por lo tanto todos los factores pronósticos deben tenerse en cuenta al momento de evaluar un paciente sospechoso de TCM (Tabla 3).

**Tabla 3: Factores pronósticos para los TCM en caninos**

<b>Factor</b>	<b>Descripción</b>
<b>Grado histológico</b>	Pronostico de importancia muy relevante, los perros con tumores indiferenciados mueren típicamente de su enfermedad después de la terapia local, mientras que aquellos con tumores bien diferenciados se curan normalmente con terapia local.
<b>Estadio clínico</b>	Los estadios 1 y 2, confinados en la piel, con o sin metástasis a ganglio linfático regional tienen un mejor pronóstico que los pacientes con estadios más altos.



<b>Ubicación</b>	Los mastocitomas localizados en mucosas, prepucio y escroto están asociados con tumores de mayor grado y peor pronóstico; los tumores subcutáneos tienen un mejor pronóstico, mientras que la enfermedad visceral y de médula ósea lleva el pronóstico más grave.
<b>Tasa de proliferación celular.</b>	El índice mitótico, la relativa frecuencia de aparición de regiones nucleares organizadoras argirofílicas, el porcentaje de antígeno nuclear de proliferación celular y la inmunopositividad Ki67son predictivos del resultado postquirúrgico.
<b>Tasa de crecimiento</b>	Los TCM locales y que permanecen durante periodos prolongados de tiempo (meses, años) sin cambios significativos, usualmente son benignos.
<b>Ploidía del ADN</b>	Perros con tumores aneuploides, tienen la tendencia a presentar tiempos de supervivencia más cortos y un mayor estadio.
<b>Densidad de los microvasos.</b>	Su aumento se asocia con un mayor grado de invasividad y por ende un peor pronóstico.
<b>Recurrencia</b>	La reaparición local luego de la extirpación quirúrgica puede llevar a un pronóstico más cauteloso.
<b>Signos sistémicos.</b>	La presencia de signos gastrointestinales (Vomito, anorexia, melena, ulceración gastrointestinal) puede estar asociado con una enfermedad de un estadio más alto.
<b>Edad</b>	Los perros más viejos pueden tener intervalos sin enfermedad más cortos cuando se tratan con radioterapia que los perros más jóvenes.
<b>Raza</b>	El mastocitoma en perros braquiocefálicos, tiende a ser de un grado bajo o intermedio, por lo tanto se asocia con un mejor pronóstico.
<b>Sexo</b>	Los perros machos tuvieron un tiempo de supervivencia más corto que las hembras cuando se trataron con quimioterapia.
<b>Tamaño del tumor</b>	Los tumores grandes pueden estar asociados a un peor pronóstico después de la extirpación quirúrgica y/o radioterapia.
<b>Mutación C-kit</b>	La presencia de la activación del oncogén C-kit está asociada a un peor pronóstico.

Tomado de: London & Thamm, 2013



### 5.5.1. Grado histológico y otros factores:

Varios investigadores han presentado y aplicado sistemas de clasificación histológica basados en el grado de diferenciación, clasificándolos en tumores de bajo, intermedio y alto grado (**Tabla 4**) (London & Thamm, 2013). La gran mayoría de los perros con tumores bien diferenciados y de grado intermedio experimentan un periodo de supervivencia más largo después de la extirpación quirúrgica completa (Mullins *et al.*, 2006), mientras caninos con tasas metastásicas altas en tumores indiferenciados su expectativa de vida es de 1 año (Hume *et al.*, 2011).

**Tabla 4: clasificación histológica de TCM en caninos.**

<b>Grado</b>	<b>Clasificación según Bostock</b>	<b>Clasificación según Patnaik</b>	<b>Descripción microscópica</b>
Anaplásico indiferenciado, (alto grado)	1	3	Limites citoplasmáticos altamente indiferenciados, tamaños y forma irregular de los núcleos, mitosis frecuente y gránulos citoplasmáticos escasos.
Grado intermedio	2	2	Células estrechas con limites citoplasmáticos indistintos, relación núcleo-citoplasma mayor número de gránulos citoplasmáticos y núcleos anaplásicos.
Bien diferenciado (bajo grado)	3	1	Limites citoplasmáticos claramente definidos con núcleos regulares esféricos u ovales; mitosis raras o ausentes, gránulos citoplasmáticos grandes, tinción profunda y abundante.

Tomado de: London & Thamm, 2013

Según Preziosi *et al.* (2007), los criterios histológicos individuales como invasividad y número de figuras mitóticas pueden ser más confiables bajo el sistema de clasificación de Patnaik ya que está influenciado por observaciones más subjetivas como la heterogeneidad tumoral, la diferenciación celular y morfología nuclear. El sistema de Patnaik para la graduación histológica del tumor de células Mast, se basa sobre la diferenciación celular y la profundidad de invasión del tumor (Patnaik *et al.*, 1984). En ese estudio 28/30 perros con tumor en grado 1, sobrevivieron más tiempo (1500 días), comparado con 16/36 perros con tumores grado 2 y 1/17 perros con tumor



grado 3, muchos tumores grado 1 fueron curados con cirugía, cerca de la mitad de los tumores grado 2 reaparecieron después de la cirugía (la escisión completa estimada que cura en más del 80% de los TCM, y muchos de los tumores de grado 3 reaparecieron, la metástasis es más común con los tumores grado 3 pero la causa de muerte en perros afectados usualmente es la eutanasia porque ocurre recurrencia (Patnaik *et al.*, 1984).

También se han evaluado varios marcadores de proliferación para ayudar a determinar si es probable que un TCM se comporte de manera más agresiva (Thompson *et al.*, 2011). La Ki67 es una proteína que se encuentra en el núcleo, cuyos niveles parecen correlacionarse con la proliferación celular, en un estudio realizado en 1999 se determinó que el número medio de núcleos positivos para Ki67 es significativamente mayor en perros que murieron de TCM que para los que sobrevivieron (Abadie *et al.*, 1999; Newman *et al.*, 2007).

La tinción con colorantes de plata puede usarse para determinar la presencia relativa de regiones nucleares organizadoras de argófilo (otro marcador indicativo de proliferación), se ha relacionado con el resultado histológico y postquirúrgico (Simoës *et al.*, 1994; Smith *et al.*, 2015), en un estudio de 50 perros con TCM cutáneo realizado por Bostock *et al.* (1989) determinó que la aparición de regiones organizadoras de argófilo es igual o más predictiva que el grado histológico del mastocitoma. Los marcadores de proliferación citados anteriormente requieren el uso de tinciones especiales, en contraste cuando se utilizan técnicas las cuales muestran el índice mitótico se puede utilizar tinciones de hematoxilina y eosina para evaluar el comportamiento biológico del TCM canino (Romansik *et al.*, 2007); en un estudio se encontró que los perros con un índice mitótico igual o menos a 5 tuvieron un tiempo de supervivencia en promedio de 80 meses, mientras que los que tuvieron un índice mitótico mayor a 5 su tiempo de supervivencia en promedio fue mayor a 3 meses, sugiriendo así que el índice mitótico es un fuerte predictor de supervivencia en caninos con TCM (Thompson *et al.*, 2011).

Aparte de las técnicas anteriores, se han empleado otras evaluaciones para determinar el comportamiento biológico del TCM, en un estudio de la ploidía del ADN determinado mediante un análisis de citometría de flujo, sugirió una tendencia hacia una supervivencia más corta y un estadio clínico más alto de la enfermedad en tumores aneuploides en comparación a los tumores diploides (Ayl *et al.*, 1992). Un estudio realizado por Patruno *et al.* (2009) encontró una correlación entre la densidad intratumoral de los microvasos y la invasividad, es decir, a mayor densidad tumoral en los microvasos mayor invasividad, así mismo entre la tasa mitótica y el pronóstico.



### **5.5.2. Localización del TCM:**

La localización del tumor se ha investigado como indicador pronóstico potencial (Mullins *et al.*, 2006). Los tumores en el área prepucial, inguinal, sublingual y otros sitios de unión mucocutánea, incluyendo la zona perianal, se han asociado históricamente con un comportamiento agresivo (Hillman *et al.*, 2010). En un estudio retrospectivo realizado por Cahalane *et al.*, (2004) encontró que los tumores de células de Mast ocurridos en las regiones inguinal y perianal, si se tratan adecuadamente pueden tener tiempos de supervivencia más largos que los que se presentan en otros lugares. Aproximadamente el 50 al 60% de los perros que presentan TCM localizados en regiones mucocutáneas presentan metástasis a ganglios linfáticos regionales (Gieger *et al.*, 2003), lo cual no indica necesariamente un peor pronóstico a largo plazo ya que se reporta que el tiempo de supervivencia en perros con TCM con metástasis fue de 14 meses (Hillman *et al.*, 2010). Los tumores originados en tracto gastrointestinal, bazo, hígado y médula ósea tienen un pronóstico grave (O'Keefe *et al.*, 1987).

### **5.5.3. Metástasis hacia ganglio linfático y aparición múltiple:**

En un estudio de 306 perros con TCM subcutáneo realizado por Thompson *et al.*, (2011) se observó que en el 4% de los perros se produjo metástasis y el 8% presentó recurrencia local, lo que indica que los TCM que surgen en tejidos subcutáneos tienen un pronóstico favorable, tiempo de supervivencia mayor, bajas tasas de metástasis y recurrencia, también se encontró que los mastocitomas conjuntivales tienen buen pronóstico ya que 15 de 30 caninos con tumores situados en este lugar se dieron como libres de la enfermedad en un promedio de 21.4 meses después de ser intervenidos quirúrgicamente (Fife *et al.*, 2011).

Con respecto a los mastocitomas de aparición múltiple, existe una controversia en cuanto al pronóstico, ya que el esquema de estadificación no se puede correlacionar directamente con el resultado entre pacientes con TCM cutáneo único y aquellos con múltiples (Mullins *et al.*, 2006), puesto que es incierto si la aparición de estas tumoraciones múltiples representa una forma atípica de metástasis o surgen de forma independiente, a pesar que existen estudios los cuales demuestran que hay un origen similar para dos tumores cutáneos distantes que surgen a lo largo de los años (Zavodovskaya *et al.*, 2004). El efecto de la metástasis hacia ganglios linfáticos sobre el pronóstico también es algo controvertido, debido a que la presencia de mastocitos en el ganglio linfático regional se asocia con un factor pronóstico negativo para la supervivencia y el intervalo sin enfermedad (Thamm *et al.*, 1999); Sin embargo los perros con TCM medianamente diferenciado y con metástasis hacia ganglios linfáticos regionales tratados con radioterapia postquirúrgica



lograron una supervivencia a largo plazo (Chaffind & Thrall, 2002). Se ha observado que perros con TCM moderadamente diferenciado con metástasis en ganglio linfático regional tiene buen pronóstico si se elimina el ganglio y se trata con quimioterapia (Thamm *et al.*, 1999). Para tumores poco diferenciados, la presencia de la enfermedad metastásica resultó en un tiempo de supervivencia de 194 días en comparación con 503 días para perros con metástasis (Hume *et al.*, 2011).

#### **5.5.4. Raza, crecimiento y signos sistémicos:**

La raza también juega un rol en el pronóstico del TCM, ya que razas como Boxer, Pug y perros con ascendencia Bulldog parecen desarrollar con mayor frecuencia mastocitoma, aunque su comportamiento es benigno (Mc Niel *et al.*, 2006). Un estudio mostró que el 83% de caninos que presentaban TCM durante 28 semanas sobrevivieron por lo menos 30 semanas después de realizada la cirugía, mientras, que solo un 25% de caninos con TCM sometidos a cirugía sobrevivieron, presentando clínicamente el tumor durante menos de 28 semanas (Bostock, 1973).

Los signos sistémicos como anorexia, vómitos, melena, eritema generalizado y edema asociado a la desgranulación de los mastocitos se asocian más comúnmente a las formas viscerales y por ende llevan un peor pronóstico el cual debe ser más vigilado (Mullins *et al.*, 2006). Es así que en el TCM visceral se observó que 16 perros tuvieron en promedio un periodo de supervivencia de 90 días y todos a los que se le realizó seguimiento murieron (O'Keefe, 1990).

#### **5.6. Tratamiento del TCM:**

Las decisiones del tratamiento se basan en la presencia o ausencia de factores pronósticos negativos y en el estadio clínico de la enfermedad (North & Banks, 2009).

##### **5.6.1. Cirugía y radioterapia del TCM.**

En los tumores localizados en la piel, en áreas susceptibles de un margen quirúrgico amplio, la cirugía es el tratamiento de elección (Henry & Higginbotham, 2010). Históricamente, se recomienda que la extirpación quirúrgica tenga un margen de por lo menos 3 cm de tejido normal para mastocitoma (**Figura 6**) (Simpson *et al.*, 2004). Aunque, un estudio realizado por Fulcher *et al.*, (2006) reportó que márgenes de 1 a 2 cm pueden ser suficientes para la extirpación completa de muchos TCM si son pequeños y bien diferenciados. Incluso en 100 de 115 perros con TCM potencialmente extirpable (principalmente de grado bajo e intermedio) no se observó recurrencia o metástasis local durante más de 2 años de ser extirpados, con márgenes de 10 mm de largo y 4 mm de profundidad (Séguin *et al.*, 2001).

**Figura 6:** planificación de la cirugía de un perro con TCM en abdomen ventral



Tomado de: North & Banks, 2009

Teniendo en cuenta lo anterior y que la mayoría de TCM que son encontrados en la práctica, pertenecen a un grado bajo e intermedio, se puede decir que muchos de ellos son curados solo con la resección quirúrgica adecuada (Murphy *et al.*, 2004). Pero cabe resaltar que tiene la misma importancia revisar el margen profundo y de ser necesario remover las capas musculares profundamente si el tumor así lo requiere (North, & Banks, 2009).

Los tumores en áreas no susceptibles de márgenes amplios deben ser evaluados por biopsia para determinar el grado histológico y establecer el tratamiento definitivo (London & Thamm, 2013). Si en una extremidad, el grado de diferenciación de mastocitoma es intermedio o bajo y la escisión completa no es alcanzable, se recomiendan varias opciones como tratamiento primario, la opción más agresiva es la amputación, sin embargo aunque los márgenes amplios están garantizados generalmente no se recomienda ya que hay más disponibilidad de terapias eficaces y un objetivo puede ser preservar la extremidad (Henry & Higginbotham, 2010). Otra opción es solo radioterapia de haz externo, que produce unas tasas de éxito de aproximadamente 50% cuando se usa como terapia sola a una dosis de 40 a 50 Gray (Allan & Gillette, 1979). La tercera opción y la más recomendada para TCM de bajo e intermedio grado en zonas donde no es posible hacer un amplio margen quirúrgico es la combinación de cirugía y radioterapia ya que se asocia a un mejor control de la enfermedad a largo plazo (LaDued *et al.*, 1998), encontrando tasas de control de un 85 a 95% para tumores grado bajo o intermedio (Poirier *et al.*, 2006). Chaffind & Thrall, (2002) sugieren una irradiación profiláctica de los ganglios linfáticos regionales citológicamente negativos y debido al riesgo generalmente bajo de metástasis postquirúrgicas en tumores de grado bajo o intermedio, pero lo anterior no está justificado en este grupo de pacientes ya que en términos de



supervivencia no se ve ningún tipo de ventaja cuando es empleada esta medida (Poirier *et al.*, 2006). Al contrario sucede en los mastocitomas con alto riesgo de metástasis en donde la radiación profiláctica de los ganglios linfáticos regionales puede producir una mejoría en el resultado comparándolo con irradiación local solamente (Hahn *et al.*, 2004). La última opción para el TCM de grado bajo o intermedio en pacientes donde no es posible una extirpación quirúrgica amplia es la combinación de cirugía y quimioterapia (Davies *et al.*, 2004), se ha demostrado que una baja tasa de recurrencia del mastocitoma en perros sin bordes libres de tumoración que reciben algún tipo de quimioterapia postquirúrgica (Hosoya *et al.*, 2009).

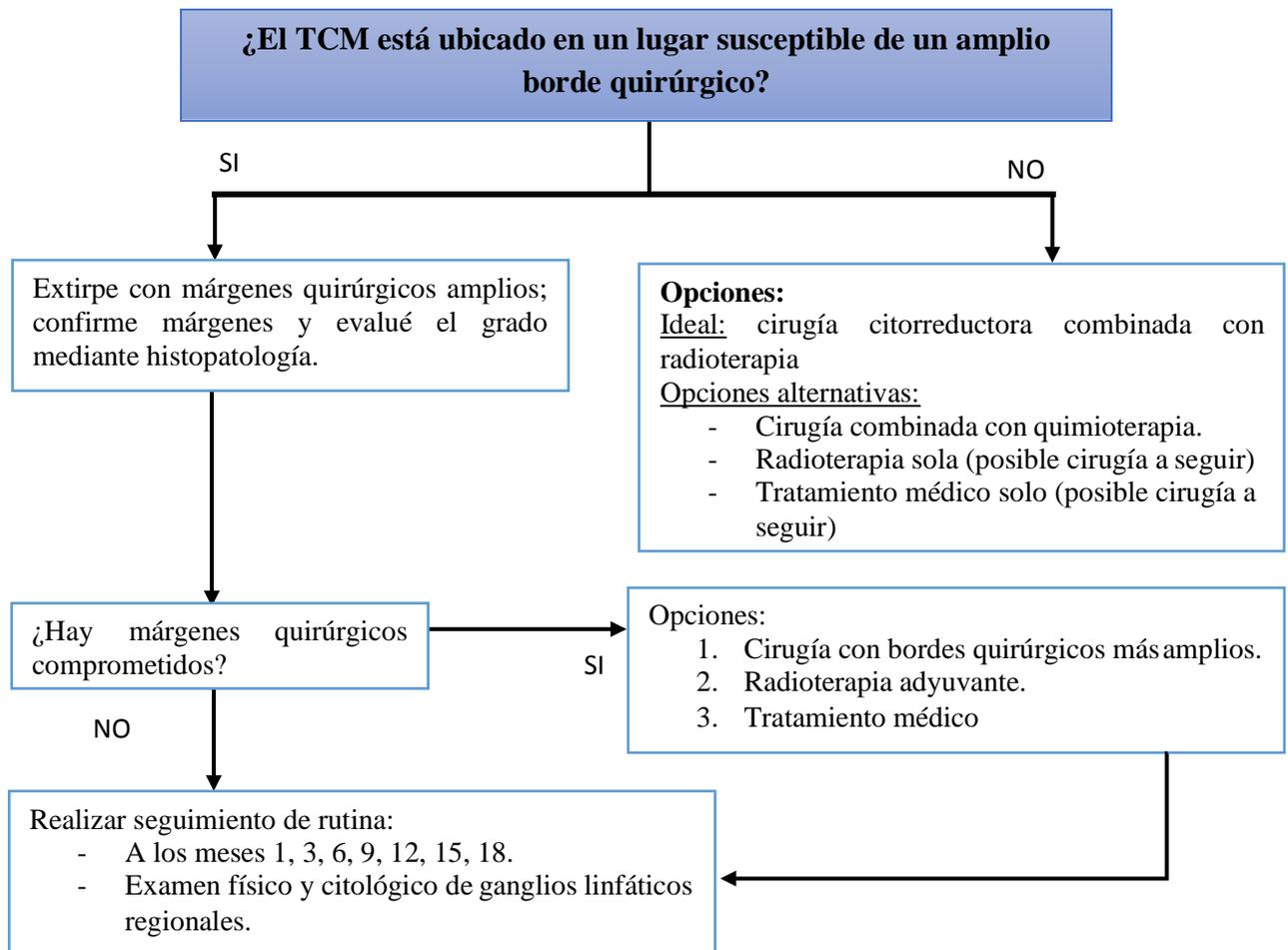
En los casos en que la cirugía quirúrgica curativa (grado bajo o intermedio) no tenga éxito debido a que los márgenes histológicos están incompletos se justifica más la terapia local realizando una segunda escisión con márgenes adicionales más anchos si el tejido lo permite (Misdorp, 1987) o radioterapia en los casos que la cirugía no sea una opción (LaDued *et al.*, 1998), pero no todos los márgenes incompletos para TCM se deben volver a operar debido a que su reincidencia puede ser de hasta 30 % para el grado anteriormente mencionado (Allan & Gillette, 1979; Scase *et al.*, 2006), en la **figura 7** se resume las recomendaciones y pasos a seguir para el tratamiento del mastocitoma en los grados histológicamente bajos o intermedios según London & Thamm, (2013).

Para el tratamiento del TCM en pacientes con sospecha de un grado histológico indiferenciado o intermedio con metástasis regional o distante, además de aquellos que aparecen en cualquier unión mucocutánea se sugiere las siguientes recomendaciones (London & Thamm, 2013) (**Figura 8**).

### **5.6.2. Terapia médica del TCM.**

El TCM poco diferenciado y metastásico, en la mayoría de los casos progresará hasta acabar con la vida del paciente en ausencia de una intervención quirúrgica efectiva, para tales casos se recomienda ofrecer una terapia medica sistémica para mejorar su intervalo sin enfermedad (Asboe, 1952). La quimioterapia es un tratamiento menos eficaz que la cirugía y la radiación, pero su mayor indicación es cuando hay diseminación sistémica (Henry & Higginbotham, 2010). Los corticoides como la prednisolona pueden inhibir la proliferación del TCM canino e inducir a la apoptosis de células tumorales, además de contribuir a la disminución del edema peritumoral, la inflamación y la respuesta antitumoral (Takahashi *et al.*, 1997).

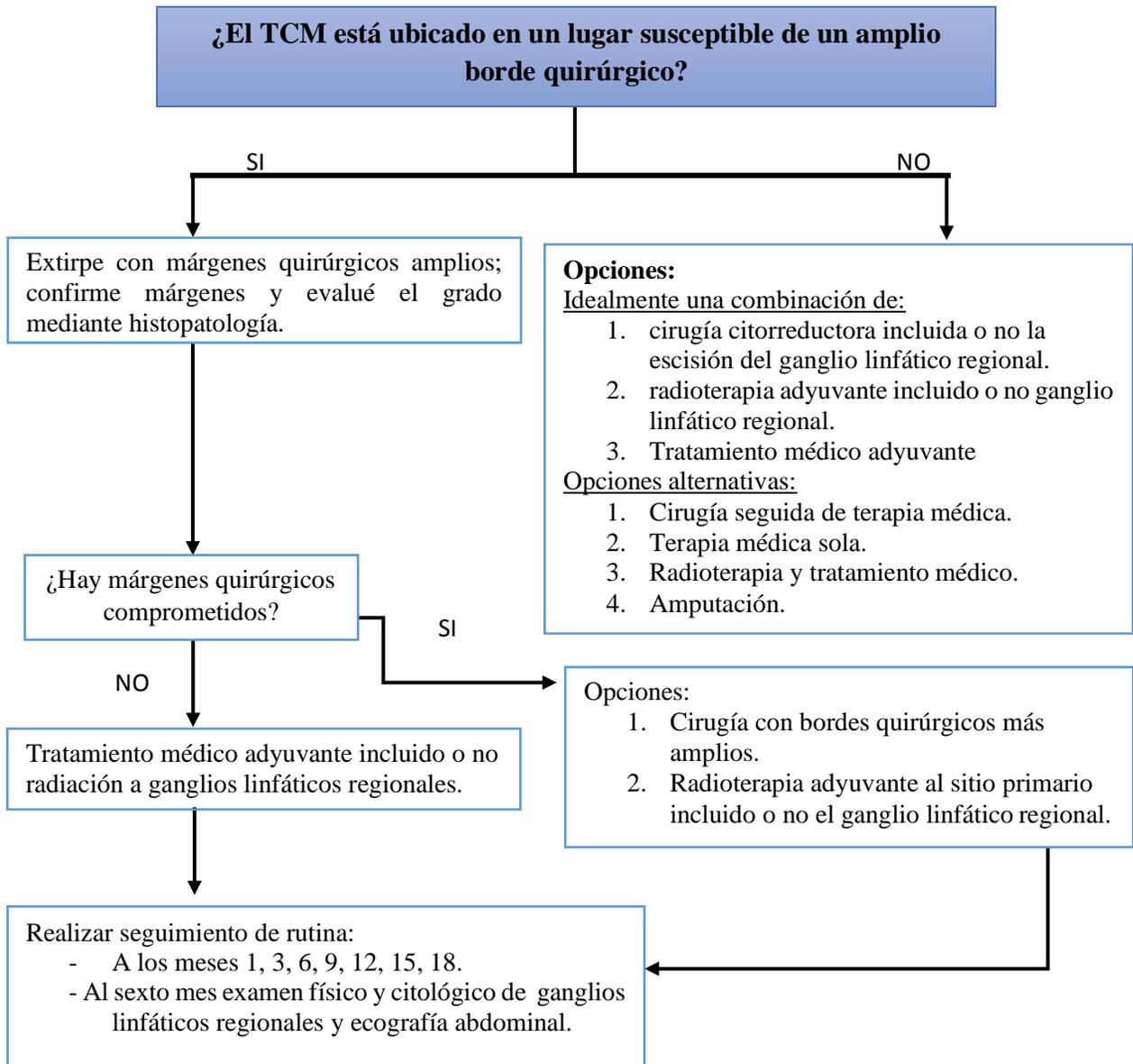
**Figura 7: Método para el tratamiento del TCM en caninos con baja o intermedia diferenciación histológica.**



Tomado de London & Thamm, 2013.

En un estudio donde evaluaron la eficacia de la prednisolona sistémica como tratamiento de TCM grado intermedio e indiferenciado realizado por McCaw *et al*, (1994), observó que 4 de los 21 perros tratados con el corticoide a una dosis de 1 mg/Kg vía oral cada 24 horas tuvieron respuestas parciales, el resto de animales tuvieron respuestas completas; de la misma forma en un estudio se reportaron tasas de respuesta hasta el 85% para pacientes tratados con corticoide después de la cirugía (Stanclift & Gilson, 2008).

**Figura 8: Método para el tratamiento del TCM en caninos con alto grado o biológicamente agresivos.**



Tomado de London & Thamm, 2013.

En la actualidad se han realizado estudios que evalúan las tasas de respuesta del TCM en caninos tratados médicamente con diversos fármacos y protocolos de quimioterapia, con respuestas positivas hasta del 64% de los casos (Camps-Palau *et al.*, 2007). Se ha evaluado la eficiencia de la mezcla de prednisolona y vinblastina en caninos con TCM potencialmente metastásicos, en donde se observaron que el tiempo medio de supervivencia en estos caninos con este tumor de alto grado



fue de 1374 días (Thamm *et al.*, 2006). También se ha utilizado la combinación de prednisolona, lomustina y vinblastina en perros con mastocitoma microscópico los cuales tenían un tiempo libre de progresión de la enfermedad de 35 semanas y una supervivencia de 48 semanas (Rassnick *et al.*, 1999; Cooper *et al.*, 2009). Otra combinación estudiada es, vinblastina, ciclofosfamida y prednisolona, la cual también arroja resultados positivos como tratamiento adyuvante para TCM residual microscópicamente en perros con alto riesgo o recurrencia de metástasis, presentando unos tiempos de recurrencia de 865 días y más de 2092 días de supervivencia (Camps-Palau *et al.*, 2007). (**Tabla 5**), Curiosamente, los perros con TCM grado II o III y metástasis a los ganglios linfáticos regionales que no se sometieron a cirugía, pero fueron tratados con el protocolo de combinación de quimioterapia (Vinblastina, ciclofosfamida, prednisolona) vivió por una media de 2092 días. Esto parece indicar que la vinblastina es más útil en la cara de microscópica (Camps-Palau, et al, 2007).

**Tabla 5. Protocolos quimioterapéuticos para TCM**

Fármaco	Dosis	Vía de administración	Duración
<b>Prednisolona</b>	40 - 50 mg/mt <sup>2</sup>	Vía oral	Cada 24 horas durante 1 semana.
Luego	20 – 25 mg//mt <sup>2</sup>	Vía oral	Cada 48 horas indefinidamente.
<b>Lomustina</b>	60 mg/mt <sup>2</sup>	Vía oral	Cada 3 semanas con o sin prednisolona.
<b>Protocolo LVP</b>			
Vinblastina	2 mg/ mt <sup>2</sup>	Intravenoso	Cada 6 semanas alternado con
Lomustina	60 mg/mt <sup>2</sup>	Vía oral	Cada 6 semanas
Prednisolona	20 – 25 mg//mt <sup>2</sup>	Vía oral	Cada 48 horas

Fuente Nelson W & Couto, 2010

Como ya es conocido prácticamente todos los TCM expresan KIT o receptor de tirosin quinasa (proteína de membrana) y aproximadamente del 20 al 40% poseen una mutación del oncogén c-kit encargado de activar esta proteína (London *et al.*, 1999). Estudiado esto, empresas farmacéuticas han desarrollado nuevas moléculas disponibles oralmente, las cuales inhiben la señalización de los receptores KIT, como el toceranib (Palladia®, Pfizer) molécula cuyo mecanismo de acción resulta del bloqueo competitivo del sitio de unión de ATP de varios receptores de tirosin quinasa, alterando la fosforilación (Liao *et al.*, 2002; Robat *et al.*, 2011). En un estudio realizado en perros con mastocitoma recurrente grado medio o alto, se encontró que el 37.2% de los 87 caninos que fueron tratados con toceranib obtuvieron una respuesta completa al



tratamiento, particularmente los perros que albergaban la mutación del oncogén c-kit eran 2 veces más propensos a responder al tratamiento (London *et al.*, 2009), la dosis indicada del toceranib es de 2,5 a 2,75 mg/kg cada 3 días en la semana (lunes, miércoles y viernes) (Carlsten *et al.*, 2012). Un ensayo clínico evaluó la combinación de toceranib y vinblastina el cual arrojó resultados contradictorios ya que a pesar de que el 71% obtuvieron respuesta biológica al tratamiento, las dosis de ambos fármacos aún se encuentran en estudio debido a los duros efectos adversos que se presentaron (Robat *et al.*, 2011).

Para contrarrestar los efectos sistémicos de la liberación de histamina puede administrarse bloqueantes H<sub>1</sub> como difenhidramina (2 - 4 mg/Kg vía oral cada 12 horas) o clorfeniramina (0,22 - 0,5 mg/Kg cada 8 horas), además bloqueantes de cimetidina (4 - 5,5 mg/Kg vía oral cada 8 horas), famotidina (0,5 -1 mg/kg cada 12 horas) o ranitidina (2 mg/kg cada 12 horas), inclusive un inhibidor de la bomba de protones (Omeprazol 0,5 -1 mg /Kg cada 24 horas) pueden ser eficaces para contrarrestar estos efectos (London & Thamm, 2013), estos fármacos son generalmente utilizados cuando existan signos sistémicos de la enfermedad, antes de ser manipulado para la cirugía citorreductora o cuando se está llevando a cabo el tratamiento de la enfermedad grave y pueda existir riesgo de desgranulación de mastocitos por ejemplo en radioterapia o en terapia médica (Henry & Higginbotham, 2010).



## 6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

El TCM cutáneo es una de las neoplasias más comunes en caninos (Newman *et al.*, 2007; Nelson & Couto, 2010; London & Thamm, 2013), aunque su origen es desconocido (Riva *et al.*, 2005), existen varias hipótesis acerca de su etiología; la de mayor importancia demuestra que alteraciones genéticas en la expresión del receptor de membrana c-kit, contribuye al desarrollo del TCM (Turin *et al.*, 2006), las restantes hipótesis sugieren un posible origen inflamatorio crónico y la aplicación de sustancias carcinogénicas en la piel (Henry & Higginbotham, 2010), por el contrario no se ha encontrado evidencia que el desarrollo del TCM este asociado con un origen viral y la exposición directa de la luz solar (Bowles *et al.*, 1972; Rothwell *et al.*, 1987; Welle *et al.*, 2008).

El TCM o mastocitoma comprende entre el 7 al 21% de todos los tumores cutáneos en caninos (London & Thamm, 2013), llegando a reportar incidencias hasta del 7% de todas las neoplasias presentadas por caninos a nivel mundial (De Sousa Salvado, 2010). En Colombia se reporta que el 14% de los tumores en la piel de caninos son mastocitomas (Ferreira de la Cuesta & Pedraza 2003). En la Universidad de los Llanos se encontró que entre 2004 y 2007 fue la tercer neoplasia más diagnosticada (Bravo *et al.*, 2010). Afecta generalmente a perros de entre 8 y 9 años, pero también se reporta en perros más jóvenes (Davis *et al.*, 1992). Las razas que presentan mayor predisposición a desarrollar TCM son Boxer, Boston Terrier, Bulldog Ingles, Labrador Retriever, Golden retriever, Cocker Spaniel, Schnauzer y Shar pei, sin evidencia de predisposición sexual (Bostock, 1986; Henry & Higginbotham, 2010).

El TCM en su variante subcutánea se describe como una masa blanda y carnosa (Newman *et al.*, 2007), que en ocasiones puede aparecer en la cavidad oral, nasofaringe, laringe y tracto gastrointestinal (Iwata *et al.*, 2000). La aparición del TCM en el bazo, hígado y/o médula ósea suele ser secundario a la aparición de un tumor primario agresivo, siendo rara su aparición solitaria en estos órganos (London & Thamm, 2013). La aparición del TCM subcutáneo en su mayoría es solitaria, aunque de un 11 a un 14% lo hace de manera múltiple (Mullins *et al.*, 2006). El TCM es de crecimiento lento, encontrando mayor probabilidad de ser benigno cuando crece de esta manera (Henry & Higginbotham, 2010), aproximadamente el 50% de los mastocitomas cutáneos aparecen en el tronco y región perianal, un 40% en miembros y un 10% en cabeza y cuello (North & Banks, 2009). El signo de Darrier y otros signos clínicos como las úlceras gástricas, el vómito y las fallas en la coagulación son asociadas a la liberación de histamina, heparina y otras sustancias vasoactivas presentes en los mastocitos (Scott *et al.*, 1983; Macy, 1985; Ishiguro *et al.*, 2003).

La evaluación citológica es el método más fácil de diagnóstico para TCM (Torres & Eslava, 2006), pero para la evaluación histológica del tumor es necesario una biopsia excisional (London &



Seguin, 2003). Para los tumores potencialmente metastásicos es necesario realizar un estadiaje completo (Nelson & Couto, 2010), que incluye perfil bioquímico, análisis de orina, perfil hematológico completo, citología de ganglios linfáticos regionales a la tumoración o biopsia de los mismos y evaluación de las cavidades torácica y abdominal mediante radiografías y ecografía respectivamente (London & Seguin, 2003; Endicott *et al.*, 2007; North & Banks, 2009; Stefanello *et al.*, 2009; London & Thamm 2013).

El estadio clínico, la clasificación histológica y otros factores, se realizan con fines pronósticos debido al variado comportamiento biológico del TCM (Robat *et al.*, 2011; Thompson *et al.*, 2011). La clasificación clínica comprende cuatro estadios de la enfermedad que van desde un tumor solitario sin afección de ganglios linfáticos (estadio 1) a cualquier tumor que produce metástasis distal o recidiva de metástasis en cualquier órgano (estadio 4) (Patel, *et al.*, 2010; Thompson *et al.*, 2011), la presencia de mastocitos en un ganglio linfático regional al tumor sugiere un peor pronóstico (LaDued *et al.*, 1998).

El grado histológico es uno de los factores más importantes, ya que es allí donde se establecen las características celulares del TCM (Preziosi *et al.*, 2007). El sistema de clasificación histológica más utilizado es el de Patniak, donde cataloga en 3 categorías el TCM, bien diferenciado o de bajo grado (1), de grado intermedio (2) y anaplásico o indiferenciado (3), (London & Seguin, 2003). Los TCM grado 1 representan de un 30 a 55% de todos los tumores reportados (Siomes *et al.*, 1994) y se ha demostrado que un 90% de caninos con este grado histológico no mueren por su enfermedad después de su tratamiento curativo (Mullins *et al.*, 2006). Los tumores grado 2 representan entre un 25 a un 45% de todos los TCM reportados (Siomes *et al.*, 1994) con un tiempo promedio de supervivencia de 28 semanas después de la intervención quirúrgica, pero si se adiciona terapia coadyuvante mejoraría los tiempos de supervivencia (Cahalane *et al.*, 2004). Los TCM grado 3 representan de un 20 a 40% de los tumores reportados, presentando un periodo de supervivencia de 18 semanas cuando se trató solo con cirugía (Hume *et al.*, 2011). Se ha demostrado que la tinción AgNOR se correlaciona con el pronóstico, es decir, a mayor recuento de AgNOR peor pronóstico (Smith *et al.*, 2015). Otro factor es la proliferación celular medida mediante el marcador Ki67, el cual determina un número medio de núcleos positivos para esta proteína, siendo significativamente mayor en perros que mueren a causa de TCM (Newman, *et al.*, 2007).

La localización del TCM también se asocia al pronóstico, se ha establecido que los tumores que aparezcan en cavidad oral, región inguinal, región prepucial y región perianal los hace propensos a comportarse de una manera maligna, siendo así de peor pronóstico (Hillman *et al.*, 2010). En tanto que los tumores originados en tracto gastrointestinal, bazo, hígado y médula ósea tienen un pronóstico grave (O'Keefe *et al.*, 1987).



La elección del tratamiento depende en gran medida de los indicadores pronósticos, especialmente el grado histológico y el estadio clínico. La extirpación quirúrgica está indicada en todos los casos de TCM en caninos (Murphy *et al.*, 2004; Henry & Higginbotham, 2010) y es aceptado que los márgenes laterales de la escisión necesitan de al menos 3 cm en cada dirección (Simpson *et al.*, 2004) y una profundidad recomendada de 4mm (Séguin *et al.*, 2001). La extirpación quirúrgica completa puede ser curativa en perros con TCM grado 1, mientras que la necesidad de realizar una terapia adyuvante para el control del tumor en perros con TCM grado 2 y 3 es necesaria (Poirier *et al.*, 2006), para tumores grado 2 la escisión debe ser más amplia e ir acompañada de radioterapia y para tumores grado 3 extirpación quirúrgica, terapia médica adyuvante como quimioterapia con o sin radioterapia (Allan & Gillette, 1979; LaDued *et al.*, 1998; Chaffind & Thrall, 2002, Hahn *et al.*, 2004).

La radioterapia es extremadamente eficaz para la eliminación de la enfermedad microscópica restante después de la escisión incompleta de grado 1 y 2 reportando tasas de control de la enfermedad de hasta un 95% (Poirier *et al.*, 2006). En tumores grado 3 los resultados no son los esperados ya que el uso de radioterapia es eficaz para prevenir la recurrencia del tumor local mas no combaten el desarrollo de metastasis (London & Seguin, 2003); mientras que la quimioterapia, está indicada después de la extirpación de TCM grado 3 y cuando hay evidencia de metástasis, así como para tumores no resecables de alto grado (Henry & Higginbotham, 2010). Los corticoides utilizados como medicamento antineoplásico (prednisolona) tienen una tasa de respuesta hasta del 85% con tiempos de remisión de 10 a 20 semanas (Stanclift & Gilson, 2008), en cambio la Lomustina, tiene una tasa de respuesta de aproximadamente el 42% observado en perros con TCM grado 2 y 3 (Rassnick, *et al.*, 1999). Se ha informado que la Vinblastina tiene eficacia para el tratamiento contra el TCM, encontrando supervivencias para TCM de alto grado de 1374 días de supervivencia (Thamm, *et al.*, 2006), por ultimo el Toceranib o Palladia® presenta tasas de respuesta del completa de hasta 42,8% para tumores grado 2 y 3 (London *et al.*, 2009; Robat *et al.*, 2011). Los cuidados de apoyo deben ser tratados con medicamentos para bloquear los efectos adversos de la liberación de histamina como los antagonistas H2 (Ranitidina, Cimetidina), y/o bloqueantes H1 (difenhidramina, clorfeniramina) (London & Thamm, 2013).



## **7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.**

- Las alteraciones genéticas en la expresión del receptor de membrana c-kit parecen ser el origen más probable del TCM, sin descartar inflamaciones crónicas y aplicación de sustancias carcinogénicas.
- El TCM es una de las neoplasias mayormente reportadas, comprendiendo entre el 7 al 21% de todos los tumores cutáneos en caninos.
- Existe predisposición genética para el TCM canino, en donde los Bulldog, Boxer, Labrador y Cocker Spaniel son las razas más afectadas, siendo los animales de 8 a 9 años en los que más se presenta este tumor.
- Los aspirados con aguja fina son los métodos iniciales para el diagnóstico del TCM cutáneos, ya que proporciona un diagnóstico rápido para TCM cutáneo y visceral, pero debe tenerse cuidado de la evaluación pronóstica, pues debe basarse fundamentalmente en la evaluación histológica. Mientras que para tumores que se consideran no resectables se aconseja una biopsia incisional para proporcionar un diagnóstico inicial.
- El TCM grado 1 es el más común reportado en la literatura, seguido del grado 2 y 3.
- La cirugía excisional, siempre y cuando este bien realizada y su citología de arroje un resultado fiable, ofrece la mejor oportunidad de curación para el mastocitoma grado 1, mientras que para los otros dos grados siempre se aconseja emplear terapias coadyuvantes.
- La radioterapia y la quimioterapia son los tratamientos adyuvantes y profilácticos más empleados, en donde para la quimioterapia, existen combinaciones de medicamentos con el fin de superar el periodo de supervivencia. Los protocolos más utilizados sugieren la combinación de vinblastina, ciclofosfamida y prednisolona.
- En el mercado existen quimioterapéuticos orales como el Toceranib (Palladia®), siendo una alternativa eficaz para el control del TCM, presentando la ventaja que son más fáciles de administrar. En la actualidad se estudia la posibilidad de realizar combinaciones de este medicamento con quimioterapéuticos convencionales arrojando resultados prometedores.
- En los casos en que un ganglio linfático se encuentre agrandado, este debe ser evaluado por citología, si no hay evidencia de metástasis no se recomienda estadificación, pero si hay



evidencia o sospecha, se debería continuar con exámenes como ecografía y radiografías torácicas. Los ganglios linfáticos sospechosos de propagación de mastocitos deberían ser removidos y evaluados por histopatología.

- Los criterios de clasificación histológica como morfología celular, invasividad, celularidad e índice mitótico dependen del criterio del evaluador, es por esto que se recomienda el uso de técnicas de identificación para marcadores celulares los cuales tienen un valor pronóstico aceptable como la localización, la tasa de crecimiento, la raza, los signos sistémicos y el estadio clínico.
- Para la extirpación quirúrgica es recomendable manejar bordes amplios con el fin de evitar recidivas tumorales.
- Se recomienda realizar seguimiento de rutina en los meses 1, 3, 6, 9, 12, 15 y 18 después de iniciado el tratamiento.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Abadie, J., Amardeilh, M., & Delverdier, M. (1999). Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki67 in mast cell tumors from dogs. *J Am Vet Med Assoc.*, 1629-1634.
- Allan, G., & Gillette, E. (1979). Response of Canine Mast Cells Tumors to Radiation. *JNCI*, 691-694.
- Asboe, H. G. (1952). The mast cell: Cortisone action on connective. *P.S.E.B.M*, 677-679.
- Austen, K., & Joshua, A. (2001). Mast cell lineage development and phenotypic regulation. *Leukemia Research*, 511-518.
- Ayl, R., Couto, C., Hammers, A., Weisbrode, S., Ericson, J., & Mathes, L. (1992). Correlation of DNA Ploidy to Tumor Histologic Grade, Clinical Variables, and Survival in Dogs with Mast Cell Tumors. *Vet Pathol*, 386-390 .
- Book, A., Fidel, J., Willis, T., Bryan, J., Sellon, R., & Mattoon, J. (2011). Correlation of ultrasound findings, liver and spleen cytology, and prognosis in the clinical staging of high metastatic risk canine mast cell tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 548–554.
- Bookbinder, P., Butt, M., & Harvey , H. (1992). Determination of the number of mast cells in lymph node, bone marrow, and buffy coat cytologic specimens from dogs. *J Am Vet Med Assoc.*, 1648-1650.
- Bostock, D. (1973). The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. *J. small Anim. Pract.*, 27-40.
- Bostock, D. (1986). Neoplasm of the Skin and Subcutaneous Tissues. *Br vet*(142), 1-19.
- Bostock, D., Crocker, J., Harris, K., & Smith, P. (1989). Nucleolar organiser regions as indicators of post-surgical prognosis in canine spontaneous mast cell tumours. *Br. J. Cancer*, 915-918.
- Bowles, C., Kerber, W., Rangan, S., Kwapien, R., Woods, W., & Jensen, E. (1972). Characterization of a Transplanted, Canine, Immature Mast Cell Tumor. *Cancer research*, 1434-1441.
- Bravo, T., D., Cruz Casallas, P., & Ochoa, J. (2010). Prevalencia de neoplasias en caninos en la Universidad de los Llanos durante 2004 y 2007. *Rev.MVZ Córdoba*, 1925-1937.



- Cahalane, A., Payne, S., Barber, L., Duda, L., Henry, C., Mauldin, G., Frimberger, A., Cotter, S., & Moore, A. (2004). Prognostic factors for survival of dogs with inguinal and perineal mast cell tumors treated surgically with or without adjunctive treatment: 68 cases (1994–2002). *J Am Vet Med Assoc*, 401-408.
- Camps-Palau, M., Leibman, N., Elmslie, R., Lana, S., Plaza, S., McKnight, J., Risbon, R., & Bergman, P. (2007). Treatment of canine mast cell tumours with vinblastine, cyclophosphamide and prednisone: 35 cases (1997 – 2004). *Veterinary and Comparative Oncology*, 156–167.
- Carlsten, K., London, C., Haney, S., Burnett, R., Avery, A., & Thamm, D. (2012). Multicenter Prospective Trial of Hypofractionated Radiation Treatment, Toceranib, and Prednisone for Measurable Canine Mast Cell Tumors. *J Vet Intern Med*, 135–141.
- Chaffind, K., & Thrall, D. (2002). Results of Radiation Therapy in 19 Dogs with Cutaneous Mast Cell Tumor and Regional Lymph Node Metastasis. *Radiology & Ultrasound*, 392-395.
- Cooper, M., Tsai, X., & Bennett, P. (2009). Combination CCNU and vinblastine chemotherapy for caninemast cell tumours: 57 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, 196–206.
- Davis, B., Page, R., & Sannes, P. (1992). Cutaneous Mastocytosis in a Dog. *Veterinary Pathology*, 363-365.
- Davies, D., Wyatt, K., Jardine, J., Robertson, I., & Irwin, P. (2004). Vinblastine and prednisolone as adjunctive therapy for canine cutaneous mast cell tumors. *J Am Anim Hosp Assoc*, 124–130.
- De Sousa Salvado, I. (2010). Estudo retrospectivo das neoplasias em canídeos e felídeos domésticos, analisadas pelo laboratório de anatomia patológica da faculdade de medicina veterinária da universidade técnica de lisboa, no período compreendido entre 2000 e 2009. lisboa: *dissertação de mestrado integrado em medicina veterinária*.
- Endicott, M., Charney, S., McKnight, J., Loar, A., Barger, A., & Bergman, P. (2007). Clinicopathological findings and results of bone marrow aspiration in dogs with cutaneous mast cell tumours: 157 cases (1999–2002). *Veterinary and Comparative Oncology*, 31-37.
- Feltrin Dias, M. (2007). Estudo da aplicabilidade de critérios morfológicos e morfométricos para a graduação de mastocitomas cutâneos em caninos. Pelotas, Brasil : *Tesis de maestria en ciencias*.



- Ferreira de la Cuesta, G., & Pedraza, F. (2003). Caracterización y análisis de las neoplasias registradas en el laboratorio de patología animal de la Universidad de Antioquía durante 30 años 1968 -1998. *Patología Veterinaria*, 573.
- Fife, M., Blocker, T., Fife, T., Dubielzig, R., & Dunn, K. (2011). Canine conjunctival mast cell tumors: a retrospective study. *Veterinary Ophthalmology*, 153–160.
- Friedrichs , K., & Young, K. (2013). Diagnostic Cytopathology in Clinical Oncology. En S. Withrow, D. Vail, & R. Page, *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (págs. 111-130). St. Louis, Missouri: Elseiver .
- Fulcher, R., Ludwig, L., Bergman, P., Newman, S., Simpson, A., & Patnaik, A. (2006). Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 210–215.
- Gieger, T., Theón, A., Werner, J., McEntee, M., Rassnick, K., & DeCock, H. (2003). Biologic Behavior and Prognostic Factors for Mast Cell Tumors of the Canine Muzzle: 24 Cases (1990–2001). *J Vet Intern Med* , 687–692.
- Hahn, K., King, G., & Carreras, J. (2004). Efficacy of radiation therapy for incompletely resected grade-III mast cell tumors in dogs: 31 cases (1987-1998). *J Am Vet Med Assoc*, 79–82.
- Hahn, K., Lantz, G., Salisbury, S., Blevins, W., & Widmer, W. (1990). Comparison of survey radiography with ultrasonography and x-ray computed tomography for clinical staging of subcutaneous neoplasms in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1795-1798.
- Henry, C., & Higginbotham, M. (2010). *Cancer Management in Small Animal Practice. Maryland Heights, Missouri: Saunders.*
- Hikasa, Y., Morita, T., Futaoka, Y., Sato, K., Shimada, A., Kagota, K., & Matsuda, H. (2000). Connective Tissue-Type Mast Cell Leukemia in a Dog. *J. Vet. Med. Sci.*, 187–190.
- Hillman, L., Garrett, L., de Lorimier, L. P., Charney, S., Bors, L., & Fan, T. (2010). Biological behavior of oral and perioral mast cell tumors in dogs: 44 cases (1996-2006). *J Am Vet Med Assoc*, 936–942.
- Hosoya, K., Kisseberth, W., Alvarez, F., Garcia, A., Stromberg, P., & Couto, C. (2009). Adjuvant CCNU (lomustine) and prednisone chemotherapy for dogs with incompletely excised grade 2 mast cell tumors. *J Am Anim Hosp Assoc*, 14-18.



- Hottendorf, G., Nielsen, S., & Kenyon, A. (1965). Canine Mastocytoma I. Blood Coagulation Time in Dogs with Mastocytoma. *Path. vet.*, 129-141.
- Howard, E., Sawa, T., Nielsen, S., & Kenyon, A. (1969). Mastocytoma and Gastroduodenal Ulceration Gastric and Duodenal Ulcers in Dogs with Mastocytoma. *Path. vet.*, 146-158.
- Hume, C., Kiupel, M., Rigatti, L., Shofer, F., Skorupski, K., & Sorenmo, K. (2011). Outcomes of Dogs with Grade 3 Mast Cell Tumors: 43 Cases (1997–2007). *J Am Anim Hosp Assoc*, 37–44.
- Ishiguro, T., Kadosawa, T., Takagi, S., Kim, G., Ohsaki, T., Bosnakovski, D., Okumura, M., & Fujinaga, T. (2003). Relationship of Disease Progression and Plasma Histamine Concentrations in 11 Dogs with Mast Cell Tumors. *J Vet Intern Med*, 194-198.
- Iwata, N., Ochiai, K., Kadosawa, T., Takiguchi, M., & Umemura, T. (2000). Canine Extracutaneous Mast-cell Tumours Consisting of Connective Tissue Mast Cells. *J. Comp. Path*, 306-310.
- Kaldrymidou, H., Leontides, L., Koutinas, A., Saridomichaelakis, M., & 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. *J. Vet. Med.*, 87-91.
- Kiupel, M., Webster, J., Kaneene, J., Miller, R., & Gurkan, V. (2004). The Use of KIT and Tryptase Expression Patterns as Prognostic Tools for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Vet Pathol*, 371-377.
- Krick, E., Billings, A., Shofer, F., Watanabe, S., & Sorenmo, K. (2009). Cytological lymph node evaluation in dogs with mast cell tumours: association with grade and survival. *Veterinary and Comparative Oncology*, 130-138.
- LaDued, T., Price, G., Dodge, R., Page, R., & Thrall, D. (1998). Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 57-62.
- Liao, A., Chien, M., Shenoy, N., Mendel, D., McMahon, G., Cherrington, J., & London, C. (2002). Inhibition of constitutively active forms of mutant kit by multitargeted indolinone tyrosine kinase inhibitors. *Blood*, 585-593.



- Lin , T.-y., Rush , L., & London, C. (2006). Generation and characterization of bone marrow-derived cultured canine mast cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 37-52.
- London, C. A., & Thamm, D. H. (2013). Mast Cells Tumors. En S. Withrow, D. Vail, & R. Page, *Withrow y MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (págs. 335-355). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- London, C., & Seguin, B. (2003). Mast cell tumors in the dog. *Vet Clin Small Anim*, 473-489.
- London, C., Galli, S., Yuuki, T., Hu , Z.-Q., Helfand, S., & Geissler, E. (1999). Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene c-kit. *Experimental Hematology* , 689–697.
- London, C., Malpas, P., Wood-Follis, S., Boucher, J., Rusk, A., Rosenberg, M., Henry, C., Mitchener, K., Klein, M., Hintermeister, J., Bergman, P., Couto, G., Mauldin, G., & Michels, G. (2009). Multi-center, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Study of Oral Toceranib Phosphate (SU11654), a Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, for the Treatment of Dogs with Recurrent (Either Local or Distant) Mast Cell Tumor Following Surgical Excision. *Clin Cancer Res* , 3856-3865.
- Macy, D. (1985). Canine Mast Cell Tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 783-803.
- Mc Niel, E., Prink, A., & O'Brien, T. (2006). Evaluation of risk and clinical outcome of mast cell tumours in pug dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2-8.
- McCaw, D., Miller, M., Ogilvie, G., Withrow, S., Brewer Jr, W., Klein, M., Bell, F., & Anderson, S. (1994). Response of Canine Mast Cell Tumors to Treatment With Oral Prednisone. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 406-408.
- McManus, P. (1999). Frequency and severity of mastocytosis in dogs with and without mast cell tumors: 120 cases (1995-1997). *J Am Vet Med Assoc*, 355-357.
- Misdorp, W. (1987). Incomplete surgery, local immunostimulation, and recurrence of some tumour types in dogs and cats. *Veterinary Quarterly*, 279-286.
- Misdorp, W. (2004). Mast cells and canine mast cell tumours. A review. *Veterinary Quarterly*, 156-169.
- Mullins, M., Dernell, W., Withrow , S., Ehrhart, E., Thamm, D., & Lana, S. (2006).



- Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998–2004). *J Am Vet Med Assoc*, 91-95.
- Murphy, S., Sparkes, A., Smith, K., Blunden, A., & Brearley, M. (2004). Relationships between the histological grade of cutaneous mast cell tumours in dogs, their survival and the efficacy of surgical resection. *Veterinary Record* , 743-746.
  - Nelson W, R., & Couto, G. (2010). Neoplasias específicas en perros y gatos. En *Medicina interna de pequeños animales* (págs. 1195-1208). Barcelona - España: Elseiver.
  - Newman, S., Mrkonjich, L., Walker, K., & Rohrbach, B. (2007). Canine Subcutaneous Mast Cell Tumour: Diagnosis and Prognosis. *Journal of Comparative Pathology*, 231-239.
  - North, S., & Banks, T. (2009). *Small Animal Oncology an introduction* (Primera edición ed.). Filadelfia: Elsevier.
  - O'Keefe, D. (1990). Canine Mast Cell Tumors. *Small Animal Practice*, 1105-1115.
  - O'Keefe, D., Couto, C., Burke-Schwartz, C., & Jacobs, R. (1987). Systemic Mastocytosis in 16 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 75-80.
  - Ozaki, K., Yamagami, T., Nomura, K., & Narama, I. (2002). Mast Cell Tumors of the Gastrointestinal Tract in 39 Dogs. *Vet Pathol*, 557-564.
  - Pang Y, L., & Argyle, D. (2016). Veterinary oncology: biology, big data and precision medicine. *The veterinary Journal*. doi:10.1016/j.tvjl.2016.03.009
  - Patel, A., Forsythe, P., & Smith, S. (2010). *Dermatología de pequeños animales*. Barcelona España: Elseiver Saunders.
  - Patnaik, A., Ehler, W., & Macewen, E. (1984). Canine Cutaneous Mast Cell Tumor: Morphologic Grading and Survival Time in 83 Dogs. *Vet. Pathol*, 469-474.
  - Patnaik, A., Macewena, G., Black, P., & Luckow, S. (1982). Extracutaneous Mast-Cell Tumor in the Dog. *Vet. Pathol.*, 608-615.
  - Patruno, R., Arpaia, N., Gadaleta, C., Passantino, L., Zizzo, N., Misino, A., Lucarelli, N., Catino, A., Valerio, P., Ribatti, D., & Ranier, G. (2009). VEGF concentration from plasma-activated platelets rich correlates with microvascular density and grading in canine mast cell tumour spontaneous model. *J. Cell. Mol. Med*, 555-561.
  - Peters, J. (1969). Canine Mastocytoma: Excess Risk as Related to Ancestry. *National Cancer Institute*, 435-443.



- Poirier, V., Adams, W., Forrest, L., Green, E., Dubielzig, R., & Vail, D. (2006). Radiation therapy for incompletely excised grade II canine mast cell tumors. *J Am Anim Hosp Assoc*, 430-434.
- Preziosi, R., Sarli, G., & Paltrinieri, M. (2007). Multivariate Survival Analysis of Histological Parameters and Clinical Presentation in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Veterinary Research Communications*, 287–296.
- Rassnick, K., Moore, A., Williams, L., London, C., Kintzer, P., Engler, S., & Cotter, S. (1999). Treatment of Canine Mast Cell Tumors with CCNU (Lomustine). *J Vet Intern Med*, 601–605.
- Riva, F., Brizzola, S., Stefanello, D., & Crema, S. (2005). A study of mutations in the c-kit gene of 32 dogs with mastocytoma. *J Vet Diagn Invest*, 385-388.
- Robat, C., London, C., Bunting, L., McCartan, L., Stingle, N., Selting, K., . . . Vail, D. (2011). Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate (Palladia®) in dogs: a phase I dose-finding study. *Veterinary and Comparative Oncology*, 1-10.
- Romansik, E., Reilly, C., Kass, P., Moore, P., & London, C. (2007). Mitotic Index Is Predictive for Survival for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Vet Pathol*, 335–341.
- Rothwell, T., Howlett, C., Middleton, D., Griffiths, D., & Duff, B. (1987). Skin neoplasms of dogs in Sydney. *Australian Veterinary Journal*, 64, 161-164.
- Scase, T., Edwards, D., Miller, J., Henley, W., Smith, K., Blunden, A., & Murphy, S. (2006). Canine mast cell tumors: correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis. *J Vet Intern Med*, 151–158.
- Scott, H., Parris, W., Sandidge, P., Oates, J., & Roberts, J. (1983). Hazards in Operative Management of Patients with Systemic Mastocytosis. *Ann. Surg*, 507-512.
- Séguin, B., Leibman, N., Bregazzi, V., Ogilvie, G., Powers, B., Dernell, W., Fettman, M., & Withrow, S. (2001). Clinical outcome of dogs with grade-II mast cell tumors treated with surgery alone: 55 cases (1996–1999). *J Am Vet Med Assoc*, 1120–1123.
- Simoes, J., Schoninga, P., & Butine, M. (1994). Prognosis of canine mast cell tumors a comparison of three methods. *Vet Pathol*, 637-647 .
- Simpson, A., Ludwig, L., Newman, S., Bergman, P., Hottinger, H., & Patnaik, A. (2004). Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 236–240



- Sledge, D., Webster, J., & Kiupel, M. (2016). Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. *The Veterinary Journal*, 43-54.
- Smith, J., Kiupel, M., Farrelly, J., Cohen, R., Olmsted, G., Kirpensteijn, J., Brocks, b., Post, G. (2015). Recurrence rates and clinical outcome for dogs with grade II mast cell tumours with a low AgNOR count and Ki67 index treated with surgery alone. *Veterinary and Comparative Oncology*, 36-45.
- Stanclift, R., & Gilson, S. (2008). Evaluation of neoadjuvant prednisone administration and surgical excision in treatment of cutaneous mast cell tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 53–62.
- Stefanello, D., Valenti, P., Faverzani, S., Bronzo, V., Fiorbianco, V., Pinto da Cunha, N., Romussi, S., Cantatore, M., & Caniatti, M. (2009). Ultrasound-Guided Cytology of Spleen and Liver: A Prognostic Tool in Canine Cutaneous Mast Cell Tumor. *J Vet Intern Med*, 1051–1057.
- Stockham, S., Basel, D., & Schmidt, D. (1986). Mastocytosis in Dogs With Acute Inflammatory Diseases. *Veterinary Clinical Pathology*, 16-21.
- Stockham, S., & Scott, M. (2008). Leucocitos. En *Fundamentos de Patología Clínica Veterinaria*: (2da ed., pág. 78). Gen.
- Takahashi, T., Kadosawa, T., Nagase, M., Mochizuki, M., Matsunaga, S., Nishimura, R., & Sasaki, N. (1997). Inhibitory Effects of Glucocorticoids on Proliferation of Canine Mast Cell Tumor. *J. Vet. Med. Sci.*, 995–1001.
- Thamm, D., Mauldin, E., & Vail, D. (1999). Prednisone and Vinblastine Chemotherapy for Canine Mast Cell Tumor -41 Cases (1992–1997). *Vet Intern Med*, 491–497.
- Thamm, D., Turek, M., & Vail, D. (2006). Outcome and Prognostic Factors Following Adjuvant Prednisone/Vinblastine Chemotherapy for High-Risk Canine Mast Cell Tumour: 61 Cases. *J. Vet. Med. Sci.*, 581–587.
- Thompson, J., Pearl, D., Yager, J., Best, S., Coomber, B., & Foster, R. (2011). Canine Subcutaneous Mast Cell Tumor: Characterization and Prognostic Indices. *Veterinary Pathology*, 156-168.
- Thompson, J., Yager, J., Best, S., Pearl, D., Coomber, B., Torres, R., Kiupel, M., & Foster, R. (2011). Canine subcutaneous mast cell tumors: cellular proliferation and KIT expression as prognostic indices. *Veterinary Pathology*, 169-181.



- Torres Vidales, G., & Eslava Mocha, P. (2006). Mastocitoma canino. *Orinoquia*, 10(2), 45-51.
- Turin, L., Acocella, F., Stefanell, D., Oseliero, A., Fondrini, D., Brizzola, S., & Riva, F. (2006). Expression of c-kit proto-oncogene in canine mastocytoma: a kinetic study using real-time polymerase chain reaction. *J Vet Diagn Invest*, 343-349.
- Welle, M., Bley, C., Howard, J., & Rüfenacht, S. (2008). Blackwell Publishing Ltd Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *The Authors. Journal compilation*, 321-339.
- Zavodovskaya, R., Chien, M., & London, C. (2004 ). Use of Kit Internal Tandem Duplications to Establish Mast Cell Tumor Clonality in 2 Dogs. *Vet Intern Med* , 915–917.