

Abordagens diagnósticas, terapêuticas e prognósticas no mastocitoma canino de grau II e III.

Stephanie Gonçalves Pereira Fornazza¹ [orcid](#)*, Natália De Oliveira Pereira² [orcid](#), Nathalia Cuchi³ [orcid](#), Lésle Maria Domingues⁴ [orcid](#).

¹Discente do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Medicina Veterinária, Salto – SP, Brasil.

Email: mvet.fornazza@gmail.com *autor para correspondência.

² Discente do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Medicina Veterinária, Salto – SP, Brasil.

Email: nataliadop@gmail.com

³ Discente do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Medicina Veterinária, Salto – SP, Brasil.

Email: Nathaliacuchi1@gmail.com

⁴ Docente do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Medicina Veterinária, Salto – SP, Brasil.

Email: leslie.domingues@ceunsp.edu.br

Resumo: O mastocitoma cutâneo é o segundo tumor mais comum em cães, representando de 16% a 21% das neoplasias malignas. A cirurgia é a abordagem preferencial, mas em diversos casos é necessária a intervenção com terapias diversas. Apesar de diversos estudos disponíveis, ainda não há consenso sobre qual tratamento é mais eficaz ou quais prognósticos devem ser levados em consideração para acompanhar o desenvolvimento da doença. Diante desse cenário, este trabalho visa descrever abordagens terapêuticas e prognósticos relevantes relacionados ao mastocitoma canino de grau II e III e sintetizar evidências sobre as melhores práticas terapêuticas e informações prognósticas no manejo desses tumores, contribuindo para um melhor entendimento e tratamento do mastocitoma cutâneo em cães.

Palavras-chave: tumor de mastócitos, neoplasia cutânea, oncologia.

Abstract: Cutaneous Mast Cell Tumors are the second most common tumor in dogs, accounting for 16% to 21% of malignant neoplasms. Surgery is the preferred approach, but in several cases intervention with various therapies is necessary. Despite the many studies available, there is still no consensus on which treatment is most effective or which prognosis should be taken into account to monitor the development of the disease. Given this scenario, this study report therapeutic approaches and relevant prognoses related to grade II and III canine mast cell tumor and synthesized evidence on the best therapeutic practices and prognostic information in the management of these tumors, contributing to a better understanding and treatment of Cutaneous Mast Cell Tumors in dogs.

Keywords: mast cell tumor, skin neoplasm, oncology.

Introdução

O mastocitoma cutâneo (MCT) é o segundo tumor mais comum em cães, responsável por 16-21% das neoplasias malignas. (BAGINSKI et al., 2014; HAHN et al., 2010; KODRE et al., 2008).

A cirurgia é a abordagem preferida para tratar o MCT em áreas que podem ser removidas, no entanto, tumores que apresentam recorrência local, são grandes ou infiltrativos, assim como aqueles situados em regiões que não permitem uma remoção cirúrgica ampla, representam um desafio terapêutico considerável (WEISHAAR et al., 2018). As recomendações são de combinação de terapias locais (cirurgia e radioterapia) com terapias sistêmicas (quimioterapia) e novas terapias (inibidores de tirosina quinase) (MACEDO et al., 2022).

A etiologia do MCT ainda não foi totalmente esclarecida. No entanto estudos indicam que inflamação crônica na pele e a exposição a substâncias irritantes podem ser fatores relevantes (THAMM et al., 2013), além disso, mutações no gene c-KIT (KIT) têm sido associadas ao desenvolvimento de tumores em casos de MCT (WILLMAN et al., 2019). Esse gene codifica um receptor tirosina quinase que se liga ao fator de células-tronco (SCF) nos mastócitos caninos, as mutações resultam em uma sobrevivência e proliferação descontroladas das células, o que está ligado ao desenvolvimento e à progressão do MCT (AMAGAI et al., 2014).

Neoplasias de mastócitos em humanos e cães foram recentemente comparadas, destacando a relevância da oncologia comparativa, a mastocitose sistêmica em humanos e os tumores de mastócitos em cães compartilham diversas características, incluindo métodos diagnósticos, mutações no gene c-KIT e até opções de tratamento (WILLMANN et al., 2019).

Atualmente, há uma variedade de estudos disponíveis, mas ainda não há um consenso sobre qual tratamento é mais eficaz, quais prognósticos realmente afetam o desenvolvimento da doença e a escolha do tratamento (OLIVEIRA et al., 2020). Considerando esses fatores, o presente trabalho tem como objetivo analisar abordagens terapêuticas e prognósticos relevantes relacionados ao mastocitoma canino de grau II e III através de uma revisão de ensaios clínicos randomizados e estudos clínicos para sintetizar as evidências sobre as melhores práticas terapêuticas e informações sobre prognósticos, no manejo de mastocitomas caninos de alto grau.

Revisão de Literatura

1. Diagnóstico e Classificação

O diagnóstico de MCTs é por meio de exames citopatológico, histopatológico e imuno-histoquímico; também busca-se determinar o estágio da doença, identificar possíveis síndromes associadas e analisar os fatores que podem influenciar o prognóstico (DE NARDI et al., 2022).

A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) fornece um diagnóstico para 92-96% dos MCTs (BLACKWOOD et al., 2012). A CAAF fornecerá o diagnóstico, mas não o grau do tumor, embora o citologista suspeite de um tumor de alto grau se as células forem muito pleomórficas, para obter um grau preciso, é necessário fazer um exame histopatológico. A CAAF é barata, pode ser realizada com o animal consciente e permite um melhor planejamento da cirurgia (margens adequadas) (COWELL et al., 2009). A biópsia incisional envolve a coleta de uma amostra da massa sem tentar removê-la completamente, permitindo o planejamento do procedimento cirúrgico definitivo quando a massa tiver sido diagnosticada e classificada pela histopatologia, as desvantagens das biópsias incisórias em comparação com a CAAF são o risco de ruptura da ferida e o aumento do custo (EHRHART & WITHROW, 2007).

A classificação histopatológica é considerada a principal ferramenta para sugerir o comportamento do MCT cutâneo e subcutâneo e é fundamental na tomada de decisões terapêuticas e na investigação do prognóstico (PATNAIK et al., 1984). O sistema Patnaik é o mais usado para tumores cutâneos e diferencia os MCTs em grau I (bem diferenciado), II (intermediariamente diferenciado) ou III (pouco diferenciado). Os MCTs de grau I são tumores benignos, que crescem lentamente e podem permanecer do mesmo tamanho por anos, menos de 10% desenvolvem metástases, e em geral, esse tipo de tumor não representa risco de vida para o paciente. Os tumores de grau II têm um prognóstico mais variável, muitos casos podem ser tratados com sucesso através de cirurgia, e a metástase ocorre em apenas 5% a 22% dos casos, no entanto, mesmo os tumores de grau II podem causar a morte em até 56% dos casos, seja pela falha no tratamento local ou pelo desenvolvimento de metástases (BLACKWOOD et al., 2012), assim, a identificação de indicadores prognósticos para MCTs de grau II pode ajudar a selecionar os pacientes que precisam de terapias complementares além da cirurgia.

Já os MCTs de grau III são bastante agressivos, com crescimento rápido e alto risco de recorrência. Mais de 80% desses tumores se espalham para outros órgãos, frequentemente levando à morte do animal (WELLE et al., 2008). Estudos demonstram que a graduação histopatológica utilizando apenas a classificação proposta por Patnaik é subjetiva e causa discordância entre os patologistas (NORTHROP et al., 2005).

Kiupel (2011) sugeriu um sistema de classificação histológica de dois níveis com a finalidade de melhorar a concordância entre os diagnósticos. O diagnóstico de MCTs de alto grau é baseado na presença de qualquer um dos seguintes critérios: Pelo menos 7 figuras mitóticas em 10 campos de alta potência (hpf); Pelo menos 3 células multinucleadas (3 ou mais núcleos) em 10 hpf; Pelo menos 3 núcleos bizarros em 10 hpf; Cariomegalia (ou seja, diâmetros nucleares de pelo menos 10% das células neoplásicas variam em pelo menos duas vezes), todos

os outros tumores são considerados de baixo grau. De acordo com o novo sistema de classificação, os MCTs de alto grau foram significativamente associados a um menor tempo para metástase ou desenvolvimento de novos tumores, e com menor tempo de sobrevida. O tempo médio de sobrevivência foi inferior a 4 meses para MCTs de alto grau e mais de 2 anos para MCTs de baixo grau.

De Nardi et al (2022), propõe o uso de ambos os sistemas de classificação sugeridos por Patnaik et al. e por Kiupel et al., para uma melhor classificação da doença (por exemplo, MCT grau 3 de acordo com Patnaik e alto grau de acordo com Kiupel).

2. Prognósticos

A avaliação da contagem mitótica ou índice mitótico (IM), também auxilia na investigação do prognóstico do MCT (ELSTON et al., 2009), trata-se de um método de mensuração da atividade celular proliferativa (ROMANSIK et al., 2007), os valores relatados para o número de figuras mitóticas contadas em 10 campos de grande aumento (400x) pode variar de 5 a 10. No estudo realizado por Romansik et al. o índice mitótico foi considerado um forte indicador de sobrevida geral para cães com MCTs. Os cães com um IM de 5 ou menos tiveram um tempo de sobrevida mediano (MST) significativamente mais longo, de 70 meses, em comparação com aqueles com um IM maior que 5, que tiveram um MST de apenas 2 meses.

O IM (índice mitótico) correlacionou-se diretamente com o grau do tumor, indicando que valores mais altos de IM estão associados a um comportamento mais agressivo do tumor. Devido ao seu valor preditivo, o IM deve ser incluído como um indicador prognóstico ao determinar as opções terapêuticas para cães diagnosticados com MCTs. Isso pode ajudar a adaptar os planos de tratamento com base na agressividade do tumor.

Estudos demonstraram que a avaliação citopatológica dos linfonodos (LN) de cães com MCTs fornece informações clínicas valiosas e se correlaciona com o grau e o prognóstico do tumor, além de ser uma técnica prática e não invasiva, a confirmação de metástase linfonodal acarreta um prognóstico ruim, apesar da interpretação do envolvimento nodal ser desafiadora (MARCONATO et al., 2008; KRICK et al., 2009).

Já para LeMarie et al (1995), o papel da metástase do LN no prognóstico de tumores de grau 2 não está claramente definido, e para Baginski et al (2014) o status do LN regional não foi um preditor significativo de tempo de sobrevivência em cães com MCT de grau 2 excisados cirurgicamente. A falta de valor prognóstico encontrada nessa série de cães contrasta com MCT

grau 3, onde o status do LN sozinho afeta significativamente o prognóstico (HUME et al., 2011).

A remoção LN regional pode ser recomendada em determinadas situações, sendo as principais indicações a presença de morbididade local associada ao aumento do LN e a necessidade de estadiamento e/ou a remoção de uma possível fonte de metástase secundária. No entanto, há informações limitadas sobre o impacto do status do LN e/ou da terapia adjuvante direcionada ao linfonodo metastático na sobrevida de cães com MCT (MURPHY et al., 2006; MARCONATO et al., 2008)

No estudo de Ribeiro et al (2022) foi observado que mais de 80% dos MCTs de grau III podem apresentar metástase, a pesquisa destacou que, embora os linfonodos sejam os locais mais frequentemente afetados, outros órgãos, como baço, fígado e rins, também apresentam envolvimento significativo. O estudo enfatiza a importância da avaliação histológica para confirmar a metástase, já que as lesões grosseiras nem sempre são aparentes, sendo particularmente relevante para órgãos como os rins, onde alterações sutis podem indicar envolvimento metastático.

O prognóstico de múltiplos MCTs geralmente não é pior do que o de tumores solitários de acordo com Murphy et al. (2006) e Mullins et al., (2006), porém de acordo com Kiupel et al. (2005) múltiplos MCTs sincrônicos no momento do diagnóstico estão associados a uma redução no tempo de sobrevivência de cães tratados apenas com excisão cirúrgica.

No estudo de Natividade et al. (2014) observou-se que ocorrência de vários MCTs não mostrava uma correlação significativa com um pior prognóstico, sugerindo que a presença de vários tumores não deve ser automaticamente classificada como doença metastática. Não está claro se múltiplos MCTs síncronos representam eventos neoplásicos espontâneos independentes, se fazem parte de um processo de doença sistêmica ou mesmo se representam doença metastática.

Em relação à avaliação do comportamento tumoral conforme a localização, estudos indicam que MCTs localizados na cavidade oral, leito ungueal, regiões inguinal, perineal e prepucial frequentemente exibem comportamento mais agressivo (NELSON & COUTO, 2015). Contudo, outras pesquisas não confirmam essa relação para a cavidade oral e regiões inguinal e perineal (SFILIGOI et al., 2005; HILLMAN et al., 2010). Além dos MCTs cutâneos e subcutâneos, há formas viscerais, com infiltração em linfonodos abdominais, fígado e baço (TAKAHASHI et al., 2000), e a rara mastocitose disseminada, que compromete o sistema ósseo e medula óssea (DALECK & DE NARDI, 2016; MARCONATO et al., 2008).

A localização influencia o prognóstico, pois tumores em áreas como a cabeça apresentam maior dificuldade de remoção completa devido à anatomia local, aumentando os riscos de ressecção incompleta e recorrência (DE NARDI et al., 2022).

O fator de células tronco (SCF) é um importante fator de crescimento para os mastócitos (REGUERA et al., 2000). O receptor para o SCF é o KIT, codificado pelo proto-oncogene c-kit; as interações SCF-Kit são necessárias para a diferenciação, sobrevivência e função dos mastócitos, vários autores identificaram recentemente a presença de mutações ativadoras no proto-oncogene c-kit em MCTs caninos, essas mutações consistem em duplicações internas em tandem no domínio regulatório negativo da justa membrana do Kit (ZEMKE et al., 2001; LONDON et al., 1999; DOWNING et al., 2022).

A alta frequência de mutações em um gene conhecido por desempenhar um papel na tumorigênese sugere que as aberrações no c-kit podem estar envolvidas no desenvolvimento ou na progressão dos MCTs em cães, essas mutações ativam a tirosina quinase KIT (WEBSTER et al., 2007).

3. Abordagens Terapêuticas

A excisão cirúrgica é a principal abordagem terapêutica indicada para MCTs, sempre que possível, considerando o estadiamento e as condições clínicas do paciente. Desde a década de 1960, recomenda-se a remoção com uma margem lateral de 3 cm e uma margem profunda que inclua ao menos um plano fascial. Essas margens são essenciais porque, apesar de parecerem massas bem delimitadas, os MCTs frequentemente apresentam extensão microscópica além dos limites palpáveis (THAMM & VAIL, 2001; LONDON & SEGUIN, 2003).

A margem profunda deve conter um plano fascial não invadido pelo tumor, removido em bloco com a massa, e todo o tecido excisado deve ser analisado histopatologicamente, é crucial que as margens laterais e profundas sejam marcadas com precisão para facilitar a identificação de possíveis áreas de excisão incompleta pelo patologista (DONNELLY et al., 2015). Apesar disso, margens histologicamente limpas não garantem que o tumor não recidive, especialmente nos casos de tumores de grau II e III, devido à possível invasão dos tecidos subjacentes (OLIVEIRA et al., 2020).

Outro desafio na avaliação histológica é diferenciar mastócitos normais de malignos nas margens do tecido, pois mastócitos estão presentes em todos os tecidos, o que pode dificultar a

interpretação do patologista (KARBE et al., 2021). Os tratamentos pós-cirúrgico são recomendados da seguinte forma de acordo com London e Seguin (2003):

Tabela 1. Tratamentos pós-cirúrgicos (LONDON & SEGUIN, 2003)

Grau	Excisão completa	Excisão incompleta
Grau 1	Nenhuma terapia	Realização de nova cirurgia ou radioterapia quando a cirurgia não é possível.
Grau 2	Considerar radioterapia caso as margens cirúrgicas estejam pequenas.	Realização de nova cirurgia ou radioterapia quando a cirurgia não é possível.
Grau 3	Quimioterapia	Quimioterapia com ou sem radioterapia

A radioterapia é empregada no tratamento de MCTs em diversas situações: antes da cirurgia, no pós-operatório em casos de ressecção incompleta, em protocolos paliativos ou quando a ressecção completa não é viável sem comprometer a anatomia local (DOBSON et al., 2007), no entanto, ela não deve ser a terapia primária se a cirurgia for viável (DOBSON et al., 2004).

Nos casos de MCTs de alto grau não ressecáveis, a radioterapia paliativa pode melhorar a qualidade de vida, mas é improvável que aumente significativamente a sobrevivência (MASON et al., 2021). Medicamentos como prednisolona são administrados antes, durante e após a radioterapia para mitigar a degranulação induzida pela radiação e seus efeitos adversos (LINDE et al., 2021) e Bloqueadores de H1 (clorfeniramina) e H2 (cimetidina ou ranitidina) também são utilizados para reduzir os efeitos sistêmicos da degranulação (OLSEN et al., 2018). No Brasil, o acesso à radioterapia veterinária é limitado (DE NARDI et al., 2022).

A quimioterapia é indicada para tratamento sistêmico de metástases em tumores de alto grau, como terapia neoadjuvante para reduzir a massa tumoral antes de cirurgia ou radioterapia, ou como alternativa para tratar doença microscópica residual em casos sem opções cirúrgicas ou radioterápicas disponíveis (THAMM et al., 2013; RASSNICK et al., 2010).

A prednisolona também pode ser usada nessas situações (STANCLIFT & GILSON, 2008), e embora prolonguem a vida ao controlar temporariamente a doença, a quimioterapia pode causar efeitos adversos, como distúrbios digestivos e neutropenia (BLACKWOOD et al., 2012).

Os principais medicamentos utilizados são corticoesteróides (prednisona), vinblastina e lomustina (CCNU). A vinblastina requer administração cuidadosa por cateter intravenoso para evitar irritação perivascular e é potencialmente mielossupressora, exigindo monitoramento hematológico (VICKERY et al., 2008; OSSOWSKA et al., 2023). A lomustina, uma segunda

opção, também é mielossupressora e hepatotóxica, necessitando avaliação hematológica antes de cada dose, com contraindicação em casos de citopenias (DE NARDI et al., 2022; RASSNICK et al., 1999).

De Nardi et al. (2022) comparou protocolos quimioterápicos e identificou prednisolona e vinblastina como o mais eficaz, com sobrevida média (MST) de 1374 dias, enquanto o protocolo com lomustina e vinblastina apresentou MST de 336 dias.

A eletroquimioterapia (EQT) combina quimioterápicos (cisplatina ou bleomicina) com pulsos elétricos para aumentar a captação local da droga no tumor (SPUGNINI et al., 2006), pode ser usada como terapia única, no período transoperatório ou como adjuvante à cirurgia em casos de margens comprometidas (SPUGNINI et al., 2011). É uma abordagem local eficaz, segura e prática, servindo como alternativa à cirurgia para nódulos pequenos ou de difícil ressecção devido à localização (KODRE et al., 2009).

A EQT também pode ser integrada à cirurgia em lesões maiores sem toxicidade significativa, sendo aplicada no leito cirúrgico após a ressecção, especialmente em MCTs onde margens livres são difíceis de alcançar. Para ressecções incompletas, a EQT é indicada de 2 a 4 semanas após a cirurgia (LOWE et al., 2017).

Os inibidores de tirosina quinase (TKIs) bloqueiam a ligação de ATP aos receptores tirosina quinase (RTKs) por inibição competitiva, impedindo a fosforilação, a proliferação celular e a sinalização de angiogênese, fundamentais para o crescimento tumoral (THAMM et al., 2013; LONDON et al., 2009). Tumores dependem da angiogênese, que é mediada pela ativação dos RTKs após a formação de dímeros de receptores, desencadeando vias de sinalização intracelular que alteram a expressão gênica, promovendo crescimento tumoral e formação de novos vasos (BLACKWOOD et al., 2012). Desregulações nos RTKs, como superexpressão, mutações ou translocações cromossômicas, podem ativá-los independentemente de ligantes, tornando o fator de crescimento desnecessário (LONDON et al., 2009).

No caso dos MCTs, o RTK KIT, codificado pelo gene c-Kit, é frequentemente afetado. Mutações de ganho de função no c-Kit estão presentes em cerca de 30% dos MCTs caninos de grau II e III, ativando o receptor KIT sem a necessidade de ligante. Os TKIs inibem essa ativação constitutiva, reduzindo proliferação, migração, angiogênese e promovendo apoptose (MARCONATO et al., 2008; LETARD et al., 2008).

As opções atuais de inibidores de tirosina quinase são o Toceranib (Palladia®) e Masitinib (Masivet®), ambos os medicamentos demonstraram eficácia como agentes únicos

em estudos clínicos prospectivos em cães (LONDON et al., 2009; HAHN et al., 2008; HAHN et al., 2010; THAMM et al., 2020).

No estudo de London et al. (2009), o toceranib demonstrou eficácia em cães com MCT cutâneo avançado de grau II/III, com ou sem metástase linfonodal, a taxa de resposta objetiva (ORR) foi de 42,8%, enquanto a taxa de resposta biológica, incluindo doença estável por mais de 10 semanas, foi de 59%. A mutação no gene c-Kit e a ausência de metástase linfonodal foram associadas a uma ORR mais alta, contudo, não houve correlação significativa entre o status da mutação c-Kit e o tempo para progressão tumoral (TTP) ou duração da resposta. Hahn et al. (2008) relataram que o masitinibe prolongou significativamente o TTP em comparação ao placebo (75 vs. 118 dias), sendo ainda mais eficaz como tratamento inicial (75 vs. 178 dias).

Em um estudo posterior (Hahn et al., 2010), o tempo médio de sobrevida geral com masitinibe foi de 617 dias, contra 322 dias no grupo placebo. Respostas completas foram observadas em 9% dos cães tratados com masitinibe após 24 meses, destacando benefícios na sobrevida. Miller et al. (2014) compararam terapias para MCT grau II com Ki-67 elevado e sem metástase, os cães tratados com vinblastina e prednisolona apresentaram sobrevida significativamente maior (1946 dias) em relação ao masitinibe (369 dias).

Os efeitos colaterais do toceranib incluem diarreia, anorexia, letargia, vômito, claudicação e perda de peso. O masitinibe está associado a diarreia, vômito, neutropenia, disfunções renais (glomerulonefrite, falência renal, proteinúria), anemia hemolítica (não autoimune), diminuição do apetite, edema e alopecia. Cuidados adicionais são necessários para cães com função renal comprometida.

Conclusão

Conclui-se que há várias opções de tratamento, cada uma com suas vantagens e desvantagens. O fator mais importante a ser considerado ao recomendar opções de tratamento é analisar o cão individualmente, incluindo o comportamento do tumor, os sinais clínicos, o relatório histológico e decidir qual protocolo, quando houver, seria mais benéfico para aquele cão específico, levando em consideração o protocolo com um mínimo de toxicidade e o máximo de eficácia e que seja acessível ao cliente.

REFERÊNCIAS

AMAGAI, Y. Et al. Production of stem cell factor in canine mast cell tumors. **Research in veterinary science**. v. 96, n.1, p. 124-126, fev. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.10.014> Acesso em 18 ago. 2024

BAGINSKI, H.; DAVIS, G.; BASTIAN, R. P. The Prognostic Value of Lymph Node Metastasis with Grade 2 MCTs in Dogs: 55 Cases (2001-2010). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 50, n. 2, p. 89–95, abr. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24446400/> Acesso em 18 ago. 2024.

BLACKWOOD, L et al. European Consensus Document on Mast Cell Tumours in Dogs and Cats. **Veterinary and comparative oncology**, v. 10, n. 3, p. e1–e29, set. 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5829.2012.00341.x> Acesso em 18 ago. 2024.

COWELL, R.L.; TYLER, R.D.; MEINKOTH, J.H.; DENICOLA, D.B. Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos. **Medvet**. São Paulo 2009, 69–77.

DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B. **Oncologia em cães e gatos**; 2 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016; p. 971–995, ISBN 9788527729376.

DE NARDI, A. B et al. Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Cutaneous and Subcutaneous Mast Cell Tumors. **Cells**, v. 11, n. 4, 10 fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells11040618> Acesso em 18 ago. 2024.

DOBSON, J.; COHEN, S.; GOULD, S. Treatment of canine mast cell tumours with prednisolone and radiotherapy. **Vet. Comp. Oncol.** v. 2, n. 3, p. 132–141, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5810.2004.00048.x> Acesso em 18 ago. 2024

DOBSON, J.M.; SCASE, T.J. Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. **J. Small Anim. Pr.** v. 48, n.8, p. 424–431, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00366.x> Acesso em 18 ago. 2024

DONNELLY, L. Et al. Evaluation of histological grade and histologically tumour-free margins as predictors of local recurrence in completely excised canine mast cell tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 13, n. 1, p. 70-76, mar. 2015. Disponível em:

<https://doi.org/10.1111/vco.12021> Acesso em 18 ago. 2024

DOWNING S. Et al. Prevalence and significance of internal tandem duplications in exons 11 and 12 of C-kit in mast cell tumors of dogs. **American Journal of veterinary research**. v. 63. n. 12, 2022. Disponível em:

<https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/63/12/ajvr.2002.63.1718.xml> Acesso em 23 ago. 2024

EHRHART N.P. & WITHROW S.J. Biopsy Principles, p.143-148. Vail D.M. & Withrow S.J. (Eds), **Small Animal Clinical Oncology**. 4th ed. Elsevier, Missouri, 2007. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/C2009-0-53135-2> Acesso em 18 ago. 2024

ELSTON, L. B. Et al. Letter to the Editor: The Importance of the Mitotic Index as a Prognostic Factor for Survival of Canine Cutaneous Mast Cell Tumors: A Validation Study. **Veterinary Pathology**, v. 46, n. 2, p. 362–364, mar. 2009. Disponível em: [https://doi.org/10.1354/vp.46-](https://doi.org/10.1354/vp.46-2-362)

[2-362](https://doi.org/10.1354/vp.46-2-362) Acesso em 23 ago. 2024.

HAHN, K. A. et al. Evaluation of 12- and 24-Month Survival Rates after Treatment with Masitinib in Dogs with Nonresectable Mast Cell Tumors. **American journal of veterinary research**, v. 71, n. 11, p. 1354–1361, nov. 2010. Disponível em:

<https://doi.org/10.2460/ajvr.71.11.1354> Acesso em 18 ago. 2024

HAHN, K. A et al. Masitinib Is Safe and Effective for the Treatment of Canine Mast Cell Tumors. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 22, n. 6, p. 1301–1309, dez. 2008. Disponível em:

<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0190.x> Acesso em 23 ago. 2024

HILLMAN, L.A. Et al. Biological behavior of oral and perioral mast cell tumors in dogs: 44 cases (1996–2006). **J. Am. Vet. Med. Assoc.** v. 237, n. 8, p. 936–942, out. 2010. Disponível em:

<https://doi.org/10.2460/javma.237.8.936> Acesso em 18 ago. 2024

HUME CT, KIUPEL M, RIGATTI L, ET AL. Outcomes of dogs with grade 3 mast cell tumors: 43 cases (1997–2007). **J Am Anim Hosp Assoc**. v. 47, n 1, p. 37-44, 2011. Disponível em:

<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5557> Acesso em 23 ago. 2024

KARBE, G. T. et al. Evaluation of Scar Revision after Inadequate Primary Excision of Cutaneous Mast Cell Tumors in 85 Dogs (2000-2013). **Veterinary surgery: VS**, v. 50, n. 4, p.

807–815, maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vsu.13619> Acesso em 18 ago. 2024

KRICK, E. L. et al. Cytological lymph node evaluation in dogs with mast cell tumours: association with grade and survival. **Veterinary and comparative oncology**. v. 7, n. 2, p. 130-138, jun. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2009.00185.x> Acesso em 18 ago. 2024

KIUPEL, M. et al. Proposal of a 2-Tier Histologic Grading System for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors to More Accurately Predict Biological Behavior. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 147–155, jan. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/030098581038646> Acesso em 23 ago. 2024

KIUPEL, M.; WEBSTER, J. D.; MILLER, R. A.; KANEENE, J. B. Impact of Tumour Depth, Tumour Location and Multiple Synchronous Masses on the Prognosis of Canine Cutaneous Mast Cell Tumours. **Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine**, v. 52, n. 6, p. 280–286, ago. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2005.00726.x> Acesso em 18 ago. 2024

KODRE, V. et al. Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cell tumours. **In vivo (Athens, Greece)**, v. 23, n. 1, p. 55-62, jan. 2009. Disponível em: <https://iv.iijournals.org/content/23/1/55.long> Acesso em 18 ago. 2024

LEMARIE R, LEMARIE SL, HEDLUND CS. Mast cell tumors: clinical management. **Comp. Cont. Ed. Prac. Vet.** v. 17, n. 9, p.1085–1090, 1995. Disponível em: <https://inis.iaea.org/search/searchsinglerecord.aspx?recordsFor=SingleRecord&RN=4508936> 1 Acesso em 23 ago. 2024

LETARD, S. Et al. Gain-of-function mutations in the extracellular domain of KIT are common in canine mast cell tumors. **Molecular cancer research**. v. 6, n. 7, p. 1137-1145, jul. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-08-0067> Acesso em 18 ago. 2024

LINDE, K. J.; STOCKDALE, S. L.; MISON, M. B.; PERRY, J. A. The Effect of Prednisone on Histologic and Gross Characteristics in Canine Mast Cell Tumors. **The Canadian**

veterinary journal = La revue veterinaire canadienne, v. 62, n. 1, p. 45–50, jan. 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7739397/> Acesso em 18 ago. 2024

LONDON C. A. et al. Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene c-kit. **Experimental Hematology**, v. 27, n. 4, p. 689-697, abr. 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0301-472X\(98\)00075-7](https://doi.org/10.1016/S0301-472X(98)00075-7) Acesso em 23 ago. 2024

LONDON, C. A. Et al. Multi-Center, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Study of Oral Toceranib Phosphate (SU11654), a Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, for the Treatment of Dogs with Recurrent (Either Local or Distant) Mast Cell Tumor Following Surgical Excision. **Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 15, n. 11, p. 3856–3865, 1 jun. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1860> Acesso 18 ago. 2024

LONDON, C. A. & SEGUIN, B. Mast cell tumors in the dog. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 33, n. 3, p. 473-489, mai. 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(03\)00003-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(03)00003-2) Acesso em 18 ago. 2024

LOWE, R. Et al. The Treatment of Canine Mast Cell Tumours with Electrochemotherapy with or without Surgical Excision. **Veterinary and comparative oncology**, v. 15, n. 3, p. 775–784, set. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vco.12217> Acesso em 18 ago. 2024

MACEDO, T. R. Et al. Imatinib Mesylate for the Treatment of Canine Mast Cell Tumors: Assessment of the Response and Adverse Events in Comparison with the Conventional Therapy with Vinblastine and Prednisone. **Cells**, v. 11, n. 3, p. 571, fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells11030571> Acesso em 23 ago. 2024

MARCONATO L. Et al. Clinicopathological features and outcome for dogs with mast cell tumours and bone marrow involvement. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 4, p. 1001-1007, jul. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0128.x> Acesso em 18 ago. 2024

MARCONATO L. Et al. Morphometrical approach for predicting regional lymph node micrometastatic load in canine mast cell tumours: preliminary results. **Veterinary and**

Comparative Oncology, v. 6, n. 3, p. 162–170, set. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2008.00157.x> Acesso em 23 ago. 2024

MASON, S. L. Et al. Outcomes of adjunctive radiation therapy for the treatment of mast cell tumors in dogs and assessment of toxicity: A multicenter observational study of 300 dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 35, n. 6, p. 2853-2864, nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.16264> acesso em 18 ago. 2024

MILLER, R. L. Et al. A Retrospective Review of Treatment and Response of High-Risk Mast Cell Tumours in Dogs. **Veterinary and comparative oncology**, v. 14, n. 4, p. 361–370, dez. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vco.12116> Acesso em 23 ago. 2024

MULLINS, M. N. Et al. Evaluation of Prognostic Factors Associated with Outcome in Dogs with Multiple Cutaneous Mast Cell Tumors Treated with Surgery with and without Adjuvant Treatment: 54 Cases (1998-2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 1, p. 91–95, jan. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.228.1.91> Acesso em 18 ago. 2024

MURPHY S. Et al. Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous MCTs. **The Veterinary Record**, v. 158, n. 9, p. 287-291, mar. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/vr.158.9.287> Acesso em 18 ago. 2024

NATIVIDADE, F. S. Et al. Análise de sobrevida e fatores prognósticos de cães com mastocitoma cutâneo. **Pesq. Vet. Bras**, v. 34, n. 9, p. 874-884, set. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2014000900012> Acesso em 18 ago. 2024

NELSON, R.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**; Elsevier: Centro Rio de Janeiro, Brasil, 2015.

NORTHROP, N. C. Et al. 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**, v. 17, n. 6, p. 561–564, nov. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/104063870501700606> Acesso em 18 ago. 2024

OLIVEIRA, M.T. Et al. Canine and feline cutaneous mast cell tumour: A comprehensive review of treatments and outcomes. **Top. Companion Anim. Med.** v. 41, 100472, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2020.100472> Acesso em 18 ago. 2024

OLSEN, J. A. Et al. Combination vinblastine, prednisolone and toceranib phosphate for treatment of grade II and III mast cell tumours in dogs. **Veterinary medicine and science**, v. 4, n. 3, p. 237-251, ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/vms3.106> Acesso em 23 ago. 2024

OSSOWSKA, M. Et al. Pre-operative neoadjuvant vinblastine-prednisolone in canine mast cell tumours: A single-centre retrospective cohort study. **Veterinary and comparative oncology**, v. 21, n. 3, p. 447-459, set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vco.12904> Acesso em 23 ago. 2024

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine Cutaneous Mast Cell Tumor: Morphologic Grading and Survival Time in 83 Dogs. **Veterinary Pathology**, v. 21, n. 5, p. 469–474, set. 1984. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/030098588402100503> Acesso em 18 ago. 2024

RASSNICK K.M. Et al. Treatment of canine mast cell tumours with CCNU (lomustine). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, n. 6, p.601-605, nov. 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb02217.x> Acesso em 18 ago. 2024

RASSNICK, K. M. Et al. A Phase II Study to Evaluate the Toxicity and Efficacy of Alternating CCNU and High-Dose Vinblastine and Prednisone (CVP) for Treatment of Dogs with High-Grade, Metastatic or Nonresectable Mast Cell Tumours. **Veterinary and comparative oncology**, v. 8, n. 2, p. 138–152, jun. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2010.00217.x> Acesso em 18 ago. 2024

REGUERA, M. J. Et al. Canine Mast Cell Tumors Express Stem Cell Factor Receptor. **The American Journal of Dermatopathology**. v.22, n.1, p 49-54, fev. 2000 Disponível em: https://journals.lww.com/amjdermatopathology/abstract/2000/02000/canine_mast_cell_tumors_express_stem_cell_factor.10.aspx Acesso em: 18 ago. 2024

RIBEIRO P.R. Et al. Pathological aspects of cutaneous mast cell tumors with metastases in 49 dogs. **Veterinary Pathol.** v. 59, n. 6, p. 922-930, jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/03009858221114468> Acesso em 18 ago. 2024

ROMANSIK E.M. Et al. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. **Vet Pathol.** v. 44, n. 3, p. 335-341, mai. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1354/vp.44-3-335> Acesso em 18 ago. 2024

SFILIGOI, G et al. Outcome of dogs with mast cell tumors in the inguinal or perineal region versus other cutaneous locations: 124 cases (1990-2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 8, p. 1368-1374, abr. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.1368> Acesso em 18 ago. 2024

SPUGNINI, E.P.; VINCENZI, B.; BALDI, F.; CITRO, G.; BALDI, A. Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely resected canine mast cell tumors. **Anticancer Res.** v. 26, n. 6B, p. 4585-4589, nov. 2006. Disponível em: <https://ar.iijournals.org/content/26/6B/4585.long> Acesso em 18 ago. 2024

SPUGNINI, E. Et al. Evaluation of Cisplatin as an Electrochemotherapy Agent for the Treatment of Incompletely Excised Mast Cell Tumors in Dogs. **J. Vet. Intern. Med.** v. 25, n. 2, p. 407-411, mar. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0678.x> Acesso em 18 ago. 2024

STANCLIFT, R.M.; GILSON, S.D. Evaluation of neoadjuvant prednisone administration and surgical excision in treatment of cutaneous mast cell tumors in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** v. 232, n. 1, p. 53-62, jan. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.232.1.53> Acesso em 18 ago. 2024

TAKAHASHI T. Et al. Visceral mast cell tumors in dogs: 10 cases (1982–1997). **JAVMA**, v. 216, n. 2, p. 222-226, jan. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.2000.216.222> Acesso em 18 ago. 2024

THAMM, D. H.; WEISHAAR, K. M.; CHARLES, J. B.; EHRHART, E. J. 3rd. Phosphorylated KIT as a Predictor of Outcome in Canine Mast Cell Tumours Treated with Toceranib Phosphate or Vinblastine. **Veterinary and comparative oncology**, v. 18, n. 2, p. 169–175, jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vco.12525> Acesso em 18 ago. 2024

THAMM D.H & VAIL D. M. Mast Cell Tumors, em: S. J. Withrow and E. G. Maceven, **Small Animal Clinical Oncology**, 3ed. Philadelphia, Saunders Company, 2001, p. 261-282, ISBN 978-0721677552.

THAMM, D.H. Miscellaneous tumors: Hemangiosarcoma. **Withrow & MacEwen's Small animal clinical oncology**. WITHROW, STEPHEN J.; VAIL, DAVID M.; PAGE, RODNEY L St. Louis: Elsevier, 2013, p. 679-688. ISBN 9781437723625679–688.

VICKERY KR, WILSON H, VAIL DM AND THAMM DH. Dose-escalating vinblastine for the treatment of canine mast cell tumour. **Veterinary and Comparative Oncology**. v. 6, n. 2, p. 111–119, jun. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00147.x> Acesso em 18 ago. 2024

WEBSTER, J.D. Et al Cellular Proliferation in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors: Associations with c-KIT and Its Role in Prognostication. **Vet. Pathol.** v. 44, n. 3, p. 298-308, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1354/vp.44-3-298> Acesso em 18 ago. 2024

WEISHAAR, K. M. Et al. C-Kit Mutation and Localization Status as Response Predictors in Mast Cell Tumors in Dogs Treated with Prednisone and Toceranib or Vinblastine. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 32, n. 1, p. 394–405, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.14889> Acesso em 18 ago. 2024

WELLE, M. M.; BLEY, C. R.; HOWARD, J.; RÜFENACHT, S. Canine Mast Cell Tumours: A Review of the Pathogenesis, Clinical Features, Pathology and Treatment. **Veterinary dermatology**, v. 19, n. 6, p. 321–339, dez. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00694.x> Acesso em 18 ago. 2024

WILLMANN, M. Et al. Comparative Oncology: The Paradigmatic Example of Canine and Human Mast Cell Neoplasms. **Veterinary and comparative oncology**, v. 17, n. 1, p. 1–10, mar. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vco.12440> Acesso em 18 ago. 2024

ZEMKE D, YAMINI B, YUZBASIYAN-GURKAN V. Characterization of an undifferentiated malignancy as a mast cell tumor using mutation analysis in the proto-oncogene c-KIT. **J Vet Diagn Invest**. P. 341-345, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/104063870101300411> Acesso em 18 ago. 2024