

**UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

Mayara Ribas Galetti

**Avaliação das terapias cirúrgica e quimioterápica
no tratamento do Mastocitoma Canino**

**São Paulo
2012**

Mayara Ribas Galetti

**Avaliação das terapias cirúrgica e quimioterápica
no tratamento do Mastocitoma Canino**

“Monografia apresentada para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária a Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro, sob orientação da Prof^ª. Ms. Claudia Prado de Brito”

**São Paulo
2012**

**Avaliação das terapias cirúrgica e quimioterápica
no tratamento do Mastocitoma Canino**

Mayara Ribas Galetti

Monografia apresentada para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária a Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro.

Data da aprovação _____

BANCA EXAMINADORA

Claudia Prado de Brito
Mestre em Reprodução Animal
Universidade de Santo Amaro

Guilherme Durante Cruz
Mestre em Patologia Animal
Universidade de Santo Amaro

CONCEITO FINAL _____

À minha mãe, meu porto seguro, e às minhas irmãs, minhas companheiras. Minha mãe Marcia, que sempre esteve ao meu lado, me apoiando em todas as minhas decisões, me dando forças sempre que preciso e lutando sempre para que eu chegasse onde estou.

Às minhas amigas Marcela e Stephanie, que me acompanham desde o início e que sempre estiveram ao meu lado, em todos os momentos nestes cinco anos. Amigas, irmãs que eu levarei para sempre.

RESUMO

O mastocitoma é o tumor cutâneo mais comum no cão, e é caracterizado pela proliferação desordenada de mastócitos anormais. É frequentemente encontrada na forma cutânea, porém pode ter origem visceral também. Sua etiologia é multifatorial, e pode estar associada a infecções virais, lesões crônicas, herança genética e mutações na membrana celular. Possui comportamento biológico extremamente variável, sendo difícil prever sua evolução. O diagnóstico pode ser feito através de citologia por agulha fina, imunohistoquímica ou histopatológica, porém só o último método é eficiente para graduá-lo em I, II ou III. O tratamento de escolha é a excisão cirúrgica com margens amplas e em alguns casos associação com outras terapias como radioterapia, quimioterapia, crioterapia e inibidores de tirosina-quinase também é indicada. O prognóstico é baseado em diversas avaliações do paciente, como graduação histopatológica, estadiamento clínico, localização, sinais clínicos, idade, raça, tamanho do tumor e mutação na justamembrana celular. Este trabalho teve por objetivo a realização de uma revisão bibliográfica sobre mastocitoma canino, além de comparação da terapia quimioterápica associada ou não à cirurgia no tratamento de animais atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de Santo Amaro, no período de 2007 a 2011.

Palavras chaves: mastocitoma, canino e neoplasias cutâneas.

ABSTRACT

The cutaneous mast cell tumor is the most common skin tumor in dogs, and is characterized by disordered proliferation of abnormal mast cells disordered. It is often found on the skin form, but also may have visceral origin. Its etiology is multifactorial, and may be associated with viral infections, chronic injuries, genetic inheritance and mutations in the cell membrane. Biological behavior is extremely variable and difficult to predict its evolution. The diagnosis can be made by fine needle cytology, immunohistochemistry or pathological, but only the latter method is efficient for grading it into I, II or III. The treatment of choice is surgical excision with wide margins and in some cases combination with other therapies such as radiation therapy, chemotherapy, cryotherapy and tyrosine kinase inhibitors is also shown. The prognosis is based on various patient assessments, as histopathological grade, clinical stage, location, clinical signs, age, race, tumor size and mutation in the juxtamembrane cell. This study aimed to carry out a literature review of canine mast cell tumor, and compared chemotherapy with or without surgery in the treatment of animals treated at the Veterinary Hospital of the University of Santo Amaro, in the period from 2007 to 2011.

Keywords: mast cell tumors, mastocytoma, canine and cutaneous neoplasm.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Formação em região de prepúcio Hospital Veterinário UNISA.....	17
Figura 2 –	Duas formações de diferentes tamanhos em região perineal de cadela da raça Boxer Hospital Veterinário UNISA.....	18
Figura 3 –	Formação em região de bolsa escrotal com aumento de volume de membro pélvico direito Hospital Veterinário UNISA.....	19
Figura 4 –	Metástase de mastocitoma em região inguinal, pós ablação de bolsa escrotal Hospital Veterinário UNISA.....	19
Figura 5 –	Radiografia latero-lateral de torác de cão com metástase pulmonar de mastocitoma Fernando Cintra Lopes Carrapeto.....	28
Figura 6 –	Formação em face, com comprometimento de linfonodo sub-mandibular Hospital Veterinário UNISA.....	29
Figura 7 –	Pós operatório de excisão cirúrgica de Mastocitoma em região lateral de membro posterior direito em cão da raça boxer Hospital Veterinário Santa Catarina.....	31
Figura 8 –	Formação em região torácica, grau III, aderida a planos profundos, em um cão da raça Golden Retriever Hospital Veterinário UNISA.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características histológicas do mastocitoma de acordo com sua graduação, segundo Patnaik em 1984 (DALECK <i>et al.</i> , 2009).....	25
Tabela 2 –	Sistema de estadiamento clínico para o mastocitoma canino, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).....	27
Tabela 3 –	Estadiamento Clínico para mastocitomas caninos adaptado da OMS.....	38
Tabela 4 –	Sobrevida média relacionada ao Estadiamento Clínico, dos animais atendidos no Hospital Veterinário UNISA.....	40
Tabela 5 –	Sobrevida média comparando o tratamento com quimioterapia e cirurgia e quimioterapia somente, dos animais atendidos no Hospital Veterinário UNISA.....	40
Tabela 6 –	Sobrevida média relacionada ao protocolo quimioterápico utilizado associado à excisão cirúrgica, dos animais atendidos no Hospital Veterinário UNISA.....	41
Tabela 7 –	Sobrevida média relacionada à Graduação Histológica e tratamento com quimioterapia e cirurgia, dos animais atendidos no Hospital Veterinário UNISA.....	41
Tabela 8 –	Sobrevida média relacionada à avaliação das margens cirúrgicas, dos animais atendidos no Hospital Veterinário UNISA.....	42

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Porcentagem de animais acometidos de acordo com a graduação histológica, atendidos no Hospital Veterinário UNISA.....	39
---	----

SUMÁRIO

RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
LISTA DE GRÁFICOS.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 OS MASTÓCITOS.....	14
2.2 ETIOLOGIA E PATOGENIA.....	16
2.3 EPIDEMIOLOGIA.....	17
2.4 SINAIS CLÍNICOS.....	19
2.5 DIAGNÓSTICO.....	22
2.5.1 CITOLOGIA.....	22
2.5.2 HISTOPATOLÓGICO.....	23
2.5.3 IMUNOHISTOQUÍMICA.....	25
2.6 ESTADIAMENTO CLÍNICO.....	27
2.7 FATORES PROGNÓSTICOS.....	29
2.8 TRATAMENTO.....	31
2.8.1 EXCISÃO CIRÚRGICA.....	31
2.8.2 RADIOTERAPIA.....	33
2.8.3 QUIMIOTERAPIA.....	34
2.8.4 CRIOCIRURGIA.....	35
2.8.5 TERAPIA SUPORTE.....	36
2.8.6 OUTROS TRATAMENTOS.....	36

3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	37
4. RESULTADOS.....	39
5. DISCUSSÃO.....	43
6. CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

O mastocitoma é o tumor cutâneo mais comum nos cães, (DOBSON, 2002); representando de 7 a 21% de todos os tumores cutâneos e de 11% a 27% de todos os tumores malignos nesta espécie (THAMM, 2006; MACY 1985; ROGERS, 1996; FINNIE, 1979; BRODEY, 1970). Acomete principalmente cães idosos, com média de idade variando de 7,5 a 9 anos, e aparentemente não tem predileção sexual (MACY, 1985; PATNAIK, 1984; BRODEY, 1970; THAMM, 2007). Na maioria dos casos, cães sem raça definida são mais acometidos, porém raças como Boxer, Boston Terrier, Labrador Retriever, Beagle e Schnauzer são relatadas com alto risco de desenvolver a doença (THAMM, 2007; PATNAIK, 1984).

O comportamento biológico dos mastocitomas é bastante variável, sendo difícil prevê-lo (PATNAIK, 1984; RUNGSIPIPAT, 2008). Eles podem variar de massas solitárias aparentemente benignas a doenças sistêmicas com potencial metastático e fatal elevados (BOSTOCK, 1973; MISDORP, 2004; PATNAIK, 1984; THAMM, 2001; ZEMKE, 2002). Os locais de metástase mais comuns incluem os linfonodos regionais, fígado, baço e a medula óssea (RUNGSIPIPAT 2008; PATNAIK, 1984).

O estadiamento clínico dos mastocitomas proposto pela Organização Mundial da Saúde é fundamental para determinar a extensão da doença no organismo. Ela estadia os tumores em 0, 1, 2, 3 e 4, e auxilia na escolha do melhor tratamento e na avaliação do prognóstico do animal (OWEN, 1980). O estadiamento deve incluir a realização de radiografias torácicas e ultrassonografia abdominal (FIFE, 2011).

Alguns fatores prognósticos foram definidos para o mastocitoma como a idade (MICHELS, 2002), a raça (THAMM, 2002), o estadiamento clínico (JAFFE, 2000), o tamanho do tumor (BOSTOCK, 1973), a presença de sinais clínicos sistêmicos, metástases e principalmente a graduação histológica proposta por Patnaik (1984).

O diagnóstico do mastocitoma se dá por exame citológico ou histopatológico (NEWMAN, 2007). A citologia por agulha fina pode determinar o tumor envolvido, porém somente o histopatológico pode fechar o diagnóstico e graduá-los morfológicamente de acordo com a escala de Patnaik (1984) em grau I, II e III, sendo o grau I considerado de melhor prognóstico e o grau III o de pior. Kiupel

(2011) propôs uma nova forma de graduação histopatológica dos mastocitomas, a fim de torná-la mais confiável, graduando em baixo e alto grau.

A escolha do tratamento adequado é baseada nos sinais clínicos do paciente e na avaliação dos fatores prognósticos apresentados por ele (WELLE, 2008). O tratamento de escolha para os tumores de graduação I e II consiste em ressecção cirúrgica completa somente (MULLINS, 2006). Se após a excisão do tumor, as margens forem consideradas comprometidas, recomenda-se nova intervenção cirúrgica e o uso de tratamentos adjuvantes como a radioterapia e a quimioterapia (LA DUE, 1998; FIFE, 2011). A radioterapia também é recomendada quando a massa for retirada de locais onde não é possível estabelecer uma margem de segurança ampla, como em extremidades dos membros (FRINBERGER, 1997; LA DUE, 1998).

Após a excisão cirúrgica de tumores grau III, com metástase definida, e margens comprometidas, além da radioterapia, indica-se a quimioterapia adjuvante (LA DUE, 1998). A combinação de vimblastina e prednisona se tornou a quimioterapia de escolha para o tratamento de mastocitomas caninos com grau e estadiamento elevados, e tem demonstrado menor ocorrência de metástases e recidivas (DAVIES, 2004; TRUMEL, 2005; THAMM, 2006).

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a sobrevida dos cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de Santo Amaro acometidos por mastocitoma e submetidos à cirurgia e quimioterapia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 OS MASTÓCITOS

Os mastócitos são células cuja principal função é armazenar potentes mediadores químicos do processo inflamatório no interior de seus grânulos citoplasmáticos (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 1990). Essas células ocorrem de forma variável no tecido conjuntivo, mas com frequência estão presentes ao longo do caminho de pequenos vasos e também podem variar em tamanho e forma nas diferentes espécies (WILLIAM, 1992).

São células redondas e podem ter de uma a três vezes o tamanho de um neutrófilo (LONDON, 2003). Possuem forma ovóide, com um pequeno núcleo claro e ovóide, centralmente localizado. A característica mais evidente é a presença de grânulos basófilos no citoplasma (WILLIAM, 1992).

Os mastócitos derivam da medula óssea, eles a deixam em uma fase imatura e migram para diversos tecidos (LONDON, 2003), especialmente aqueles que são portas de entradas. Altas concentrações de mastócitos podem ser encontradas em pulmões, mucosa intestinal, epitélio da derme e aos redores de vasos. Sua distribuição varia de acordo com as espécies e seu número tende a aumentar conforme a idade (MACY, 1985). O ambiente tecidual em que o mastócito se torna maduro determina subseqüentemente sua capacidade funcional (LONDON, 2003).

Os grânulos dos mastócitos contém duas substâncias importantes, a heparina e a histamina. A heparina é um anticoagulante importante, que garante que não ocorra uma possível coagulação do fibrinogênio local. Também age como um agente de clarificação do sangue, atuando como um co-fator para a enzima lipoproteína-lipase. Já a histamina é responsável por muitas das respostas teciduais. Seus efeitos primários estão diretamente relacionados ao músculo liso e às glândulas. A maioria dos vasos sanguíneos se dilata e aumenta a sua permeabilidade em resposta à estimulação pela histamina. A elevação da permeabilidade é responsável pelo vergão e pelo rubor característicos desta reação. O músculo liso vascular de alguns órgãos e o liso não-vascular constituinte dos pulmões, estômago, intestinos, útero e bexiga se contraem em resposta a essa estimulação pela histamina. A

secreção pulmonar excessiva, a salivação e o lacrimejamento são respostas exócrinas típicas à liberação histamínica (WILLIAM, 1992).

2.2 ETIOLOGIA E PATOGENIA

A etiologia dos mastocitomas não é bem elucidada, porém acredita-se que sua causa seja multifatorial (LONDON, 1996). Sua ocorrência também tem sido relacionada a inflamações crônicas ou aplicações de substâncias irritantes na pele. Causas virais também são citadas (DALECK, 2009).

Os mastocitomas também podem evoluir, passando de pequenas formações a massas grandes e ulceradas. Devido a sua ocorrência em algumas raças como os Boxers, por exemplo, sugere-se que exista base genética relacionada (LONDON, 1996).

Células de mastocitomas canino expressam receptores de proteínas de células tronco chamados de *c-kit* que normalmente são expressos em células hematopoiéticas e mastócitos normais, e desempenham um papel regulador no crescimento e diferenciação celular (LONDON, 1996). Os receptores de tirosina quinase têm participação fundamental nos processos neoplásicos, e a mutação dos proto-oncogenes que codificam esses receptores ou a sua superexpressão, pode levar a um descontrole no envio de sinais para proliferação celular que é fundamental para o desenvolvimento neoplásico (LONDON, 2009). Dentre os mastocitomas caninos, 10 a 30% possuem mutação no *c-kit* (HAHN, 2008).

Estudos indicam que nem todos os mastocitomas expressam esse *c-kit* e que outros fatores podem estar envolvidos no surgimento e crescimento dessa neoplasia (LONDON, 1996).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

O mastocitoma é o tumor cutâneo de maior incidência nos cães, representando de 7% a 21% de todas as neoplasias cutâneas, (DOBSON, 2002) e de 11% a 27% de todos os tumores malignos nesta espécie (THAMM, 2006; MACY, 1985; ROGERS, 1996; FINNIE, 1979; BRODEY, 1970).

A maior parte dos mastocitomas ocorre na derme e no tecido subcutâneo, porém já foram relatados em outros locais, como a conjuntiva, glândula salivar, nasofaringe, laringe, cavidade oral, trato gastrointestinal, uretra e medula (THAMM, 2007). Normalmente são encontradas massas únicas, porém 5% a 25% dos animais podem apresentar mais de um nódulo cutâneo (GROSS, 2005; THAMM, 2007; TAMS, 1981; MACY, 1985; MURPHY, 2006; MULLINS, 2006). Os locais mais comuns de ocorrência dos mastocitomas são no tronco (50%-60%), seguido pelas extremidades (25%-40%), cabeça e pescoço (10%) (RABANAL; BRODEY, 1970; ROTHWELL, 1987).



Figura 1 – Formação em região de prepúcio (Fonte: HOVET-UNISA).



Figura 2 – Duas formações de diferentes tamanhos em região perineal de cadela da raça Boxer (Fonte: HOVET-UNISA).

Relatos sugerem que mastocitomas que se desenvolvem na cavidade oral, leito ungueal ou nas regiões inguinal, prepucial e perineal apresentam comportamento maligno, independente da sua classificação histológica, sendo mais aptos a apresentar recidivas ou metástases em comparação àqueles localizados em outras regiões (DALECK, 2009).

Os mastocitomas de Grau I representam 36% de todos os mastocitomas, os de Grau II representam 43% e os de Grau III representam 20% (PATNAIK, 1984).

O verdadeiro potencial metastático do mastocitoma canino não é conhecido, porém a graduação histológica parece ser muito preditiva desse potencial (THAMM, 2007). O índice de metástase em cães com mastocitoma Grau I é baixo, ocorrendo em menos de 10% dos pacientes e o índice no Grau II varia de baixo a moderado (MULLINS, 2006; MURPHY, 2006). Já nos tumores de Grau III, o índice de metástase varia de 55% a 96% (BOSTOCK, 1973).

O mastocitoma normalmente acomete animais idosos, com uma média de 9 anos de idade (MACY, 1985; PATNAIK, 1984; BRODEY, 1970; THAMM, 2007), porém já chegou a ser relatado em animais com 3 meses a 19 anos de idade (THAMM, 2001).

Parece não existir predileção sexual no desenvolvimento do mastocitoma (MACY, 1985; PATNAIK, 1984; BRODEY, 1970; THAMM, 2007).

2.4 SINAIS CLÍNICOS

Os mastocitomas comumente se apresentam nas formas cutânea e extracutânea, porém também já foram relatados em outros locais como a conjuntiva, glândula salivar, nasofaringe, laringe, cavidade oral, trato gastrointestinal, uretra e medula. A forma cutânea normalmente se apresenta como um nódulo único, embora 5% a 25% dos cães possam apresentar nódulos múltiplos (THAMM, 2007).



Figura 3 – Formação em região de bolsa escrotal com aumento de volume de membro pélvico direito (Fonte: HOVET-UNISA).



Figura 4 – Metástase de mastocitoma em região inguinal, pós ablação escrotal (Fonte: HOVET-UNISA).

Sua aparência clínica pode ser muito variável e mimetizar outras neoplasias cutâneas ou formações não neoplásicas, portanto o mastocitoma deve sempre ser um diagnóstico diferencial de quaisquer formações cutâneas (SCOTT, 2000). Sua aparência muitas vezes pode ser correlacionada ao seu grau (BOSTOCK, 1973). Os graus I e II tendem a se apresentar como massas solitárias, com crescimento lento, eritematosas, com diâmetro de 1 a 4 centímetros, alopecicas e normalmente não ulceradas. Já o grau III normalmente tem crescimento rápido, é ulcerado e causa prurido (BOSTOCK, 1986; THAMM, 2007).

Possuem basicamente duas apresentações, os dérmicos e os do tecido subcutâneo (DALECK, 2009). Os dérmicos podem se apresentar como massas de 1 a 4 cm de diâmetro, solitárias, bem circunscritas, firmes, eritematosas e de crescimento lento, porém também podem se apresentar como massas múltiplas, ulceradas, de crescimento rápido e causando irritação local (SCOTT, 2000). Os que se originam no tecido subcutâneo são com frequência pouco circunscritos, elevados e moles, sem alterações eritematosas e ulcerativas, assemelhando-se a lipomas. Por essa razão, não é possível identificar uma lesão cutânea como mastocitoma baseando-se apenas na sua aparência (Daleck 2009). Os tecidos adjacentes ao tumor podem se encontrar inflamados e edemaciados, e podem apresentar inchaço e prurido (THAMM, 2007).

Os mastocitomas extracutâneos são relativamente incomuns. Quando localizados em vísceras como o baço, fígado e rins, é denominado como mastocitose disseminada, resultando da expansão sistêmica do mastocitoma cutâneo primário e agressivo, embora possa cursar de forma independente. Nesse caso, as principais alterações observadas são linfadenopatia, esplenomegalia e hepatomegalia. Pode ocorrer também efusão peritoneal e pleural (DALECK, 2009).

Os sinais clínicos normalmente ocorrem em decorrência da liberação grânulos de histamina, heparina, enzimas proteolíticas e fatores quimiotáticos. A manipulação de um nódulo com suspeita de mastocitoma deve ser delicada, pois pode acarretar em degranulação dos mastócitos e consequente liberação desses grânulos, podendo resultar em edema, eritema, vasodilatação local e formação de pápulas, conhecidos como Sinal de Darier (THAMM, 2007; SCOTT, 2000). Ocasionalmente, os proprietários podem relatar alterações no tamanho do tumor em curtos períodos (DALECK, 2009).

São comuns sinais clínicos sistêmicos como anorexia, êmese, hematoquesia, melena e dor abdominal, decorrentes de úlceras gastrointestinais causadas pelo excesso de produção de ácido clorídrico, estímulo dos receptores H2 das células parietais e aumento da motilidade gástrica, induzidos pela liberação de histamina dos mastócitos em degranulação (DOBSON, 2007; THAMM, 2007). As úlceras são usualmente múltiplas, podendo variar de puntiformes a perfurações amplas (DALECK, 2009). Os sinais sistêmicos normalmente são restritos a tumores de grau III ou muito extensos, porém foi relatado que 35% a 83% dos cães com mastocitoma apresentavam na necropsia, úlceras em alguma porção do trato gastrointestinal (DOBSON, 2007).

Comumente é observada tendência à hemorragia local quando há alguma forma de manipulação do tumor, seja durante sua excisão cirúrgica, durante uma biópsia incisional ou na coleta de material citológico. Este evento pode estar associado à liberação de grânulos de heparina dos mastócitos neoplásicos (DALECK, 2009).

Apesar de raros, podem ocorrer casos de choque hipotensivo, decorrente de liberação de grandes quantidades de histamina das células neoplásicas, normalmente em animais com tumores grandes. É uma complicação incomum de manipulação tumoral durante a cirurgia, especialmente se for realizada criocirurgia (THAMM, 2007; DOBSON, 2007).

A cicatrização retardada, após a excisão cirúrgica, não é incomum e tem sido atribuída aos efeitos locais de enzimas proteolíticas e aminas vasoativas liberadas pelos mastócitos. Sugere-se que a histamina se ligue aos receptores H1 e H2 dos macrófagos, provocando a liberação do fator supressor fibroblástico, o qual diminui a fibroplasia e, como resultado, a cicatrização retardada de feridas e a deiscência de sutura (DALECK, 2009).

2.5 DIAGNÓSTICO

Antes de qualquer procedimento cirúrgico, todos os pacientes com suspeita de neoplasia devem passar por um exame físico completo que determinará a extensão da massa, avaliará evidências de metástase ou identificará outras lesões concomitantes. Um hemograma completo, bioquímica sérica, urinálise, ultrassonografia abdominal e radiografia torácica devem ser realizados, a fim de avaliar o estado geral do paciente (AIKEN, 2003).

2.5.1 Citologia

A citologia é primeiro passo no diagnóstico de tumores primários (AIKEN, 2003). É uma técnica diagnóstica não invasiva, não sendo necessária anestesia ou analgesia do paciente (GUISLENI, 2006), e pode oferecer de maneira simples, rápida e barata um diferencial de processos inflamatórios, massas benignas ou malignas (AIKEN, 2003).

Em relação a neoplasias, o diagnóstico citológico é limitado a identificar algumas categorias celulares como as células redondas, epiteliais e fusiformes, porém alguns tipos de tumores podem ser diagnosticados apenas pela avaliação citológica (AIKEN, 2003). Um estudo demonstrou que 92% a 96% dos diagnósticos de mastocitomas feitos por citologia foram confirmados com o histopatológico (BAKER-GABB, 2003). Por se tratar de uma técnica simples, ela deve sempre ser realizada antes do procedimento cirúrgico, porque um diagnóstico pré operatório de mastocitoma influencia diretamente no tipo e na extensão da cirurgia (GOVIER, 2003).

A técnica mais utilizada para o diagnóstico desse tumor é a citologia aspirativa por agulha fina ou a citologia por capilaridade, onde não é utilizado o citoaspirador. Após tricotomia e limpeza do local com Álcool 70%, utiliza-se uma agulha hipodérmica de 0,6 a 0,7 mm de diâmetro externo por 2,5 cm de comprimento (DALECK, 2009). A massa deve ser isolada com as mãos e a agulha inserida nela. Movimentos de ir e vir devem ser realizados na massa, em diferentes

direções e repetidas vezes (AIKEN, 2003). O conteúdo da agulha deve ser expelido sobre uma lâmina de vidro com o auxílio de uma seringa, e em seguida o material deverá ser rapidamente distendido, colocando-se uma outra lâmina com extremidade lisa de forma perpendicular sobre a amostra depositada na primeira lâmina e com um único e rápido movimento da lâmina lisa esta é deslocada sobre a outra em sentido oposto (DALECK, 2009).

Na citologia dos mastocitomas, normalmente é encontrada uma discreta população de células redondas contendo em seu citoplasma grânulos vermelhos arroxeados de variada quantidade e tamanho (GOVIER, 2003). As células tem núcleo oval que nem sempre é observado devido coloração intensa dos grânulos. Outras células amplamente encontradas são os eosinófilos e os fibroblastos (SCOTT, 2000). Se o resultado for inconclusivo, ou o comportamento clínico da massa não condizer com o resultado, então uma biópsia deverá ser realizada.

Apesar da citologia ser uma boa técnica diagnóstica, ela não é adequada para a graduação do mastocitoma, portanto o histopatológico é fortemente recomendado (VAIL, 2000).

2.5.2 Histopatológico

O diagnóstico definitivo de uma massa muitas vezes requer avaliação histopatológica. No histopatológico é possível graduar o mastocitoma, determinando seu prognóstico, guiando a escolha do tratamento (AIKEN, 2003). Se a amostra for de uma biópsia excisional, também é possível fazer análise das margens (FIFE, 2011).

Os mastocitomas são classificados histologicamente, considerando-se o grau de diferenciação celular e a natureza do estroma produzido pelas células neoplásicas, que pode exibir característica colagenosa, ou ainda a apresentação de células inflamatórias, principalmente os eosinófilos. Dessa forma, esses aspectos consistem em características fundamentais para a graduação do mastocitoma em grau I, II e III (DALECK, 2009).

Os tumores de graduação I ou bem diferenciados, apresentam mastócitos neoplásicos geralmente uniformes, de ovóides a arredondados e se arranjam em

forma de cordões ou em grupos. Os nucléolos dessas células se localizam excêntrica ao citoplasma, são volumosos e exibem cromatina homogênea densa. O citoplasma é abundante, bem delimitado e repleto de grânulos de histamina e heparina. Figuras de mitose são raras. No estroma é possível observar tecido colagenoso, com predomínio de células inflamatórias, principalmente os eosinófilos (PATNAIK, 1984).

O de grau II ou grau intermediário de diferenciação é bem semelhante ao grau I, porém são observadas células com um leve grau de atipia, com variações na forma e no tamanho das células. As células se arranjam mais em grupos do que em cordões e os núcleos são maiores e altamente vesiculosos, e algumas figuras de mitose já começam a aparecer com certa frequência. O estroma colagenoso é abundante e exibe algum grau de hialinização (PATNAIK, 1984).

No de grau III ou indiferenciado, as células neoplásicas apresentam alto grau de anaplasia, se arranjam na forma de “lençóis” e células multinucleadas neoplásicas podem estar presentes. Os nucléolos dessas células são altamente vesiculosos e de tamanhos variados, podendo apresentar até três nucléolos ou mais. O citoplasma não apresenta boa delimitação e os grânulos são escassos e até ausentes. As figuras de mitose são atípicas e frequentes. O estroma das células apresenta, por vezes, hemorragia, necrose e escassa quantidade de tecido de colagenoso e eosinófilos (PATNAIK, 1984).

Recentemente sugeriu-se uma nova graduação dos mastocitomas, classificando-os em baixo e alto grau de malignidade, a fim de tornar a graduação mais confiável e menos propensa a variações, segundo as características sugeridas por Kiupel (2011).

Mastocitomas com alto grau de malignidade são caracterizados por pelo menos uma das seguintes características: (1) pelo menos sete figuras de mitose contadas em dez campos de grande aumento (cga/400x); iniciando a contagem a partir do campo de maior número de figuras de mitose; (2) pelo menos três células multinucleadas (três ou mais núcleos) em dez cga/400x; (3) pelo menos três núcleos bizarros (núcleos acentuadamente pleomórficos em dez cga/400x e (4) cariomegalia (diâmetro celular de pelo menos 10% das células neoplásicas) (KIUPEL, 2011).

Gradação Histológica	I	II	III
Extensão do tumor	Derme	Derme e subcutâneo	Invasão de subcutâneo e tecidos profundos
Celularidade	Mastocitos separados por fibras colagenas	Moderada a intensa	Intensa
Morfologia celular	Redondas, monomórficas, citoplasma bem delimitado, grânulos médios	Redondas a ovoides, moderado pleomorfismo com células fusiformes e gigantes dispersas, citoplasma bem delimitado, pequenos grânulos	Pleomorfismo, células de tamanho médio, redondas, ovoides ou fusiformes, citoplasma não delimitado, pequenos grânulos ou nenhum
Morfologia nuclear	Redondas	Redondas a irregulares, nucléolo único, algumas com dois núcleos	Irregulares a vesiculadas, núcleo com um ou mais nucléolos, células multinucleadas dispersas

Tabela 1 – Características histológicas do mastocitoma de acordo com sua gradação, segundo Patnaik em 1984 (DALECK *et al.*, 2009).

2.5.3 Imunohistoquímica

A imunohistoquímica caracteriza-se pela aplicação de métodos e técnicas imunológicos para o estudo de células e tecidos, e pode ser utilizada para fins diagnósticos histogenéticos de tumores malignos indiferenciados. Embora tais

neoplasias tenham perdido características morfológicas de diferenciação, muitas vezes as células permanecem produzindo substâncias específicas do tecido de origem (ROCHA, 2004). A revelação de tais substâncias permite o estabelecimento de diagnóstico mais preciso e precoce, aumentando assim, a eficiência de tratamentos com terapia alvo, quimio e radioterápicos. Algumas dessas substâncias são proteínas, e é comum nos mastocitomas a expressão positiva de vimentina e alfa-1-tripsina. A maioria também cora positivamente para CD117 (kit) (THAMM, 2007).

2.6 ESTADIAMENTO CLÍNICO

Qualquer mastocitoma é capaz de desenvolver metástases, e assim, todos os cães acometidos devem ser submetidos ao estadiamento clínico a fim de se avaliar a localização primária e a disseminação da neoplasia. Tal procedimento está intimamente relacionado ao delineamento da terapia apropriada, ao prognóstico e à resposta ao tratamento (DALECK, 2009). O Estadiamento Clínico para Mastocitomas proposto pela Organização Mundial da Saúde, se encontra na tabela (2).

Estágio Clínico	Características tumorais
0	Tumor único, incompletamente excisado da derme, identificado histologicamente, sem envolvimento de linfonodos regionais <ul style="list-style-type: none"> • Subestádio a: sem sinais de doença sistêmica • Subestádio b: com sinais de doença sistêmica
1	Tumor único confinado à derme, sem envolvimento dos linfonodos regionais <ul style="list-style-type: none"> • Subestádio a: sem sinais de doença sistêmica • Subestádio b: com sinais de doença sistêmica
2	Tumor único confinado à derme, com envolvimento dos linfonodos regionais <ul style="list-style-type: none"> • Subestádio a: sem sinais de doença sistêmica • Subestádio b: com sinais de doença sistêmica
3	Múltiplos tumores na derme ou uma grande neoplasia infiltrativa com ou sem envolvimento de linfonodos regionais <ul style="list-style-type: none"> • Subestádio a: sem sinais de doença sistêmica • Subestádio b: com sinais de doença sistêmica
4	Qualquer tumor com metástase à distância, incluindo envolvimento sanguíneo ou da medula óssea

Tabela 2 - Sistema de estadiamento clínico para o mastocitoma canino, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).

Para definir o estágio clínico em que o animal se encontra, devem ser realizadas avaliação dos linfonodos regionais, radiografias torácicas e ultrassonografia abdominal, a fim de diagnosticar ou não a presença de metástases (FIFE, 2011).

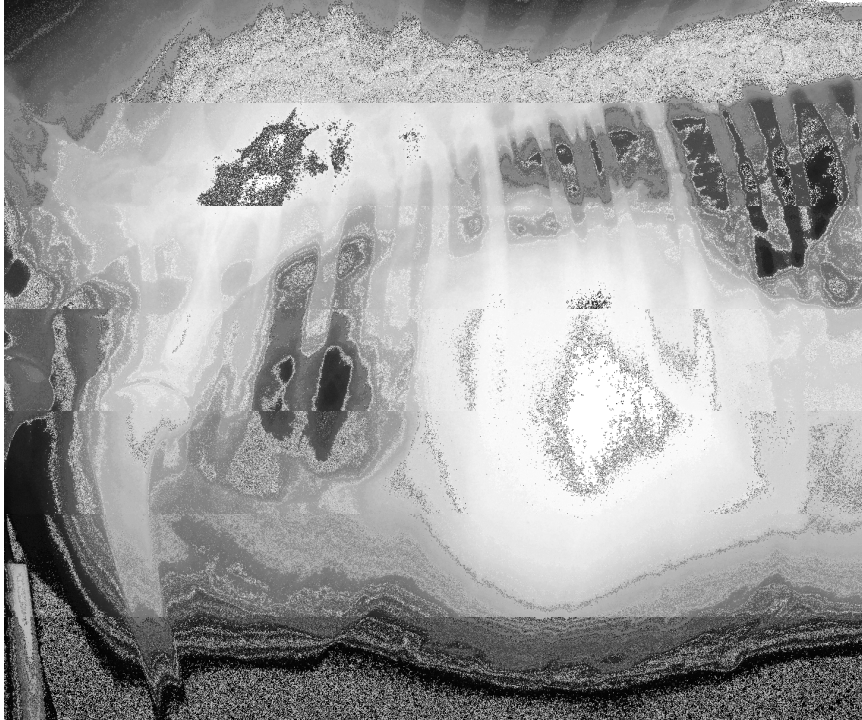


Figura 5 – Radiografia latero-lateral de torax de cão com metástase pulmonar de mastocitoma (Fonte: Fernando Cintra Lopes Carrapeto).

Embora o sistema de estadiamento clínico tenha sido desenvolvido para estimar o prognóstico, o aumento do estágio (0 a 4) não significa, necessariamente, pior prognóstico (DALECK, 2009). Em geral, os tumores de graduação 0 e 1 tem prognóstico melhor do que aqueles de graduações maiores (WELLE, 2008). Estudos têm revelado que quando o linfonodo regional apresenta-se acometido, o prognóstico é pobre para sobrevida e intervalo livre da doença. Cães acometidos por mastocitoma estágio 3, com massas múltiplas, não necessariamente apresentaram pior prognóstico comparados aos cães com mastocitoma estágio 1 e 2 (DALECK, 2009).

2.7 FATORES PROGNÓSTICOS

Os mastocitomas caninos podem apresentar vários comportamentos biológicos, desde o benigno até o extremamente agressivo, causando metástase e eventualmente, o óbito. Vários fatores prognósticos influenciam a estimativa do comportamento biológico (DALECK, 2009).



Figura 6 – Formação em face, com comprometimento de linfonodo submandibular (Fonte: HOVET-UNISA).

A graduação histológica é considerado o melhor fator prognóstico disponível para os cães com mastocitomas (THAMM, 2001).

A localização do tumor parece sugerir um melhor ou pior prognóstico (THAMM, 2001).

O estadiamento clínico permite avaliar a localização primária e a disseminação da neoplasia, possibilitando assim que se estabeleça um delineamento da terapia apropriada, prognóstico e a resposta ao tratamento (DALECK, 2009).

O crescimento do tumor também pode auxiliar no prognóstico. Estima-se que tumores de crescimento lento, presentes por longos períodos sem variações de tamanho tenham melhor prognóstico. Por outro lado, animais com massas de crescimento rápido tiveram uma sobrevida menor (DALECK, 2009).

A proliferação celular sem controle é uma característica dos tumores, e como tal, a avaliação da proliferação celular passou a ser utilizada com o objetivo de tentar prever o comportamento das neoplasias (WEBSTER, 2007). Na medicina veterinária, os métodos mais utilizados incluem a contagem de figuras de mitose (ROMANSIK, 2007), a análise da frequência de Regiões Organizadoras Nucleolares com afinidade pela prata (AgNOR) (BOSTOCK, 1989), a contagem de células positivas para o Antígeno Nuclear de Proliferação Celular (PCNA) e a contagem de células positivas para Ki-67 (ABADIE, 1999).

Pensava-se que os AgNORs representavam valores indiretos de proliferação celular, porém em um estudo com 50 cães com mastocitoma cutâneo, a frequência do AgNOR era um fator tão ou mais preditivo do comportamento biológico da neoplasia do que a graduação histológica (BOSTOCK, 1989).

A contagem de células positivas para o Antígeno Nuclear de Proliferação Celular também é uma forma indireta de mensurar a proliferação tumoral (THAMM, 2001), porém, um estudo recente demonstrou que essa contagem não apresentou valor prognóstico (WEBSTER, 2007).

Atualmente, a marcação imuno-histoquímica de Ki67, antígeno possivelmente relacionado ao RNA nucleolar, é a ferramenta mais utilizada para avaliação da atividade proliferativa de uma população celular por associar características desejáveis para este tipo de marcador (STREFEZZI, 2010).

Já para o Ki67 houve diferença significativa entre os graus histopatológicos e o mesmo foi considerado útil como indicador prognóstico independente da graduação histológica (STREFEZZI, 2010). Atualmente, recomenda-se a utilização de Ki67, em associação à avaliação da expressão de c-KIT e a contagem de AgNORs como métodos rotineiros para indicação do prognóstico em mastocitomas (WEBSTER, 2007).

2.8 TRATAMENTO

A escolha do tratamento é baseada na apresentação clínica do tumor e na presença ou ausência de fatores prognósticos (WELLE, 2008). O tratamento inclui excisão cirúrgica, radioterapia, quimioterapia e criocirurgia (THAMM, 2001).

2.8.1 Excisão cirúrgica

A excisão cirúrgica ampla é indicada para todos os mastocitomas (DALECK, 2009).



Figura 7 - Pós operatório de excisão cirúrgica de Mastocitoma em região lateral de membro posterior direito em cão da raça boxer, (Fonte: Hospital Veterinário Santa Catarina).



Figura 8 – Formação torácica, grau III, aderida à planos profundos, em um cão da raça Golden Retriever (Fonte: HOVET-UNISA)

A margem de segurança sugerida é de 3 cm de diâmetro e de 1 ou mais planos de profundidade (THAMM, 2003). Um estudo recente demonstrou que para tumores de grau I e II, margem de segurança de 2 cm de diâmetro e um plano de profundidade são suficientes para excisão completa do tumor (FULCHER, 2006).

Quando o tumor está localizado na face ou na extremidade de membros, essa margem de segurança não é possível de ser estabelecida. Nos membros uma boa opção é a amputação radical (DALECK, 2009). Formações que não são possíveis de serem excisadas, podem ser primeiro tratadas com quimioterapia ou radioterapia para diminuir o tamanho do tumor (MISDORP, 2004).

Alguns padrões foram estabelecidos para o tratamento, de acordo com a graduação e o estadiamento clínico. Tumores de estágio 1 e grau I e II localizados em áreas passíveis de excisão completa podem ser tratados apenas com cirurgia. Porém estudos recentes demonstraram que aproximadamente 44% dos animais apresentam metástase ou novos tumores após a excisão (SFILIGOI, 2005). Se as margens forem consideradas comprometidas, deve-se realizar novo procedimento cirúrgico para retirada de possíveis células neoplásicas residuais ou associar a radioterapia (DALECK, 2009). Em tumores no estágio 1 e grau III, se for possível a excisão completa adiciona-se prednisona e se a excisão for incompleta associa-se radioterapia e prednisona. Para mastocitomas de estágio 2 e grau I e II, com excisão completa ou incompleta, associa-se radioterapia, prednisona e

quimioterapia. Nos estágios 3 e 4 deve-se associar quimioterapia à excisão cirúrgica (DALECK, 2009).

No procedimento cirúrgico, também deve ser considerada a retirada do linfonodo regional, se após realização de citologia houver resultado positivo para infiltração tumoral (MISDORP, 2004).

Recentemente tem se discutido se só excisão cirúrgica é suficiente para o tratamento de tumores grau I e II com margens livres. Apesar de Patnaik, (1984) afirmar que 50% a 75% dos casos são curadas apenas com excisão cirúrgica, não há como prever o comportamento tumoral. Alguns recomendam a radioterapia, outros o tratamento com glicocorticóide por longos períodos, e outros a associação da quimioterapia (THAMM, 2001).

O tecido excisado deve ser enviado para análise histopatológica, e suas margens devem ser referendadas a fim de possibilitar sua análise (O'KEEFE, 1990).

2.8.2 Radioterapia

O uso de radioterapia é recomendado para eliminação de células tumorais remanescentes após ressecção incompleta de mastocitomas grau I e II, ou quando a ressecção completa não é possível (WELLE, 2008). Pode ser utilizada também pré operatória, a fim de reduzir o tamanho do tumor e facilitar sua excisão completa (LARUE, 2007).

A radioterapia paliativa também tem sido empregada no tratamento de mastocitomas de grau elevado e não passíveis de excisão cirúrgica. Embora esse método possa resultar na melhora da qualidade de vida, não há aumento significativo da sobrevivência dos pacientes. Esse método também pode causar efeitos sistêmicos decorrentes da degranulação dos mastócitos neoplásicos. Sua realização se torna mais difícil, devido ao fato do animal ter que ser anestesiado e internado a cada sessão (DALECK, 2009).

2.8.3 Quimioterapia

O uso da quimioterapia no tratamento de mastocitomas cutâneos é indicado principalmente em casos de doença disseminada, sem margens cirúrgicas, tumores de grau elevado, onde a radioterapia não pode ser aplicada e visando a obtenção da citorredução para posterior intervenção cirúrgica (Daleck 2009). Vários fármacos quimioterápicos e protocolos foram avaliados e diversos estudos utilizaram a quimioterapia como terapia adjuvante após a excisão cirúrgica e ou irradiação do tumor (HAYES, 2007; CAMPS-PALAU, 2007).

Quando ocorre a citorredução pelo emprego de quimioterapia neoadjuvante normalmente a resposta é temporária com duração média de 40 a 70 dias, assim sendo durante este período é indicada a realização da intervenção cirúrgica (DE NARDI, 2008).

Diversos protocolos são citados, como a utilização da prednisona somente; a prednisona e a vimblastina; a prednisona, a vimblastina e a ciclofosfamida (WELLE, 2008).

Receptores para glicocorticoides intracitoplasmáticos foram identificados nos mastócitos neoplásicos e estudos demonstraram que os glicocorticóides inibem a proliferação celular e até induzem essas células a entrar em apoptose, além de diminuir o edema e a inflamação peritumoral (TAKAHASHI, 1997). Em um estudos com 21 cães tratados apenas com prednisona 1 mg/kg/SID, apenas um animal teve remissão completa do tumor e quatro apresentaram remissão parcial, não sendo visualizada nenhum melhora na sobrevida (MCCAM, 1994). A vimblastina é um quimioterápico alcalóide utilizado em neoplasias de células hematopoiéticas em humanos (THAMM, 1999). A ciclofosfamida é um quimioterápico alquilante, que pode ser utilizado como agente único, ou associado a outros fármacos (OGILVIE, 1998).

Terapias com dois fármacos quimioterápicos ou mais tem se mostrado mais eficazes do que a terapia com um único fármaco, com respostas de 78% ou mais (THAMM, 2001).

O protocolo de vimblastina e prednisona tem se mostrado bastante eficaz. Um estudo demonstrou que animais submetidos a esse protocolo após excisão cirúrgica ou radioterapia tiveram uma média de 3 anos de sobrevida (THAMM, 2006).

Animais com massas aparentes, de graus II e III e tratados com o protocolo de Vimblastina e Prednisona apresentaram remissão de até 47%, porém o tempo de sobrevida média foi de apenas 245 dias. Dos animais tratados com excisão cirúrgica associada à quimioterapia o tempo de sobrevida média foi de mais de 1695 dias (THAMM, 1999)

O protocolo de Prednisona, Vimblastina e Ciclofosfamida tem demonstrado boa remissão de tumores grau II e III, atingindo até 64% de remissão, porém quando utilizado como único tratamento ou em casos de recidiva, o tempo de sobrevida média é de apenas 145 dias (CAMPS-PALAU, 2007). No mesmo estudo, quando associado à excisão cirúrgica com ou sem margens livres, esse protocolo chega a ter tempo de sobrevida média de mais de 2092 dias

Os protocolos utilizados são a Vimblastina 2 mg/m² intravenosa 4 sessões a cada 7 dias e depois quatro sessões a cada 15 dias + Prednisona 1 mg/kg via oral uma vez ao dia por quinze dias e depois 0,5 mg/kg oral uma vez ao dia até o final do tratamento com vimblastina (THAMM, 2001). Vimblastina 2 mg/m² intravenosa 4 sessões a cada 7 dias e depois quatro sessões a cada 15 dias + Prednisona 1 mg/kg via oral uma vez ao dia até o final do tratamento com vimblastina; Ciclofosfamida 250 mg/m² via oral do oitavo ao décimo dia de tratamento (CAMPS-PALAU, 2007).

A maioria dos quimioterápicos são potencialmente tóxicos, portanto é extremamente importante determinar quando a quimioterapia é indicada. Os sintomas comuns decorrentes da toxicidade dos quimioterápicos são vômito e/ou neutropenia. Em alguns casos, se a neutropenia for acentuada, o tratamento é descontinuado (OGILVIE, 1998).

2.8.4 Criocirurgia

A criocirurgia tem se mostrado útil no tratamento do mastocitoma canino, em especial quando tumores múltiplos estão envolvidos. Essa modalidade exige que margens amplas, de no mínimo 1 cm, sejam incluídas no tratamento para diminuir a chance de recorrência tumoral (DALECK, 2009).

2.8.5 Terapia suporte

No caso de sinais clínicos sistêmicos como anorexia, êmese, hematoquesia, melena e dor abdominal, decorrentes de úlceras gastrointestinais, recomenda-se a administração de fármacos antagonistas H₂ como a ranitidina, ou fármacos inibidores da bomba de prótons das células parietais como o omeprazol. Também pode ser utilizado o sucralfato, que após chegar ao estômago, reage com o ácido gástrico e se liga às úlceras, protegendo-as (DALECK, 2009). Além dos casos onde já existam sinais clínicos, a administração desses fármacos também é indicada quando o animal irá passar por procedimento cirúrgico, quando haverá manipulação excessiva da massa ou quando a doença já está em estágio avançado (THAMM, 2001).

2.8.6 Outros tratamentos

Existem alguns fármacos que podem ser utilizados no caso de tumores com mutação do C-KIT que codificam os receptores de tirosina quinase dos mastócitos (DE VOS). As mutações do C-KIT são encontradas em aproximadamente 30% dos mastocitomas caninos (LONDON, 1999).

Eles inibem a proliferação dos mastócitos mutados, através do bloqueio da ligação da molécula de ATP ao receptor, por mecanismo de inibição competitiva, que impede a fosforilação e o envio de sinais para a proliferação celular e angiogênese. Os inibidores de tirosina quinase presentes no mercado são o Toceranib, Masitinib e o Imatinib, e a indicação de todos é que sejam de uso contínuo, sem previsão de interrupção do tratamento (LONDON, 2009).

Além de tudo isso, os animais devem ser acompanhados pelo resto de suas vidas. No primeiro ano após a alta, o acompanhamento deve ser realizado a cada dois meses. No segundo ano a cada seis meses, e depois disso o acompanhamento deverá ser anual. No acompanhamento é realizada ultrassonografia abdominal, radiografia torácica, urinálise I, hemograma completo, função renal (creatinina e uréia) e função hepática (albumina, alanina aminotranferase e fosfatase alcalina).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliadas 98 prontuários de animais com diagnóstico de mastocitoma canino, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de Santo Amaro (HOVET-UNISA), no período de 2007 a 2011. Desses 98, foram selecionados 23 animais com diagnóstico citológico e histopatológico de mastocitoma cutâneo, que foram submetidos a tratamento adjuvante com quimioterapia e que tiveram acompanhamento durante e após o tratamento.

As lâminas de biópsia foram avaliadas pelos patologistas do Departamento de Patologia Animal da Universidade de Santo Amaro, e graduadas de acordo com PATNAIK (1984) em grau I, II ou III. Foram avaliados também o histórico clínico dos pacientes, a idade, a formação, e a possibilidade de metástase em linfonodos. Radiografias torácicas e ultrassonografia abdominal foram realizadas a fim de determinar a ocorrência de metástase. O estadiamento clínico foi adaptado do sugerido pela OMS, (OWEN, 1980) e graduado em estágio 1, 2, 3 e 4.

O tempo de evolução foi considerado do dia em que ocorreu o primeiro atendimento do animal no HOVET-UNISA, até a data do óbito ou do presente momento para os que ainda estão vivos.

Os animais foram submetidos a tratamento com fármacos quimioterápicos associados ou não à excisão cirúrgica da formação. Os protocolos quimioterápicos utilizados foram Vimblastina 2 mg/m² IV 4 sessões a cada 7 dias e depois quatro sessões a cada 15 dias + Prednisona 1mg/kg uma vez ao dia por quinze dias e depois Prednisona 0,5mg/kg uma vez ao dia até o final do tratamento; Vimblastina 2 mg/m² IV 4 sessões a cada 7 dias e depois quatro sessões a cada 15 dias + Prednisona 1mg/kg uma vez ao dia por quinze dias e depois Prednisona 0,5mg/kg uma vez ao dia até o final do tratamento + ciclofosfamida 200 a 300 mg /m², via oral, a cada 3 semanas até o final do tratamento. A escolha de cada protocolo foi baseada no histórico clínico, estado geral do paciente, comportamento da neoplasia e na sua graduação.

Foi utilizada uma adaptação do Sistema de Estadiamento Clínico proposto pela OMS, conforme tabela 3 abaixo.

Estágio Clínico	Características tumorais
1	Um tumor confinado à derme, sem envolvimento de linfonodos regionais.
2	Um tumor confinado à derme, com envolvimento de linfonodos regionais.
3	Múltiplos tumores na derme ou uma grande neoplasia infiltrativa com ou sem envolvimento de linfonodos regionais.
4	Qualquer tumor com metástase à distância, incluindo envolvimento sanguíneo ou da medula óssea.

Tabela 3 – Estadiamento Clínico para mastocitomas caninos adaptado da OMS.

4. RESULTADOS

A média de idade dos cães com mastocitoma foi de 9,6 anos de idade, variando de seis a dezesseis anos de idade.

Todos os cães foram diagnosticados com mastocitoma a partir do exame histopatológico. Dos vinte e três animais, dezessete (73,9%) foram classificados como Grau II, cinco (21,8%) como Grau I e um (4,3%) como Grau III.

Apesar do diagnóstico ter sido fechado por histopatológico, a citologia de mostrou uma boa triagem. Dos vinte e um animais submetido à citologia, 81% foram sugestivos de mastocitoma, outros 14,3% foram sugestivos de Tumor de Células Redondas e apenas 4,7% foram considerados inconclusivos.

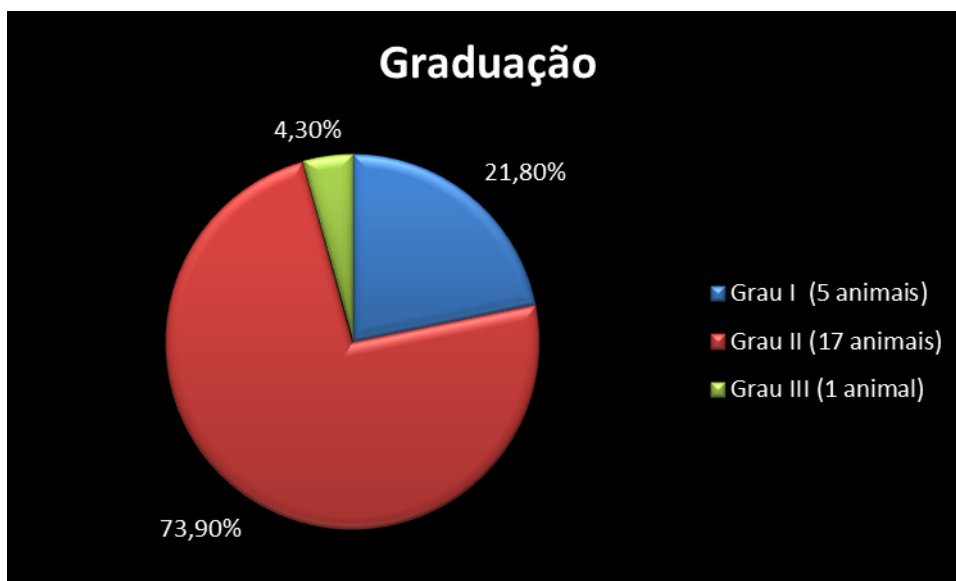


Gráfico 1 – Porcentagem de animais acometidos de acordo com a graduação histológica (Fonte: HOVET - UNISA).

Em relação ao estadiamento clínico, os resultados apontaram que 8 cães se encontravam no estágio clínico 1; 2 se encontravam no estágio clínico 2; 4 se encontravam no estágio clínico 3; e 9 se encontravam no estágio clínico 4.

Dos vinte e três animais, vinte (86,9%) foram submetidos à excisão cirúrgica associada à quimioterapia, e três (13,1%) foram tratados apenas com quimioterapia. Em relação ao tratamento ainda, quatro animais (21,7%) foram submetidos à quimioterapia com protocolo de Vimblastina + Prednisona + Ciclofosfamida, e dezenove (78,3%) receberam apenas Vimblastina + Prednisona.

A sobrevida apresentada pelos animais em relação somente ao estadiamento clínico se encontra na tabela 3 abaixo.

Estadiamento Clínico	Sobrevida média (dias)	Amplitude da sobrevida média (dias)	Óbitos/ Eutanásia
1 (n = 8)	531	120 a 1230	n = 5
2 (n = 2)	150	150	n = 2
3 (n = 4)	681	60 a 1290	n = 1
4 (n = 9)	549	90 a 1500	n = 6

Tabela 4 – Sobrevida média relacionada ao Estadiamento Clínico (Fonte: HOVET - UNISA).

Em relação aos tratamentos, a sobrevida média dos animais tratados apenas com quimioterapia e os tratados com associação de quimioterapia (qualquer protocolo) e excisão cirúrgica se encontram na tabela 4 abaixo.

Tratamento	Sobrevida média (dias)	Amplitude da sobrevida média (dias)	Óbitos/ Eutanásia
Quimioterapia (n=3)	108	60 a 180	n = 3
Cirurgia + Quimioterapia (n = 20)	630	90 a 1500	n = 11

Tabela 5 – Sobrevida média comparando o tratamento com quimioterapia e cirurgia, e quimioterapia somente (Fonte: HOVET - UNISA).

A sobrevida média relacionada ao protocolo quimioterápico está representada na tabela 5.

Protocolo	Fármacos	Sobrevida média (dias)	Amplitude da sobrevida média (dias)	Óbitos/ Eutanásia
1 (n = 16)	Prednisona Vimblastina	600	90 a 1500	n = 10
2 (n = 4)	Prednisona Vimblastina Ciclofosfamida	757	660 a 930	n = 1

Tabela 6 – Sobrevida média relacionada ao protocolo quimioterápico utilizado associado à excisão cirúrgica (Fonte: HOVET - UNISA).

A relação entre sobrevida média com a graduação histológica em animais tratados com quimioterapia (qualquer protocolo) e cirurgia está representada abaixo.

Graduação	Sobrevida média (dias)	Amplitude da sobrevida média (dias)	Óbitos/ Eutanásia
I (n = 5)	618	120 a 1290	n = 2
II (n = 14)	618	180 a 1500	n = 8
III (n = 1)	900	-	n = 1

Tabela 7 – Sobrevida média relacionada à Graduação Histológica e tratamento com quimioterapia e cirurgia (Fonte: HOVET - UNISA).

A avaliação das margens cirúrgicas se mostrou também um importante item para estimativa de sobrevida média dos cães com mastocitoma. Os resultados se encontram na tabela 7, abaixo.

Avaliação de Margens	Sobrevida média (dias)	Amplitude da sobrevida média (dias)	Óbitos/ Eutanásia
Não informado (n = 7)	-	-	-
Comprometidas (n = 7)	417	150 a 900	n = 6
Livres (n = 9)	921	120 a 1500	n = 3

Tabela 8 – Sobrevida média relacionada à avaliação das margens cirúrgicas (Fonte: HOVET - UNISA).

No geral, independente de graduação, escolha de tratamento, avaliação de margens e estadiamento clínico, a sobrevida média foi de 540 dias, a partir do primeiro atendimento ao animal.

Dos 23 animais, quatorze já vieram a óbito, revelando uma taxa de mortalidade de 60,9%. Os outros nove vivos e se encontram sem nenhum tipo de sinal de recidiva há 990 dias.

5. DISCUSSÃO

Como citado anteriormente, foram avaliados 98 prontuários de animais com diagnóstico de mastocitoma canino, atendidos no HOVET- UNISA. Desses 98, foram selecionados 23 animais com diagnóstico citológico e histopatológico de mastocitoma cutâneo, que foram submetidos a tratamento adjuvante com quimioterapia e que tiveram acompanhamento durante e após o tratamento. Do total de casos atendidos, o número de casos aproveitados resultou em um n muito pequeno para que se pudesse aplicar as estatísticas necessárias para comprovação dos resultados. Na maioria dos prontuários nos deparamos com proprietários que desistiam do tratamento no início ou ao meio e fichas mal preenchidas, explicando assim o número baixo de animais.

A discussão foi baseada nas tendências que obtivemos nos resultados, mas o acompanhamento de um maior número de casos será necessário para que possamos dar credibilidade ao estudo.

Com relação à idade, foi encontrada uma média de 9,6 anos de idade, concordando com Thamm (2007) e Patnaik (1984), que citam que animais mais idosos são mais acometidos. O mais jovem tinha seis e o mais idoso 16 anos de idade.

Um estudo demonstrou que 92% a 96% dos diagnósticos de mastocitomas feitos por citologia foram confirmados no histopatológico, (BAKER-GABB, 2003). Nesse levantamento os resultados demonstraram que 81% dos diagnósticos por citologia foram compatíveis com mastocitoma e 14,3% sugeriam tumor de células redondas, categoria a qual o mastocitoma pertence. A maioria dos animais foi submetida à citologia anterior à excisão cirúrgica, como Govier (2003) recomenda, pois um diagnóstico pré-operatório de mastocitoma influencia diretamente no tipo e na extensão da cirurgia.

Pôde-se verificar uma maior tendência de animais acometidos por mastocitoma grau II (73,9%), seguido pelo grau I (21,8%) e grau III (4,3%), mesma tendência descrita por Patnaik (1984) que aponta o grau II como mais prevalente e o III como menos, apesar das porcentagens de animais acometidos por cada um deles se mostrar diferente.

Quanto ao estadiamento clínico dos animais, a sobrevida média dos animais em estágio 1 foi de 531 dias; os de estágio 2 foi de 150 dias ; os de estágio 3 foi de 681 dias; e o de estágio 4 foi de 549 dias. Estes resultados concordam com a opinião de alguns autores que sugerem que embora o sistema de estadiamento clínico tenha sido desenvolvido para estimar o prognóstico, o aumento do estágio (1 a 4) não significa, necessariamente, pior prognóstico (Daleck 2009). Não podemos deixar de levar em consideração que esta sobrevida pode ter sido alterada pelo tipo de tratamento instituído após o estadiamento.

A sobrevida média de animais com ressecção incompleta do tumor foi de 417 dias, contra 921 dias de animais com ressecção completa, independente da sua graduação. Apesar de não ter sido aplicado nenhum teste estatístico para avaliar se houve uma diferença significativa na sobrevida média, percebe-se que a sobrevida com excisão completa é quase o dobro da incompleta. Esses resultados discordam do estudo de Davies (2004), que afirma não haver diferença significativa na sobrevida média dos animais classificados com excisão cirúrgica com margens livres e margens comprometidas.

Em relação ao tratamento, o que mostrou melhor resultados foi a associação de quimioterapia e excisão cirúrgica (86,9%), com sobrevida média de 630 dias, quando comparado a utilização apenas de quimioterapia (13,1%), onde os animais apresentaram somente 108 dias de sobrevida média. Apesar do tratamento preconizado ser a excisão cirúrgica, como sugerido por Daleck (2009) e realizado na maior parte dos hospitais escola brasileiros (COSTA e CASAGRANDE, 2008; FURLANI, 2008). Lembrar que neste estudo foram selecionados apenas animais que realizaram quimioterapia.

O tratamento apenas com quimioterapia (3/23) gerou uma sobrevida média de 108 dias. Os tratados com o protocolo de Vimblastina e Prednisona (2/3) apresentaram sobrevida média de 135 dias, valor muito inferior ao obtido no estudo de Thamm (1999), onde a sobrevida média foi de 245 dias. O tratado com o protocolo de Vimblastina, Prednisona e Ciclofosfamida (1/3) apresentou sobrevida média de 60 dias, bem menor do que os 145 dias relatados por Camps-Palau (2007). Porém sabemos que o número de animais é muito pequeno para essa afirmação.

Em relação ao protocolo quimioterápico de Vimblastina, Prednisona e Ciclofosfamida, a sobrevida média obtida (757 dias) foi bastante inferior à relatada

por Camps-Palau (2007) em seus estudos, onde a sobrevida média foi de mais de 2092 dias. Com o protocolo de Vimblastina e Prednisona os resultados foram semelhantes ao outro protocolo; a sobrevida média foi de 600 dias, bem menor do que a encontrada por Thamm (1999), que relatou sobrevida média de 1695 dias. Aparentemente não há explicação para essa diferença no tempo de sobrevida dos animais submetidos a tratamentos semelhantes. Pelos resultados obtidos neste levantamento, a diferença entre os dois protocolos foi muito tênue (757/600 dias).

A graduação histopatológica além de ser o melhor fator prognóstico na avaliação dos mastocitomas, também relaciona-se intimamente com a sobrevida, como descreve Bostock (1973) e Patnaik (1984). Neste estudo, os cães classificados como grau II e tratados com quimioterapia associada à excisão cirúrgica (60,9%) apresentaram sobrevida média de 618 dias, valor bastante diferente do obtido por Thamm (1999) em seu estudo, onde a sobrevida média apresentada pelos animais foi de mais de 1302 dias. Os resultados foram bastante variáveis também quanto a graduação III, que Thamm (1999) relata apresentar sobrevida de 330 dias, e nesse estudo apresentou 900 dias. Porém, deve-se considerar que no presente estudo apenas 1 animal foi avaliado, tornando a comparação deficiente e sendo necessário ampliar os estudos a fim de confirmar esse resultado. No presente estudo também foram avaliados cães com mastocitoma grau I, porém a comparação com outros estudos não foi possível, uma vez que a maior parte dos trabalhos é de outros países, os mesmos que pouco recomendam o tratamento com quimioterapia adjuvante em tumores de graduação I.

Dos 23 animais, quatorze já vieram a óbito, revelando uma taxa de mortalidade de 60,9%, semelhante ao resultado obtido por Furlani (2008), onde a taxa de mortalidade foi de 55,1%. Segundo Macy (1985), a taxa de mortalidade de cães portadores de mastocitoma, associada com recidiva ou metástases, varia de 13% a 94%.

Apesar de um número de animais pequenos, os resultados obtidos foram de uma maneira geral próximos aos relatados pela literatura. Ultimamente tem-se percebido uma melhor informação do proprietário e preocupação com o melhor tratamento do seu animal, sendo menos refratários a realização de quimioterapia. No futuro, poderemos ter mais dados que possam então concretizar as tendências que pudemos observar neste levantamento.

6. CONCLUSÃO

No estudo, constatamos que a realização da citologia como triagem diagnóstica é essencial para a escolha do tratamento adequado.

O estadiamento clínico, apesar de essencial, se mostrou controverso quanto ao prognóstico, uma vez que pacientes de estágios elevados apresentaram sobrevida maior que outros de menor estágio.

O diagnóstico histopatológico permanece como método de escolha e sua graduação como melhor fator prognóstico, uma vez que a sobrevida é fortemente relacionada com a graduação do tumor.

A excisão com margens amplas e livres continua sendo fortemente recomendada, uma vez que a sobrevida de pacientes com margens livres se mostrou maior do que aqueles submetidos à ressecção com margens comprometidas.

Apesar da quimioterapia se mostrar muito útil no tratamento dos mastocitomas, ela continua sendo um tratamento adjuvante à excisão cirúrgica, uma vez que a sobrevida média quando da associação dos tratamentos é visivelmente maior.

Os dois protocolos quimioterápicos utilizados geraram sobrevida semelhante, devendo ser escolhidos de acordo com o estadiamento do paciente e o diagnóstico do tumor.

Com os recentes avanços e melhor orientação e esclarecimento dos proprietários quanto ao melhor tratamento, esperamos que em breve um maior número de animais possa ser beneficiado com as terapias disponíveis.

REFERÊNCIAS

ABADIE, J. J.; AMARDEILH, M. A.; DELVERDIER, M. E. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mast cell tumors from dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.215, p.1629–34, 1999.

AIKEN, S. W. Principles of Surgery for the Cancer Patient. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. v.18(2), p.75-81, 2003.

BAKER-GABB, M.; HUNT, G. B.; FRANCE, M. P. Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behaviour and response to surgery. **Australian Veterinary Journal**. v.81, p.732–8, 2003.

BOSTOCK, D. E. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. **Journal of Small Animal Practice**. v.14, p.27–41, 1973.

BOSTOCK, D. E. Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. **British Veterinary Journal**. v.142, p.1–19, 1986.

BOSTOCK, D. E.; CROCKER, J.; HARRIS, K.; SMITH, P. Nucleolar organizer regions as indicators of post-surgical prognosis in canine spontaneous mast cell tumours. **British Journal of Cancer**. v.59, p.915–8, 1989.

BRODEY, R. S. Canine and feline neoplasia. **Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine**. v.14, p.309–54, 1970.

CAMPS-PALAU, M. A.; LEIBMAN N. F.; ELMSLIE, R.; LANA, S. E.; PLAZA, S.; MCKNIGHT, J. A.; RISBON, R.; BERGMAN, P. J. Treatment of canine mast cell tumours with vinblastine, cyclophosphamide and prednisone: 35 cases (1997–2004). **Veterinary and Comparative Oncology**. v.5, p.156–67, 2007.

COSTA-CASAGRANDE, T. A.; ELIAS, D. S.; MELO, S. R.; MATERA, J. M. Estudo retrospectivo do mastocitoma canino no serviço de cirurgia de pequenos animais – Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual de São Paulo. *Archives of Veterinary Science*. v.13(3), p.176-183, 2008.

DALECK, C. R.; ROCHA, N. S.; FURLANI, J. M.; CESAR, J. R. F. Mastocitoma. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. 1 ed. São Paulo: ROCA, p.282-292, 2009.

DAVIES, D. R.; WYATT, K. M.; JARDINE, J. E.; ROBERTSON, I. D.; IRWIN, P. J. Vinblastine and prednisolone as adjunctive therapy for canine cutaneous mast cell tumors. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v.40, p.124–30, 2004.

DE NARDI, A. B. RODASKI, S.; SOUSA, R. S.; COSTA, T. A.; MACEDO, T. R.; RODIGHIERI, S. M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C. H. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**. v. 7(2), p. 15-26, 2002.

DE VOS, J. P.; BREARLEY, M. J. Targeted therapy with masitinib in canine and feline tumours in two European veterinary oncology centres.

DOBSON, J. M.; SAMUEL, S.; MILSTEIN, H.; ROGERS, K.; WOOD, J. L. Canine neoplasia in the UK. Estimates of incidence rates from a population of insured dogs. **Journal of Small Animal Practice**. v.43, p. 240–6, 2002.

DOBSON, J. M.; SCASE, T. J. Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. **Journal of Small Animal Practice**. v.48, p.424–31, 2007.

FIFE, M.; BLOCKER, T.; FIFE, T.; DUBIELZIG, R. R.; DUNN, K. Canine conjunctival mast cell tumors: a retrospective study. **Veterinary Ophthalmology**. v.14(3), p. 153-60, 2011.

FINNIE, J. W.; BOSTOCK, D. E. Skin neoplasia in dogs. **Australian Veterinary Journal**. v.55, p.602–4, 1979.

FRIMBERGER, A. E.; MOORE, A. S.; LARUE, S. M.; GLIATTO, J. M.; BENGTON, A. E. Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cell tumors in the dog: 37 cases (1989-1993). **Journal of the American Animal Hospital Association**. v. 33(4), p.320-4, 1997.

FULCHER, R. P.; LUDWIG, L. L.; BERGMAN, P. J.; NEWMAN, S. J.; SIMPSON, A. M.; PATNAIK, A. K. Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 228, p.210–5, 2006.

FURLANI, J. M.; DALECK, C. R.; VICENTI, F. A. M.; DE NARDI, A. B.; PEREIRA, G. T.; SANTANA, A. E.; DUVALDO EURIDES, D.; SILVA, L. A. F. Mastocitoma Canino: estudo retrospectivo. **Ciência Animal Brasileira**. v.9(1), p.42-54, 2004.

GHISLENI, G.; ROCCABIANCA, P.; CERUTI, R.; STEFANELLO, D.; BERTAZZOLO, W.; BONFANTI, U.; CANIATTI, M. Correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous masses from dogs and cats. **Veterinary Clinical Pathology**. v.35(1), p.24-30, 2006.

GOVIER, S. M. Principles of treatment for mast cell tumors. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. v.18, p.103–6, 2003.

GROSS, T.L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K. Mast cell tumors. In: **Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis**. 2 ed. Oxford, UK: Blackwell Science, p.853–65, 2005.

HAHN, K. A.; LEGENDRE, A. M.; SHAW, N. G.; PHILLIPS, B.; OGILVIE, G. K.; PRESCOTT, D. M.; ATWATER, S. W.; CARRERAS, J. K.; LANA, S. E.; LADUE, T.; RUSK A; KINET, J. P.; DUBREUIL, P.; MOUSSY, A.; HERMINE, O. Evaluation of 12- and 24- months survival rates after treatment with masitinib in dogs with nonresectable mast cell tumors. **American Journal of Veterinary Research**. v. 71(11), p.1354-1361, 2010.

HAYES, A.; ADAMS, V.; SMITH, K.; MAGLENNON, G.; MURPHY, S. Vinblastine and prednisolone chemotherapy for surgically excised grade III canine cutaneous mast cell tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**. v.5, p.168–76, 2007.

JAFFE, M. H.; HOSGOOD, G.; TAYLOR, H. W. Immunohistochemical and clinical evaluation of p53 in canine cutaneous mast cell tumors. **Veterinary Pathology**. v.37, p.40–6, 2000.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Tecidos conjuntivos. **Histologia Básica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 5, p.-73-75, 1990.

KIUEP, M.; WEBSTER, J. D.; BAILEY, K. L.; BEST, S.; DELAY, J.; DETRISAC, C. J.; FITZGERALD, S. D.; GAMBLE, D.; GINN, P. E.; GOLDSCHMIDT, M. H.; HENDRICK, M. J.; HOWERTH, E. W.; JANOVITZ, E. B.; LANGOHR I; LENZ, S. D.; LIPSCOMB, T. P.; MILLER, M. A.; MISDORP, W.; MOROFF, S.; MULLANEY, T. P.; NEYENS, I.; O'TOOLE, D.; RAMOS-VARA, J.; SCASE, T. J.; SCHULMAN, F. Y.; SLEDGE, D.; SMEDLEY, R. C.; SMITH, K.; W. SNYDER, P.; SOUTHORN, E.; STEDMAN, N. L.; STEFICEK, B. A.; STROMBERG, P. C.; VALLI, V. E.; WEISBRODE, S. E.; YAGER, J.; HELLER, J.; MILLER, R. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. **Veterinary Pathology**. v.48(1), p.147-55, 2011.

LA DUE, T.; PRICE, G. S.; DODGE, R.; PAGE, R. L.; THRALL, D. E. Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumors. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. v. 39, p. 57-62, 1998.

LARUE, S. M.; GILLETTE, E. L. Radiation therapy. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Small Animal Clinical Oncology**. 4 ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, p.193–210, 2007.

LONDON, C. A.; KISSEBERTH, W. C.; GALLI, S. J.; GEISSLER, E. N.; HELFAND, S. C. Expression of stem cell factor receptor (c-kit) by the malignant mast cells from spontaneous canine mast cell tumours. **Journal of Comparative Pathology**. v.115, p.399–414, 1996.

LONDON, C. A.; HANNAH, A. L.; ZADOVOSKAYA, R.; CHIEN, M. B.; KOLLIAS-BAKER, C.; ROSENBERG, M.; DOWNING, S.; POST, G.; BOUCHER, J.; SHENOY, N.; MENDEL, D. B.; MCMAHON, G.; CHERRINGTON, J. M. Phase I dose escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. **Clinical Cancer Research**. v.9, p.2755–68, 2003.

LONDON, C. A. Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. **Topics in Companion Animal Medicine**. v.24(3), p.106-12, 2009.

MCCAW, D. L. Miller MA, Ogilvie GK, Withrow SJ, Brewer WG Jr, Klein MK, Bell FW, Anderson SK. et al. Response of canine mast cell tumors to treatment with oral prednisone. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.8, p.406–8, 1994.

MACY, D.W. Canine mast cell tumors. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.15, p.783–803, 1985.

MICHELS, G. M. KNAPP DW, DENICOLA DB, GLICKMAN N, BONNEY P. Et al. Prognosis following surgical excision of canine cutaneous mast cell tumors with histopathologically tumor-free versus non tumor-free margins: a retrospective study of 31 cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v.38(5), p.458-66, 2002.

MISDORP, W. Mast cell and canine mast cell tumours. A review. **The Veterinary Quarterly**. v. 26(4),p.156-69, 2004.

MULLINS, M. N.; DERNELL, W. S.; WITHROW, S. J.; EHRHART, E. J.; THAMM, D. H.; LANA, S. E. 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, p.91–5, 2006.

MURPHY, S.; SPARKES, A.; BLUNDEN, A. S.; BREARLEY, M. J.; SMITH, K. C. Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous mast cell tumours. **The Veterinary Record**. v. 158, p. 287–91, 2006.

NEWMAN, S. J.; MRKONJICH, L.; WALKER, K. K.; ROHRBACH, B.W. Canine subcutaneous mast cell tumour: diagnosis and prognosis. **Journal of Comparative Pathology**. v.136(4), p.231-9, 2007.

OGILVIE, G. K. Chemotherapy and the Surgery Patient: Principles and Recent Advances. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. v.13(1), p.22-32, 1998.

O'KEEFE, D. A. Canine Mast Cell Tumors. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.20(4), p.1105-1115, 1990.

OWEN, L. N. Clinical stages (TNM) of mast cell tumors. In: **TNM Classification of tumors in domestic animals**. 1 ed. Geneva: World Health Organization, p. 46-47, 1980.

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, p.469–74, 1984.

RABANAL, R.; FERRER, L. Mast cell tumors: from the molecular biology to the clinic. In: **Proceedings ISVD Meeting**, Nice. p.11–26, 2002.

RECH, R. R.; GRAÇA, D.L.; KOMMERS, G.D.; SALLIS, E.S.V.; RAFFI, M.B.; GARMATZ, S.L. Mastocitoma cutâneo canino. Estudo de 45 casos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.54(4), p.441- 448, 2004.

ROCHA, T. M. Mastocitoma em cães. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 52, p.42-54, 2004.

ROGERS, K. S. Mast cell tumors: dilemmas of diagnosis and treatment. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.26, p.87–102, 1996.

ROMANSIK, E. M. et al. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. **Veterinary Pathology**. v.44, p.335–41, 2007.

ROTHWELL, T. L.; HOWLETT, C. R.; MIDDLETON, D. J.; GRIFFITHS, D. A.; DUFF, B. C. Skin neoplasms of dogs in Sydney. **Australian Veterinary Journal**. v. 64, p. 161–4, 1987.

RUNGSIPAT, A.; SRICHAT, W.; CHAROENVISAL, N. T.; MANACHAI, N.; JEARANAI, W.; WANGNAITHAM, S.; TANGKAWATTANA, P.; TANGKAWATTANA, S. Clinical evaluation of canine mast cell tumours between combined vinblastine and prednisolone and single prednisolone. **Comparative Clinical Pathology**. v. 18, p.77-84, 2009.

SCOTT, M. A.; STOCKHAM, S. L. Basophils and Mast Cells. In: **Schalm's Veterinary Hematology**. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p.308–15, 2000.

SFILIGOI, G. RASSNICK, K. M.; SCARLETT, J. M.; NORTHRUP, N. C.; GIEGER, T. L. 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, p.1368–74, 2005.

STREFEZZI, R. F.; KLEEB, S. R.; XAVIER, J. G.; DIAS, J. L. C. Avaliação da proliferação celular como indicador prognóstico para mastocitomas cutâneos caninos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.30(7), p.559-565, 2010.

TAKAHASHI, T.; KADOSAWA, T.; NAGASE, M.; MOCHIZUKI, M.; MATSUNAGA, S.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N. Inhibitory effects of glucocorticoids on proliferation of canine mast cell tumor. **Journal of Veterinary Medical Science**. v. 59(11), p.995-1001, 1997.

TAMS, T. R.; MACY, D. W. Canine mast cell tumors. **Compendium Continuing Education for the Practicing Veterinarian**. v.17, p.869-78, 1981.

THAMM, D.H.; MAULDIN, E.A.; VAIL, D.M. Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor – 41 cases (1992-1997). **Journal Veterinary Internal Medicine**. v.13, p.491-497, 1999.

THAMM, D. H.; VAIL, D. M. Mast cell tumors. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. 3 ed. Saint Louis: WB Saunders, p.261-82, 2001.

THAMM, D. H.; MACEWEN, E. G.; PHILLIPS, B. S.; HERSHEY, A. E.; BURGESS, K. M.; PETTIT, G. R.; VAIL, D. M. Preclinical study of dolastatin-10 in dogs with spontaneous neoplasia. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**. v. 49(3), p.251-5, 2002.

THAMM, D. H.; TUREK, M. M.; VAIL, D. M. Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61 cases. **The Journal of Veterinary Medical Science**. v.68, p.581-7, 2006.

THAMM, D. H.; VAIL, D. M. Mast cell tumours. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small animal clinical oncology**. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders, p.402-24, 2007.

TRUMEL, C.; BOURGÈS-ABELLA, N.; TOURON, C.; LANORE, D.; GEFFRÉ, A.; DIQUELOU, A.; GUELFY, J. F.; BRAUN, J. P. Adverse haematological effects of vinblastine, prednisolone and cimetidine treatment: a retrospective study in fourteen dogs with mast cell tumours. **Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine**. v. 52(6), p.275-9, 2005.

VAIL, D.M. Mast cell tumors. In: MACEWEN, E. G.; WITHROW, S. J. **Small Animal Clinical Oncology**. 2 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p.192-210, 1996.

WEBSTER, J. D.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.; MILLER, R. A.; KANEENE, J. B.; KIUPEL, M. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-KIT and its role in prognostication. **Veterinary Pathology**. v.44, p.298-308, 2007

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(6), p.321-39, 2008.

WILLIAM, J.B. Tecido conjuntivo propriamente dito e tecido adiposo. **Histologia Veterinária Aplicada**. 2 ed. São Paulo: Manole, cap. 7, p 113-114, 1992.

ZEMKE, D.; YAMINI, B.; YUZBASIYAN-GURKAN, V. Mutations in the juxtamembrane domain of c-KIT are associated with higher grade mast cell tumors in dogs. **Veterinary Pathology**. v.39, p.529–35, 2002.