

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
TRABALHO TÉCNICO-CIENTÍFICO DE CONCLUSÃO DE CURSO

MODALIDADES TERAPÊUTICAS EMPREGADAS NO TRATAMENTO DO  
MASTOCITOMA CUTÂNEO CANINO

Autor: Yuri Machado Lopes

Porto Alegre

2014/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
TRABALHO TÉCNICO-CIENTÍFICO DE CONCLUSÃO DE CURSO

MODALIDADES TERAPÊUTICAS EMPREGADAS NO TRATAMENTO DO  
MASTOCITOMA CUTÂNEO CANINO

Autor: Yuri Machado Lopes

Monografia apresentada à Faculdade de  
Veterinária como requisito parcial para  
obtenção da Graduação em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Daniel Guimarães Gerardi

Co-orientador: Gabriela Reis Ledur

Porto Alegre

2014/1

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a minha família, especialmente aos meus pais, Ricardo e Cristine, por terem me ensinado a batalhar por um sonho, sem jamais desistir, e pelo apoio em todos os momentos. Essa conquista é de vocês mais do que minha.

À minha irmã, Giovanna, pela compreensão nos momentos de estudo e pela alegria contagiante inerente às crianças.

À minha namorada, Carolina, por toda a compreensão e que, mesmo longe, ajudou das mais diversas formas na realização do trabalho de conclusão.

À minha avó, Mariza, por desde cedo ter me ensinado a amar e cuidar dos animais como semelhantes.

Ao meu orientador, professor Daniel Gerardi, pelos ensinamentos passados não apenas na cadeira de Medicina de Cães e Gatos, mas durante todo o período em que fui aluno de iniciação científica. Além, é claro, da atenção despendida desde o início da confecção do presente trabalho.

À minha coorientadora, Gabriela Ledur, pelos ensinamentos, além da paciência e auxílio na confecção deste trabalho.

Aos médicos veterinários com quem tive oportunidade de fazer estágios extracurriculares durante o curso de medicina veterinária, pelos ensinamentos e conhecimentos compartilhados. Aos colegas de faculdade, que deixaram de ser apenas colegas para serem amigos para vida inteira.

Aos meus demais amigos, Daniele Kern, Daniel Balz, Felipe Frosi, Felipe Kern, Juliana Mello, Itatiele Vivian, Lays Genro, Luiz Felipe Fontoura, Mariana Paz, Maurício Badke, Pâmela Maciel e Thiago Martins pelas palavras de incentivo nas horas mais difíceis. E, finalmente, mas não menos importante, aos animais, por despertarem em mim a paixão por esta profissão tão nobre.

## RESUMO

A pele é um órgão amplo que atua como uma barreira anatomofisiológica entre o organismo e o meio ambiente. Por ser um órgão de fácil visualização, as neoplasias cutâneas são muito frequentes na rotina clínica de pequenos animais. Atualmente, o câncer é a principal causa de óbito de cães e gatos. É provável que a alta prevalência das doenças malignas nestas espécies esteja correlacionada à maior longevidade desses animais, além do crescente aumento populacional. Estudos sugerem que as neoplasias cutâneas são as mais diagnosticadas, representando aproximadamente 30% dos tumores nos cães e 20% nos gatos. Na espécie canina, o mastocitoma é o tumor mais diagnosticado, com uma prevalência entre 11-15% de todos os tumores de pele. Apesar da elevada incidência, sua etiopatogênia ainda não foi completamente elucidada. O mastocitoma mostra-se como um tumor de comportamento muito variável, podendo apresentar-se como uma neoplasia benigna até altamente maligna, provocando doenças sistêmicas e/ou levando à morte. Por apresentar este comportamento variado, a abordagem terapêutica mostra-se bastante variável, com a possibilidade da utilização de mais de uma das opções terapêuticas concomitantemente, como nas terapias neoadjuvante e adjuvante. O diagnóstico da doença deve ser confirmado por citologia ou histopatologia de mastocitoma cutâneo e o acompanhamento do paciente é feito através de exames hematológicos, bioquímicos, ecografia abdominal e radiografia torácica. Estes exames complementares são de fundamental importância para realização de estadiamento tumoral, que será a base para a escolha da modalidade terapêutica que será empregada no caso. As principais modalidades terapêuticas da neoplasia incluem a excisão cirúrgica, a radioterapia, a quimioterapia a criocirurgia e, mais recentemente, os inibidores de tirosina quinase. A escolha do tipo de tratamento depende, em grande parte, dos fatores prognósticos, tendo como principal ponto de apoio à classificação histológica e o estadiamento clínico do tumor. O presente trabalho faz uma revisão atualizada dos tratamentos disponíveis para o mastocitoma cutâneo em pacientes caninos, relacionando-os com a média de sobrevida relatada em trabalhos científicos, além de salientar as particularidades de cada modalidade terapêutica, descrevendo-as detalhadamente, assim como os critérios de eleição das mesmas.

**Palavras-chaves:** Neoplasia, mastócito, tumor, cães, tratamento

## **ABSTRACT**

*The skin is a large organ which acts as an anatomical and physiological barrier between the organism and the environment. Because of its easy visualization, skin cancer is commonly seen in small animal practice. Nowadays, cancer has been considered the major cause of death in dogs and cats. The high prevalence of malignant diseases in these species is likely to be related to the higher longevity of these animals as well as related to the growth of pet population. Studies suggest that skin cancer is the most diagnosed, representing approximately 30% of tumors in dogs and 20% in cats. The mast cell tumor is the most commonly diagnosed tumor in canines, with prevalence between 11-15% of all skin tumors. Despite of its high incidence, the etiopathogenesis of mast cell tumor is not complete elucidated. Mast cell tumor has variable behavior, so it can exhibit a benign or malign pattern which could cause systemic diseases and/or lead to death. Because of its variable behavior, it is difficult to find an appropriate therapeutic approach. However, it is possible to use concomitantly more than one of the therapies' options such as neoadjuvant and adjuvant therapy. The diagnosis of the disease should be confirmed by cytology or histopathology of cutaneous mast cell tumor. In addition, the status of the patient should be followed by haemathological and biochemical tests as well as abdominal ultrasound and thoracic radiography. These complementary tests are fundamentally important for tumor staging because it will give a direction for the best therapy's choice. The main therapeutic modalities of neoplasia are surgical excision, radiotherapy, chemotherapy, cryosurgery and, most recently, tyrosine kinase inhibitors. The choice of the type of treatment mostly depends on prognostic factors, which are mainly provided by histological classification and tumor staging. This paper work reviews available treatments to cutaneous mast cell tumor in canines, associating them with survival rate demonstrated in scientific studies. Moreover, this paper work shows the particularities of each therapeutic modality, describing them in details, as well as their criteria for election.*

**Keywords:** *Neoplasia, mast cell, tumor, dogs, treatment*

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

cm: centímetros

EGFR: fator de crescimento epitelial

Gy: Gray

HE: hematoxilina-eosina

IM: intramuscular

IV: intravenoso

kg: quilograma

m<sup>2</sup>: metros quadrados

MCT: mastocitoma

mg: miligramas

mm: milímetros

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAAF: punção aspirativa por agulha fina

PDGFR: receptor dos fatores de crescimento derivados de plaquetas

RTQ: Receptores de tirosina quinase

SCF: fator de células-tronco

VO: via oral

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>MASTOCITOMA CUTÂNEO CANINO</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1</b>	<b>Etiopatogênia</b> .....	<b>9</b>
<b>2.2</b>	<b>Aspecto e sinais clínicos</b> .....	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b> .....	<b>11</b>
<b>3.1</b>	<b>Estadiamento clínico</b> .....	<b>11</b>
<b>3.2</b>	<b>Graduação histológica do mastocitoma</b> .....	<b>13</b>
3.2.1	Graduação histológica de Patnaik .....	13
3.2.2	Classificação histológica de Kiupel .....	14
<b>3.3</b>	<b>Fatores prognósticos</b> .....	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>TRATAMENTO</b> .....	<b>16</b>
<b>4.1</b>	<b>Tratamento cirúrgico</b> .....	<b>17</b>
4.1.1	Criocirurgia .....	18
<b>4.2</b>	<b>Radioterapia</b> .....	<b>18</b>
<b>4.3</b>	<b>Quimioterapia</b> .....	<b>19</b>
4.3.1	Protocolos quimioterápicos .....	19
4.3.2	Quimioterapia metronômica .....	21
<b>4.4</b>	<b>Inibidores de tirosina quinase</b> .....	<b>21</b>
4.4.1	Inibidores de tirosina quinase combinados a drogas quimioterápicas tradicionais .....	24
4.4.2	Inibidores de tirosina quinase combinados à radioterapia .....	24
<b>4.5</b>	<b>Imunoterapia</b> .....	<b>24</b>
<b>4.6</b>	<b>Administração intrarregional de água deionizada</b> .....	<b>25</b>
<b>4.7</b>	<b>Eletroquimioterapia</b> .....	<b>25</b>
<b>4.8</b>	<b>Tratamento de suporte</b> .....	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>27</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>28</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A pele é um órgão complexo, amplo e com inúmeras funções, entre elas a de proteção do organismo. Devido a sua grande extensão, a pele sofre exposição a diversos agentes, dentre eles os agentes carcinogênicos. As neoplasias cutâneas são as mais diagnosticadas na clínica veterinária de pequenos animais, representando aproximadamente 30% dos tumores em cães (RODASKI; WERNER, 2009).

Os mastócitos são componentes normais de tecidos conectivos por todo o corpo. Em cães, a pele, os pulmões, as vísceras e o fígado são os órgãos com a maior quantidade de mastócitos (MISDORP, 2011). Uma característica dos mastócitos é a presença de grânulos citoplasmáticos contendo substâncias biologicamente ativas, incluindo heparina, histamina e o fator quimiotático eosinofílico (MISDORP, 2011). Estes mediadores levam a várias reações, incluindo aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, prurido, e ativação de neutrófilos e eosinófilo. Juntos, estes efeitos podem causar reações locais de hipersensibilidade, ou, mais seriamente, hipersensibilidade sistêmica (choque anafilático) (LONDON; SEGUIN, 2003).

A proliferação desordenada de mastócitos pode ser local ou sistêmica. O último caso denomina-se mastocitose sistêmica, se caracterizando por um aumento inexplicável de mastócitos em tecidos específicos. (DALECK et al., 2009). O primeiro caso seria um exemplo de proliferação neoplásica de mastócitos, denominada mastocitoma (BLACKWOOD *et al.*, 2012). Segundo Rodgers (1998), o MCT é um tumor de pele comum, particularmente em cães, no qual se manifesta como uma doença heterogênea, com um comportamento biológico altamente imprevisível.

A incidência de mastocitoma em cães é alta e representa de 11 a 15% de todos os tumores de pele (WELLE *et al.*, 2008), manifestando-se mais comumente em Boxers, Boston Terriers, Labrador Retrievers, Beagles e Schnauzers. Até o momento, não há estudos que comprovem a correlação da neoplasia com o sexo do animal (THAMM; VAIL, 2007).

O tumor é usualmente encontrado em cães idosos (média de idade de aproximadamente 8-9 anos), porém já foi relatado em cães jovens. (LONDON; SEGUIN, 2003). Em relação a sua localização, O mastocitoma cutâneo é mais comum no tronco (50-60%), seguido das extremidades (25-40%) e cabeça e pescoço (10%). O escroto, o períneo, as costas e a cauda são afetados menos comumente (WELLE *et al.*, 2008).

O tratamento da neoplasia inclui excisão cirúrgica, radioterapia, quimioterapia e criocirurgia. A escolha do tipo de tratamento depende, em grande parte, dos fatores prognósticos, tendo como principal ponto de apoio a classificação histológica e o estadiamento clínico do tumor (DALECK *et al.*, 2009).

O presente trabalho traz uma revisão bibliográfica das modalidades terapêuticas empregadas no tratamento do mastocitoma cutâneo em cães, salientando as particularidades de cada método e abordando os fatores que influenciam no diagnóstico e na escolha de um tratamento específico para o tumor.

## 2 MASTOCITOMA CUTÂNEO CANINO

### 2.1 Etiopatogênia

A etiologia do mastocitoma canino ainda é desconhecida. Porém, sugere-se uma associação com a inflamação crônica ou aplicação de irritantes à pele (THAMM; VAIL, 2007).

Atualmente, alguns estudos sugerem que anomalias no sistema c-kit/SCF (*stem cells factor*) podem estar relacionadas a proliferações mastocitárias em humanos e animais (KITAYAMA *et al.*, 1996).

O fator de células-tronco (SCF) é um importante fator de crescimento para os mastócitos. O receptor para o SCF é denominado KIT (codificado pelo proto-oncogene c-kit). Interações SCF-kit são necessárias para diferenciação, sobrevivência e funcionamento dos mastócitos (DALECK *et al.*, 2009). Mutações no proto-oncogene c-kit, caracterizadas por duplicações em tandem envolvendo os exons 11 e 12 (ZEMKE; YAMINI; YUZBASIYAN-GURKAN, 2002) ou deleção de um nucleotídeo no exon 11 (RIVA *et al.*, 2005) acabam por afetar o domínio justamembranar (REGUERA; FERRER; RABANAL, 2002), tornam o c-kit ativo, o que resulta na proliferação aberrante e sobrevivência das células mutadas (GLEIXNER *et al.*, 2007).

### 2.2 Aspecto e sinais clínicos

O mastocitoma cutâneo possui uma aparência clínica muito variada (THAMM; VAIL, 2007) e, por esse motivo, são conhecidos como "grandes imitadores" uma vez que podem mimetizar diversas lesões (MURPHY, 2007), apresentando-se circunscrito, com elevação em relação à pele, e firme ou com uma superfície eritematosa e ulcerada, sendo, por vezes, impossível diferenciar uma lesão cutânea de neoformação do mastocitoma apenas pela aparência (LONDON; SEGUIN, 2003).

A maioria dos nódulos tumorais mostram-se individuais, no entanto, de 11% a 14% dos animais apresentam lesões múltiplas (THAMM; VAIL, 2007). Os mastocitomas de células bem diferenciadas normalmente são nódulos solitários, de consistência amolecida, de 1 a 4 cm de diâmetro, com crescimento lento e, muitas vezes estão presentes por mais de seis meses anteriores ao diagnóstico. (THAMM; VAIL, 2007). MCTs de células indiferenciadas

tendem a crescer rapidamente, tendem a ulcerar, causando uma intensa irritação local podem desenvolver pequenos nódulos satélites em tecidos vizinhos (WELLE, 2008).

As principais complicações ligadas ao mastocitoma são causadas pela liberação de histamina, heparina e outras aminas vasoativas (LONDON; SEGUIN, 2003). A manipulação mecânica do tumor durante o exame pode, acidentalmente, resultar na degranulação e, conseqüentemente, eritema e formação de pápulas nos tecidos adjacentes, um fenômeno chamado de sinal de Darier (THAMM; VAIL, 2007).

Os sinais sistêmicos mais comuns manifestam-se no trato gastrointestinal. A histamina liberada pelo mastócito neoplásico estimula os receptores H<sub>2</sub> do estômago, levando a uma secreção exagerada de ácido clorídrico e hipermotilidade gástrica (BLACKWOOD *et al.*, 2012). Este mecanismo pode levar a ulceração gastrointestinal, complicação significativa do MCT (DALECK *et al.*, 2009). Conforme Howard *et al.*, a úlcera gastrointestinal foi observada em humanos, bois, cães e gatos que apresentavam MCT. Os locais mais comumente acometidos são estômago e menos frequente no duodeno. Alguns raros casos há a presença de úlcera perfurada (HOWARD *et al.*, 1969). Sendo assim, os principais sinais clínicos estão associados à úlcera gastroduodenal, como por exemplo, o vômito (possivelmente com sangue), anorexia, melena, dor abdominal (THAMM; VAIL, 2007) e peritonite (WELLE *et al.*, 2008). Além disso, podem ser encontradas coagulopatias, hemorragias, hipergamaglobulinemia e doença glomerular (MISDORP, 2004).

### 3 DIAGNÓSTICO

Por apresentar um comportamento biológico bastante variável, um diagnóstico preciso torna-se essencial tanto para se estabelecer um prognóstico como para se estabelecer a melhor conduta terapêutica. A citologia realizada pelo método de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um método fácil, eficaz e barato que pode ser realizado ambulatorialmente (DOBSON; SCASE, 2007). Porém, para precisão no estabelecimento do grau tumoral, é necessário o exame histopatológico, através de biópsia incisional ou excisional (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

Os exames radiográficos representam a técnica de imagem mais comum e amplamente utilizada em oncologia veterinária (RODASKI; PIEKARZ, 2009). O diagnóstico por imagem desempenha um papel fundamental na conduta clínica do paciente com câncer. O diagnóstico inicial, estadiamento, planejamento cirúrgico e a resposta do paciente a terapia escolhida envolvem diretamente os resultados obtidos através do exame de imagem (FORREST, 2007). Atualmente, observa-se a expansão no uso da ultrassonografia na rotina clínica de cães e gatos e, assim, a combinação de informações obtidas nos exames de radiografia e ultrassonografia permite a detecção de neoplasias (RODASKI; PIEKARZ, 2009).

A avaliação radiográfica de tórax, além de se evidenciar imagens de neoplasias, é possível detectar outras alterações secundárias à malignidade, como efusão pleural, colapso pulmonar e metástases pulmonares. (RODASKI; PIEKARZ, 2009).

A ultrassonografia é sensível para a detecção de anormalidades abdominais, com a possibilidade da identificação de invasão de vasos, que geralmente é associada à malignidade tumoral. O exame ultrassonográfico é utilizado na rotina para definição do estágio tumoral e monitorar a evolução da doença em cães e gatos com mastocitoma. No entanto, o exame é apenas sensível para a detecção de lesões, mas é não específica para a etiologia da doença. (FORREST, 2007).

A tomografia computadorizada é uma opção fundamental para detecção, estadiamento e acompanhamento do câncer. Esse tipo de investigação, com alta sensibilidade e especificidade, permite a avaliação de múltiplos órgãos com um único exame. Entretanto, o equipamento de tomografia ainda não está extensamente disponível na medicina veterinária (RODASKI; PIEKARZ, 2009).

#### 3.1 Estadiamento clínico

Uma vez que o MCT é diagnosticado, o estadiamento tumoral apropriado deve ser realizado. O estadiamento define a natureza e a extensão da doença (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

O estadiamento clínico tem como base o sistema estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), no qual são avaliados três elementos, sendo estes: T= tumor primário, caracterizado pela extensão da neoplasia no local primário e pelo envolvimento de estruturas adjacentes; N= linfonodos regionais (do inglês *node*); M= metástases à distância (DALECK *et al.*, 2009). O sistema é amplamente utilizado, juntamente com a graduação histológica, para auxiliar no prognóstico e na seleção da terapia adequada ao caso (WELLE *et al.*, 2008).

**Quadro 1:** Sistema de estadiamento clínico para o mastocitoma canino, segundo Organização Mundial de Saúde (OMS).

ESTÁDIO	DESCRIÇÃO
Zero	Tumor único, incompletamente excisado da derme, identificado histologicamente, sem envolvimento de linfonodos regionais: <i>Subestádio a:</i> sem sinais de doença sistêmica <i>Subestádio b:</i> com sinais de doença sistêmica
1	Tumor único confinado a derme sem envolvimento dos linfonodos regionais. Também inclui subestádios a e b.
2	Tumor único confinado a derme com envolvimento dos linfonodos regionais. Também inclui subestádios a e b.
3	Tumor dérmico múltiplo ou tumor amplamente infiltrado, com ou sem envolvimento de linfonodos regionais. Também inclui subestádios a e b.
4	Qualquer tumor com metástases distantes ou recidiva com metástases, incluindo envolvimento sanguíneo ou da medula óssea.

Fonte: Misdorp (2011).

Em lâmina, os mastócitos aparecem como células redondas pequenas e médias, com abundantes e pequenos grânulos citoplasmáticos que se coram em vermelho púrpuro. Uma pequena porcentagem dos MCTs possuem grânulos que não se coram facilmente, conferindo a eles uma aparência semelhante aos macrófagos. Nestes casos, primeiramente, pode-se corar as lâminas com coloração de hematoxilina-eosina (HE), após isso, caso seja necessário, as lâminas podem ser coradas com a coloração de Wright-Giemsa, que frequentemente revela estes grânulos (THAMM; VAIL, 2007).

No que tange a classificação histopatológica do MCT, existem dois tipos de classificação. Atualmente o sistema de Patnaik ainda é o mais utilizado para graduação do mastocitoma em cães. Contudo, o sistema de graduação em alto e baixo grau descrito por Kiupel pode tornar-se mais amplamente utilizado pelos patologistas (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

## 3.2 Graduação histológica do mastocitoma

### 3.2.1 Graduação histológica de Patnaik

O sistema proposto por Patnaik *et al.* (1984) é amplamente utilizado para tumores cutâneos e MCT's diferenciados. Segundo tal classificação, os mastocitoma podem ser subdividir em 3 graus segundo grau de diferenciação. Os tumores muito diferenciados são chamado de grau I, os de diferenciação intermediária grau II e os pouco diferenciados ou indiferenciado são chamados grau III.

**Quadro 2.** Graduação morfológica das células neoplásicas do mastocitoma segundo Patnaik *et al.* (1984)

Graduação	Graduação de Patnaik	Aspecto
<b>Bem diferenciada</b>	Grau I	Mastócitos bem diferenciados com bordas citoplasmáticas esféricas bem definidas ou núcleos ovoides; componentes da mitose são raros ou ausentes; grânulos largos, coloração profunda e abundante; células confinadas na derme e nos espaços interfoliculares.
<b>Diferenciação intermediária</b>	Grau II	Células com limites citoplasmáticos indistintos; proporção núcleo/citoplasma menor que o grau anaplásico; componentes da mitose são infrequentes; mais grânulos que o grau anaplásico; células neoplásicas se infiltram ou substituem o tecido dérmico inferior ou subcutâneo.
<b>Indiferenciada ou pouco diferenciada</b>	Grau III	Limites citoplasmáticos indiferenciados, com núcleos de tamanhos e formas

		irregulares; componentes mitóticos frequentes; baixo número de grânulos citoplasmáticos; tecido neoplásico substitui o subcutâneo e tecidos profundos.
--	--	--

Fonte: Patnaik *et al.* (1984)

### 3.2.2 Classificação histológica de Kiupel

Recentemente, Kiupel *et al.* (2011) sugeriu uma classificação em dois graus (alto e baixo grau) histopatológicos. O intuito desta graduação é a tentativa de definir estabelecer um prognóstico mais preciso no curso biológico dos mastocitomas, particularmente os classificados como grau dois (MACKOWIAK *et al.*, 2012,).

No intuito de estabelecer uma concordância maior entre os patologistas e para proporcionar uma maior significância do prognóstico, um sistema duplo de classificação histológica foi planejado. (KIUPEL *et al.*, 2011)

O diagnóstico de alto grau de MCTs é baseado na presença de qualquer um dos seguintes critérios: Pelo menos sete figuras mitóticas em 10 campos de maior aumento; pelo menos três células multinucleadas (três ou mais núcleos) em 10 campos de maior aumento; pelo menos três “núcleos bizarros” em 10 campos de maior aumento; Presença de cariomegalia (KIUPEL *et al.*, 2011).

De acordo com o sistema de classificação, neoplasias de alto grau foram significativamente associadas com menor tempo livre de doença, ou desenvolvimento de um novo tumor, e com menor tempo de sobrevida, sendo a média inferior a três meses para MCTs de alto grau, porém, mais de dois anos para tumores de baixo grau (KIUPEL *et al.*, 2011).

Usando essa nova classificação proposta, patologistas foram capazes de identificar biologicamente tumores agressivos com maior consistência e menos ambiguidade do que quando foi utilizado o sistema de classificação proposto por Patnaik *et al.* (1984) (KIUPEL *et al.*, 2011).

### 3.3 Fatores prognósticos

Os mastocitomas caninos podem apresentar vários comportamentos biológicos, desde o benigno até o extremamente agressivo, causando metástases e, eventualmente, óbito. Dentre

os fatores prognósticos podemos citar o estadiamento clínico, a classificação histológica, localização anatômica, velocidade de crescimento tumoral, predisposição racial, sinais sistêmicos, recidiva, idade do paciente e tamanho do tumor (DALECK *et al.*, 2009). Entretanto, o grau histológico é o fator mais importante de prognóstico para MCT (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

Sendo assim, os tumores bem diferenciados podem apresentar um melhor prognóstico, enquanto os tumores pouco diferenciados tendem a ter um prognóstico mais resguardado (PATNAIK *et al.*, 1984), sendo o procedimento cirúrgico um método curativo de tratamento. No entanto, muitos tumores acabam sendo classificados em uma categoria intermediária, tornando o prognóstico é mais difícil e reservado, com a mortalidade relacionada ao tumor variando entre 20 e 50% (BOSTOCK *et al.*, 1989).

## 4 TRATAMENTO

O tratamento do MCT inclui excisão cirúrgica, radioterapia, quimioterapia e criocirurgia. A escolha do tipo de tratamento depende, em grande parte, dos fatores prognósticos, tendo como principal ponto de apoio a classificação histológica e o estadiamento clínico do tumor (quadro 3) (LONDON; SEGUIN, 2003). Além destes tratamentos já disponíveis, ao longo dos últimos anos, as proteínas quinases têm surgido como alvos promissores para intervenção, ganhando importância dentro das modalidades terapêuticas nos tratamentos dos mais diversos tipos de câncer (LONDON, 2004).

**Quadro 03.** Metodologias terapêuticas aconselhadas a cada estágio de mastocitoma cutâneo canino.

<b>Estádio 1: Tumor solitário na derme, não envolvendo o linfonodo regional</b>	
<b>Grau I: Bem diferenciado</b> Apenas cirurgia. Quando com margens incompletas: Reintervenção cirúrgica ou acompanhamento clínico*, podendo ser acompanhado de radioterapia.	<b>Grau II e III: Diferenciação intermediária e indiferenciado</b> Cirurgia. Quando com as margens incompletas: Reintervenção cirúrgica ou acompanhamento clínico*, podendo ser acompanhado de radioterapia. Esteróides e cimetidina.
<b>Estádio 2: Tumor solitário na derme com envolvimento do linfonodo regional</b>	
<b>Grau I: Bem diferenciado</b> Cirurgia de retirada do tumor e linfonodo regional. Quando com margens incompletas: Reintervenção cirúrgica, podendo ser acompanhada de radioterapia. Esteróides e cimetidina.	<b>Grau II e III: Diferenciação intermediária e indiferenciado</b> Cirurgia de retirada do tumor e linfonodo regional. Quando com margens incompletas: Reintervenção cirúrgica, podendo ser acompanhada de radioterapia. Combinado com quimioterapia.
<b>Estádio 3: Tumores múltiplos na derme ou tumores amplamente infiltrados com ou sem envolvimento de linfonodos</b>	
<b>Estádio 4: Tumores com metástase a distância ou metástase recorrente</b>	
<b>Ressecável</b> Tratamento cirúrgico. Quando com margens incompletas: reintervenção cirúrgica e radioterapia. Esteróides e cimetidina. Pode ser acompanhado de quimioterapia.	<b>Não ressecável</b> Quimioterapia e/ou radioterapia neoadjuvante. Cirurgia paliativa eventualmente.

\*No caso de MCT não removidos completamente, a política do “esperar e observar” deve ser escolhida.

Observação cuidadosa do local cirúrgico é necessária.

Fonte: MACY; MACEWEN (1989); KESSLER (1999)

#### 4.1 Tratamento cirúrgico

Atualmente a cirurgia é a modalidade terapêutica mais indicada para o tratamento do MCT (MISDORP, 2004), sendo a excisão cirúrgica ampla é indicada em todos os casos de mastocitoma cutâneo canino (LONDON; SEGUIN, 2003). Embora estes tumores se apresentem como massas macroscopicamente delimitadas, microscopicamente a maioria estende-se além das bordas palpáveis (DALECK *et al.*, 2009). O MCT pode degranular durante a manipulação cirúrgica. Particularmente, quando há um tumor mais volumoso, a administração perioperatória de H1 e de inibidores de H2 é recomendada para reduzir o risco de efeitos locais e sistêmicos (BLACKWOOD *et al.*, 2012). Geralmente deve-se proceder a excisão cirúrgica com uma margem de segurança de 3 cm em todas as direções (LONDON; SEGUIN, 2003), enquanto que a margem mais profunda deve incluir, pelo menos, um plano fascial (BLACKWOOD *et al.*, 2012). As cirurgias devem incluir a retirada do linfonodo regional quando este for citologicamente positivo para metástase (MISDORP, 2004). Quando o tumor está localizado na face ou extremidade dos membros, a margem de segurança não é possível de ser estabelecida, tornando a amputação radical do membro uma boa opção cirúrgica (DALECK *et al.*, 2009).

Estudos mais recentes mostram que, para a maioria dos MCTs de grau I e II, uma margem lateral de 2 cm e uma margem com profundidade que inclua um plano fascial é suficiente. A excisão de tumores de grau I e II (MCTs de entre 2 e 31 mm), com uma margem lateral de pelo menos 1 cm e margem com profundidade de pelo menos 4 mm não resultou em recidiva (SEGUIN *et al.*, 2001; SIMPSON *et al.*, 2004; FULCHER *et al.*, 2006; SCHULTHEISS *et al.*, 2011). Porém, esta recomendação de “2cm/ um plano fascial” ainda não foi avaliada para tumores maiores de 4 cm de diâmetro (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

Todos tecidos excisados devem ser submetidos a análise histopatológica. As margens cirúrgicas podem ser marcadas com tinta nanquim, preferencialmente, para facilitar a avaliação posterior. Mesmo com avaliação histológica cuidadosa e margens de segurança livres de células tumorais, não há como se garantir que não haverá recidiva local (LONDON; SEGUIN, 2003).

Em MCTs múltiplos, todos os tumores ressecáveis devem ser excisados. O prognóstico para os tumores múltiplos geralmente não se mostra pior em comparação aos tumores únicos (MULLINS, 2006).

#### 4.1.1 Criocirurgia

A criocirurgia tem se mostrado útil no tratamento do mastocitoma canino, em especial quando tumores múltiplos estão envolvidos, em tumores com menos de 1 cm (KRAHWINKEL, 1980). Essa modalidade exige que margens amplas, de no mínimo 1 cm, sejam incluídas no tratamento para diminuir a chance de recidiva tumoral (DALECK *et al.*, 2009), sendo útil para locais onde há dificuldade em se fazer a excisão tumoral completa. Entretanto, apresenta a desvantagem de poder causar degranulação celular (KRAHWINKEL, 1980).

#### 4.2 Radioterapia

A radioterapia tem sido utilizada no tratamento de mastocitomas sólidos quando a intervenção cirúrgica não é possível, objetivando-se a citorredução, sendo assim, a sendo assim, quando a cirurgia for possível, este deve ser considerado o tratamento de eleição (DALECK *et al.*, 2009). Quando a neoplasia é muito volumosa a radioterapia deve também ser evitada, devido ao risco de granulação de mastócitos induzida por radiação e efeitos sistêmicos sérios (LADUE *et al.*, 1998). A radioterapia tende a apresentar melhores efeitos quando realizada em tumores detectados pela primeira vez, em MCTs recorrentes é menos bem sucedido (MISDORP, 2004).

Segundo Frimberger *et al.* (1997), a radioterapia é extremamente efetiva na eliminação de células neoplásicas remanescentes depois de uma excisão cirúrgica incompleta de MCTs grau I e II. Porém, cães com mastocitoma grau III já não obtiveram resultados tão bons (LONDON; SEGUIN, 2003).

Com a radioterapia sendo utilizada como terapia adjuvante para MCTs de grau intermediário foram encontrados intervalos de um a dois anos de tempo livre da doença em 81-95% dos casos (LADUE *et al.*, 1998; FRIMBERGER *et al.*, 1997). Em outro estudo, cães com mastocitoma grau I e II e metástase no linfonodo regional obtiveram 40 meses de tempo livre da doença quando submetidos à cirurgia e radioterapia (CHAFFKIN; THRALL, 2002).

Efeitos sistêmicos decorrentes da degranulação de mastócitos após a radioterapia podem causar vômito, hipotensão e ulceração gastrointestinal (DALECK *et al.*, 2009), para evitar a severidade destes efeitos a terapia com prednisona é comumente administrada nos pacientes antes, durante e muitas semanas após o tratamento radioterápico. Da mesma forma,

H1-bloqueadores, tais como clorfeniramina, e bloqueadores de H2, como a cimetidina ou a ranitidina, também são administrados para minimizar os efeitos sistêmicos da degranulação de mastócitos (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

### 4.3 Quimioterapia

A quimioterapia é indicada após excisão de mastocitomas grau III e de mastocitomas metastáticos, bem como para tratamento de tumores de grau elevado não passíveis de ressecção cirúrgica (DALECK *et al.*, 2009). Em geral, a quimioterapia para MCTs mais volumosos não tem apresentado resultados satisfatórios (LONDON; SEGUIN, 2003).

O tratamento quimioterápico é também utilizado para retardar ou impedir a doença metastática (além de tratamento cirúrgico primário (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

A quimioterapia pode ser dividida em três modalidades: A quimioterapia neoadjuvante, que é feita de forma pré-operatória, sendo a primeira modalidade de tratamento de uma neoplasia, a quimioterapia Adjuvante que consiste em sessões quimioterápicas após o tumor ter sido removido pela cirurgia ou radioterapia e a quimioterapia paliativa, que utiliza fármacos antineoplásicos como a única forma de tratamento, normalmente em neoplasias mais avançadas (RODASKI; DE NARDI; PIEKARZ, 2009)

Inúmeros estudos têm avaliado a taxa de resposta dos mastocitomas aos mais diferentes protocolos quimioterápicos. Respostas parciais em até 78% dos cães com a neoplasia têm sido relatados, sugerindo que protocolos com associação de fármacos possam ser mais eficientes comparados ao uso do agente único (DALECK *et al.*, 2009).

#### 4.3.1 Protocolos quimioterápicos

A terapia de eleição frequentemente consiste em vimblastina e prednisona, sendo a lomustina a segunda opção de tratamento. Contudo, protocolos que alternam vimblastina e lomustina são comumente utilizados (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

Segundos estudos realizados, a vimblastina em associação com a prednisona e a ciclofosfamida, resultaram em uma sobrevida média de 18 meses (ELMSLIE, 1996). A vimblastina pode ser utilizada na dose de 2 a 3 mg/m<sup>2</sup> (IV), no primeiro dia de tratamento, a ciclofosfamida na dose de 50 mg/m<sup>2</sup> (VO), do oitavo ao décimo primeiro dia e a prednisona na dose de 1mg/kg (VO), do primeiro ao décimo primeiro dia do tratamento. A vimblastina e

a ciclofosfamida podem ser utilizadas por até seis meses. Caso ocorra resistência a dose da ciclofosfamida pode ser aumentada para 300 mg/m<sup>2</sup> a partir do terceiro ciclo quimioterápico (DALECK *et al.*, 2009). Porém, este protocolo não obteve uma resposta muito melhor do que outros e ainda há o risco de toxicidade (CAMPS-PALAU, 2007). Segundo estudo realizado por Elmslie (1996), cães com MCT grau II e III, com metástase no linfonodo regional e que não foram submetidos ao procedimento cirúrgico, mas que foram tratados com este protocolo quimioterápico, obtiveram sobrevida média de 5 meses.

Em outro estudo retrospectivo, cães que apresentavam mastocitoma de grau I, II e III foram tratados com vimblastina combinada à prednisona, apresentaram uma taxa de resposta de 47%. (THAMM, MAULDIN; VAIL, 1999). Porém, é um estudo de difícil análise por sua natureza retrospectiva (LONDON; SEGUIN 2003).

A lomustina, em estudo em que foi utilizada como agente quimioterápico único, resultou em resposta completa em um dos 23 cães participantes do estudo. A resposta parcial foi obtida em 7 dos 23 cães e a estabilização da doença se deu em 6 dos 23 animais. No estudo 5% dos animais apresentavam MCT grau I, 53% eram de grau II e 42% foram diagnosticados com o grau III (RASSNICK *et al.*, 1999).

Já o clorambucil, quando utilizado junto a prednisolona, obteve resposta mensurável em 8 de 21 (38%) casos de MCT, com uma média de tempo livre da doença de 533 dias e média de sobrevida dos mesmos 533 dias (TAYLOR, 2009).

A poliquimioterapia (vincristina, ciclofosfamida, hidroxiureia e prednisolona) tem se mostrado efetiva. Em um estudo foi obtida a resposta completa em 4 dos 17 cães participantes, enquanto outros 6, dos mesmo grupo de 17, demonstraram resposta parcial (GERRITSEN, 1998). Outra terapia multi-agente que pode ser utilizada é a associação entre vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida (protocolo VAC), devendo-se ressaltar que a doxorrubicina só pode ser administrada após o tratamento dos animais com cloridrato de difenidramina na dose 1mg/kg, por via intramuscular (IM) (DALECK *et al.*, 2009).

Os glicocorticoides produzem uma marcante redução do número de mastócitos e promovem alterações citoplasmáticas de vacuolização e aglutinação de grânulos nas células malignas. Sendo assim, seja qual for o protocolo adotado para o tratamento do MCT, o glicocorticoide deve estar presente. (DALECK *et al.*, 2009). No entanto, o mecanismo exato de como os glicocorticoides agem ainda não é totalmente conhecido (LONDON; SEGUIN, 2003).

Em estudo realizado, McCaw *et al.* (1994) afirma que a prednisolona produz efeitos no combate ao mastocitoma, porém, quando utilizada sozinha, a resposta encontrada é muito baixa, com apenas 20% dos pacientes sendo responsivos ao tratamento em um estudo com 25 cães, sendo que a sobrevida dos animais que apresentaram resposta parcial foi de 3, 5 e 6 meses. Já o único cão do estudo que obteve uma resposta completa atingiu sobrevida de 22 meses. Entretanto, dados mais recentes da literatura afirmam que o administração da prednisona na dose de 0,5 kg/MG ou 1kg/MG (por 28 dias), administrado via oral (VO), a cada 24 horas, tem mostrado eficácia nos mastocitomas grau I e II, mesmo quando utilizado isoladamente (DALECK *et al.*, 2009).

O uso de corticosteroides intralesionais também tem apresentado resultado benéfico, devendo ser utilizada a dose de 1 mg de triancinolona para cada cm de diâmetro tumoral, administrados a cada duas semanas, com doses máximas de 10 a 40 mg.

Em estudo realizado por McCaw *et al.* (1997), 27 cães com mastocitoma foram tratados semanalmente, com vincristina na dose de 0,75 mg/m<sup>2</sup> (IV), por quatro semanas. Respostas completas não foram observadas e apenas dois animais (7%) apresentaram resposta parcial. Em nove cães o tratamento foi interrompido prematuramente em razão de toxicidade ou deterioração significativa da qualidade de vida dos cães. Conseqüentemente, a vincristina parece ter uma eficácia muito baixa no tratamento ao MCT, mesmo tendo relação próxima com a vimblastina (MCCAW, 1997).

#### 4.3.2 Quimioterapia metronômica

A quimioterapia metronômica consiste na de se administrar os quimioterápicos em baixas doses e diariamente. Uma pesquisa realizada por Leach *et al.* (2011) avaliou a toxicidade e a atividade antitumoral do clorambucil em terapia metronômica, na dosagem de 4 mg/m<sup>2</sup> uma vez ao dia, em cães com os mais diversos tipos de tumores. 36 cães foram incluídos no estudo. Quatro cães do estudo apresentavam mastocitoma (MCT grau II). Apenas um dos cães apresentou resposta completa diante do tratamento, com duração de mais de 65 semanas. Outros dois atingiram estabilização do quadro tumoral. E, no último, houve progressão da doença.

#### 4.4 Inibidores de tirosina quinase

Receptores de tirosina quinase (RTQ) são receptores da superfície celular que desencadeiam a ativação celular, resultando na proliferação, diferenciação e sobrevivência da célula (BLACKWOOD *et al.*, 2012). Contudo, quando mutada, a tirosina quinase está frequentemente associada a tumores malignos (SHCHEMELININ; SEFC; NECAS; 2006), desempenhando um papel fundamental na angiogênese tumoral (LONDON, 2009).

Exemplos de receptores de tirosina quinase incluem kit, met, axl, e o receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR) (LASKIN; SANDLER, 2004). O receptor kit é encontrado em mastócitos, e sua sinalização é necessária para a diferenciação, sobrevivência e função dos mastócitos (GALLI; ZSEBO; GEISLER, 1994). Inúmeros autores identificaram a presença de mutações do kit em cães com mastocitoma, resultando em uma sinalização exacerbada por parte do kit (ZEMKE; YAMINI ; YUZBASIYAN-GURKAN, 2001; LONDON *et al.*, 1999; MA *et al.*, 1999; DOWNING *et al.*, 2002). Isto promove um crescimento descontrolado do tumor. Até 30% dos MCTs cutâneos caninos possuem mutação no gene que codifica a proteína kit, e isso tem se mostrado significativamente associado com o grau do tumor: mutações raramente são identificadas em tumores bem diferenciados, enquanto que aproximadamente 35% dos tumores pouco diferenciados apresentam a mutação (ZEMKE; YAMINI; YUZBASIYAN-GURKAN, 2002; DOWNING *et al.*, 2002). Além disso, as mutações tem sido associadas a recidiva local e diminuição da sobrevida (FROST; LASOTA ; MIETTINEN, 2003).

A ativação do receptor depende da fosforilação, o que requer uma molécula de ATP. Os inibidores de tirosina quinase agem nestes receptores inibindo competitivamente a ligação do ATP (BLACKWOOD *et al.*, 2012). Recentemente, o imatinib (Gleevec® - Novartis) tem sido usado para tratar câncer em cães e gatos, e outros dois (toracenib – Palladia®, Pfizer Animal Health e masitinib - Masivet®, AB Science) foram aprovados pela Agência Médica Europeia para ser usado no tratamento de MCT cutâneo canino (LONDON, 2009; BLACKWOOD *et al.*, 2012). Todos os fármacos foram desenvolvidos para atingir o kit e o receptor dos fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGFR) (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

O mesilato de imatinib tem sido utilizado em cães, principalmente para tratar os MCT. No entanto, sabe-se que pode causar hepatotoxicidade. Esta hepatotoxicidade parece ser de natureza idiossincrática, resultando em aumentos de ALT e FA, que exigem a suspensão da terapia (LONDON, 2009).

Um estudo recente obteve a resposta terapêutica em 10 cães de 21 participantes da pesquisa. A taxa de resposta foi de 100% em cães cujos MCTs possuíam mutação no kit. Nenhum cão deste estudo apresentou hepatotoxicidade, embora a duração do tratamento tenha sido relativamente curta. A maioria dos proprietários dos pacientes optou por descontinuar a terapia pelo custo do medicamento. (ISOTANI *et al.*, 2008).

A eficácia do toracenib foi demonstrada em estudo com cães que apresentavam mastocitoma cutâneo recidivante grau II e III com ou sem envolvimento do linfonodo. O tratamento com toceranib proporcionou uma melhora estatisticamente significativa na taxa de resposta em comparação com o placebo. A taxa de resposta para todos os cães que receberam toceranib foi de 42,8% e a taxa de resposta biológica, incluindo os cães com a doença estável por mais de 10 semanas, foi de 59%. (LONDON *et al.*, 2009). A presença de uma mutação no c-Kit e da ausência de metástases em linfonodos regionais foram significativamente associadas com uma resposta objetiva superior. Cães com tumores de grau II e cães sem metástases em linfonodos regionais obtiveram um tempo maior até a progressão do tumor. Não houve associação significativa entre o a mutação no kit e período livre da doença ou a duração da resposta (LONDON *et al.*, 2009).

Já a eficácia do masitinib foi estudada em cães com MCT não passíveis de ressecção cirúrgica ou recidivantes grau II ou III, sem presença de metástase e previamente tratados ou não. O tratamento prolongou significativamente o tempo de vida dos animais até a progressão tumoral em comparação com os cães tratados com placebo. (HAHN *et al.*, 2008). Entretanto, o mesmo não foi observado em cães que possuíam a forma mutante do kit e receberam o masitinib como uma segunda linha de tratamento ou tratamento tardio com o fármaco. Foi constatado também o aumento da sobrevida apenas em cães que apresentavam a forma mutante do kit (HAHN *et al.*, 2008).

Outro estudo mostrou que o masitinib como primeira linha de tratamento aumentou de 12 a 34 meses a sobrevida em cães com mastocitoma não passíveis de ressecção, mesmo que a indicação seja que os inibidores de tirosina quinase não devem ser considerados como uma primeira linha de tratamento (HAHN *et al.*, 2010).

Os efeitos colaterais mais comuns com o uso do toracenib foram: diarreia, anorexia, letargia, claudicação, vômito e perda de peso (LONDON *et al.*, 2009). Já na terapia com masitinib os efeitos colaterais mais comumente relatados incluíam diarreia, vômito, edema e neutropenia. Nefropatias com perda de proteína na urina e anemia hemolítica também foram descritos (HAHN *et al.*, 2008).

Apesar dos inibidores de tirosina quinase mostraram-se uma ótima alternativa para o tratamento do mastocitoma cutâneo canino, as possíveis indicações desta classe de fármacos ainda não foram totalmente estudadas em cães e gatos com MCT, outros tipo de neoplasias e/ou com metástases, especialmente quando a inibição da angiogênese está envolvida. A formulação oral faz com que esta classe de fármacos seja de mais fácil administração. No entanto, os pacientes que receberam os inibidores de tirosina quinase devem ser cuidadosamente monitorados, uma vez que podem apresentar efeitos colaterais citotóxicos (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

#### 4.4.1 Inibidores de tirosina quinase combinados a drogas quimioterápicas tradicionais

Existe uma necessidade de maiores estudos nesta área (BLACKWOOD *et al.*, 2012), porém, em pesquisa recente, Robat *et al.* (2012) avaliou a segurança de um protocolo combinando vimblastina e toracenib em cães. Neste estudo, a neutropenia foi considerada limitante para a combinação e as doses máximas toleradas foram de 1,6 mg/m<sup>2</sup> de vimblastina (semanalmente) e 3,25 mg/kg, VO, todos os dias. O estudo obteve 71% de resposta objetiva.

#### 4.4.2 Inibidores de tirosina quinase combinados à radioterapia

Toracenib foi administrado uma semana antes de ser iniciada a radioterapia hipofracionada em cães com mastocitoma irressecável. A terapia com radiação consistia em um total de 24 Gy, divididos em três ou quatro sessões. A taxa de resposta foi de 76,4%, com 58,8% dos cães tendo atingido a resposta completa e 17,6% de resposta parcial, sendo o intervalo médio de tempo livre da doença de 316 dias (CARLSTEN *et al.*, 2012).

### 4.5 Imunoterapia

A imunoterapia induz uma resposta do sistema imune do animal contra o tumor. Esta modalidade terapêutica tem sido utilizada em casos individuais. Segundo pesquisa realizada por Henry *et al.* (2007), foram encontradas respostas similares ao tratamento com vimblastina como agente único quando cães foram submetidos a tratamento com um preparado contendo gonodotropina coriônica humana e bacilo *Calmette-Guerin*. Porém a análise destes dados é

limitada pois muitos animais foram retirados da pesquisa antes de completarem seis semanas de tratamento (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

Há ainda relatos de um cão com mastocitoma multicêntrico maligno com nódulos na pele e no baço, resistente aos tratamentos a que foi submetido. O animal foi tratado com vacina de *Propioni bacterium acnes*, sendo obtido sucesso no caso. Os tumores regrediram e o cão atingiu um tempo livre de doença de, no mínimo, quatro anos (TINSLEY; TAYLOR, 1987).

#### **4.6 Administração intrarregional de água deionizada**

A administração intrarregional de água deionizada tem sido recomendada como um tratamento adjuvante após resecção incompleta do tumor, mas nem todos os estudos demonstram eficácia (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

Conforme estudo de Grier e Di Guardo (1995), a água destilada pode servir como agente hipotônico para prevenir recidivas locais após cirurgia excisional. A taxa de recidiva local obtida no estudo em cães tratados apenas com cirurgia foi de 52,5% (10 animais de 19 no total) e em cães tratados com cirurgia seguida de injeções de água destilada na ferida cirúrgica foi de 16,2% (26 de um total de 99). Outros 10 animais tiveram água destilada injetada em MCTs considerados pequenos e todos regrediram, sem necessidade de cirurgia.

#### **4.7 Eletroquimioterapia**

A eletroquimioterapia combina a administração de drogas quimioterápicas, como a cisplatina e a bleomicina, com aplicação de impulsos elétricos para aumentar a penetração das drogas no local do tumor. Respostas parciais e completas têm sido encontradas em estudos com mastocitoma (SPUGNINI *et al.*, 2011; KODRE *et al.*, 2009).

#### **4.8 Tratamento de suporte**

Animais com mastocitoma primário amplo, com evidências de metástases ou sinais sistêmicos, devem ser tratados com fármacos que bloqueiem alguns ou todos os efeitos decorrentes da liberação de histamina (DALECK *et al.*, 2009).

Os antagonistas de H<sub>2</sub> devem ser utilizados, pois a histamina estimula a produção de ácido gástrico pelas células parietais, podendo causar ulcerações gastrointestinais em

decorrência do MCT. Como prevenção, qualquer antagonista de H<sub>2</sub> pode ser utilizado, incluindo a cimetidina, a ranitidina e a famotidina. Como alternativa, o omeprazol pode ser administrado também. Mesmo não sendo um antagonista de H<sub>2</sub>, ele inibe a bomba de prótons das células parietais, que é necessária à secreção do ácido gástrico (LONDON; SEGUIN, 2003).

Antagonistas de H<sub>1</sub>, como a difenidramina, podem ser administrados em cães com MCTs volumosos, pois a degranulação dos mesmos levar ao choque hipotensivo e morte (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

O tratamento com sucralfato é indicado para cães com sinais de ulceração gastrointestinal (LONDON; SEGUIN, 2003). Este agente reage com o ácido gástrico, formando uma substância viscosa e adesiva, que se adere às superfícies com ulcerações gástricas e duodenais. A barreira formada serve como forma de proteção, permitindo a cicatrização (DALECK *et al.*, 2009).

## 5 CONCLUSÃO

Devido a variação no comportamento biológico do mastocitoma cutâneo canino a escolha da modalidade terapêutica deve estar muito bem embasada no estadiamento clínico correto da doença no paciente e na classificação histopatológica. Por tal motivo, diversas modalidades terapêuticas são possíveis no tratamento tumoral.

No tratamento do mastocitoma cutâneos de grau I a excisão cirúrgica é o procedimento de eleição, pois tende a ser curativo em cães, dependendo, é claro, do estadiamento tumoral. Nos MCTs de grau II o prognóstico é mais reservado, tendo uma abordagem bem mais ampla e variada. Já nos mastocitomas de grau III a radioterapia e os inibidores de tirosina quinase utilizados após a excisão cirúrgica têm se mostrado as modalidades de tratamento mais efetivas em tumores ressecáveis, entretanto, no Brasil, as modalidades terapêuticas no tratamento do mastocitoma cutâneo canino ainda estão muito ligadas somente a excisão cirúrgica e a quimioterapia devido a pouca disponibilidade e alto custo da radioterapia e dos inibidores de tirosina quinase.

## REFERÊNCIAS

- BLACKWOOD, L. *et al.* European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 10, n. 3, p. e1-e29, Sep. 2012.
- BOSTOCK, D. E. *et al.* Nucleolar organizer regions as indicators of post-surgical prognosis in canine spontaneous mast cell tumours. **British Journal of Cancer**, London, v. 59, n. 6, p. 915-918, June 1989.
- CAMPS-PALAU, M. A. *et al.* Treatment of canine mast cell tumours with vinblastine, cyclophosphamide and prednisone: 35 cases (1997-2004). **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 5, n. 3, p. 156–167, Sept. 2007.
- CARLSTEN, K. S. *et al.* Multicenter prospective trial of hypofractionated radiation treatment, toceranib, and prednisone for measurable canine mast cell tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 26, n. 1, p. 135–141, Jan.-Feb. 2012.
- CHAFFIN, K.; THRALL, D. E. Results of radiation therapy in 19 dogs with cutaneous mast cell tumour and regional lymph node metastasis. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, Raleigh, v. 43, n. 4, p. 392–395, July-Aug. 2002
- DALECK, C. R. *et al.* Mastocitoma. *In*: DALECK C. R., DE NARDI A. B.; RODASKI S. (Ed.) **Oncologia em cães e gatos**, 1ª ed., São Paulo; Ed. Roca, 2009, p. 282-292.
- DOBSON, J.; SCASE, T. Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 48, n. 8, p. 424-431, Aug. 2007.
- DOWNING, S. *et al.* Prevalence and importance of internal tandem duplications in exons 11 and 12 of c-kit in mast cell tumors of dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 63, n. 12, p. 1718- 1723, Dec. 2002.
- ELMSLIE, R. Combination chemotherapy with and without surgery for dogs with high grade mast cell tumors with regional lymph node metastases. **Veterinary Cancer Society Newsletter**, p.6–7, 1996.
- FORREST, L. J. Diagnostic imaging in oncology. *In*: WITHROW, S.J. ; VAIL, D.M. (Ed.) **Small animal clinical oncology**, Ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 4<sup>th</sup> ed., 2007, p. 97-111.
- FRIMBERGER, A. E. *et al.* Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cell tumors in the dog: 37 cases (1989–1993). **Journal of the American Animal Hospital Association**, South Bend, v. 33, n. 4, p. 320–324, July-Aug. 1997.
- FROST. D.; LASOTA, J.; MIETTINEN, M. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: a histopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 50 cases. **Veterinary Pathology**, Basel, v. 40, n.1, p. 42-54, Jan. 2003.
- FULCHER, R. P. *et al.* Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumours in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 228, n. 2, p. 210-215, Jan. 2006.

GALLI, S. J.; ZSEBO, K. M.; GEISLER, E. N. The kit ligand, stem cell factor. **Advances in Immunology**, v. 55, p. 1-95, June 1994.

GERRITSEN, R. J. *et al.* Multiagent chemotherapy for mast cell tumors in the dog. **Veterinary Quarterly**, Boston, v. 20, n. 1, p. 28-31, Jan. 1998.

GLEIXNER, K. *et al.* Synergistic antiproliferative effects of KIT tyrosine kinase inhibitors on neoplastic canine mast cells. **Experimental Hematology**, Copenhagen, v. 35, n.10, p. 1510-1521, Oct. 2007.

GRIER, R. L.; DI GUARDO, G. Deionised water and mast cell tumours. **The Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 41, n. 8, p.368–371, Aug. 2000.

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**, Chicago, v. 71, n. 11, p. 1354–1361, Nov. 2010.

HAHN, K. A. *et al.* Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia, v. 22, n. 6, p. 1301–1309, Nov.-Dec. 2008.

HENRY, C. J. *et al.* Evaluation of a novel immunomodulator composed of human chorionic gonadotropin and bacillus Calmette-Guerin for treatment of canine mast cell tumours in clinically affected dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 68, n. 11, p. 1246–1251, Nov. 2007.

HOSOYA, K. *et al.* Adjuvant CCNU (lomustine) and prednisone chemotherapy for dogs with incompletely excised grade 2 mast cell tumours. **Journal of the American Animal Hospital Association**, South Bend, v. 45, n. 1, p. 14–18, Jan.-Fev. 2009.

HOWARD, E. B. *et al.* Mastocytoma and gastroduodenal ulceration: gastric and duodenal ulcers in dogs with mastocytoma. **Veterinary Pathology**, Basil, v. 6, n. 2, p. 146-158, 1969.

ISOTANI, M. *et al.* Effect of tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate on mast cell tumors in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 22, n. 4, p. 985-988, July-Aug. 2008.

KESSLER, M. Skin tumours. In: KESSLER, M. (Ed.). **Kleintieronkologie**. 1<sup>st</sup> ed., Berlin, Ed. Parey, 1999, p. 232-238.

KITAYAMA, H. *et al.* Neoplastic Transformation of Normal Hematopoietic Cells by Constitutively Activating Mutations of c-Kit Receptor Tyrosine Kinase. **Blood**, New York, v. 88, n. 3, p. 995-1004, Aug. 1996.

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 Online**, New York, v. 48, n. 1, p. 147-155, Jan. 2011.

KODRE, V. *et al.* Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cell tumours. **In Vivo**, Athens, v. 23, n. 1, p. 55–62, Jan.-Feb. 2009.

KRAHWINKEL, D. J. Cryosurgical treatment of skin diseases. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 10, p. 787–801, 1980.

LADUE, T. *et al.* Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumours. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, Raleigh, v. 39, n. 1, p.57–62, Jan.-Feb. 1998.

LASKIN, J. J.; SANDLER, A. B. Epidermal growth factor receptor: a promising target in solid tumours. **Cancer Treatment Review**, London, v. 30, n. 1, p. 1-17, Feb. 2004.

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 tumour following surgical excision. **Clinical Cancer Research**, Deville, v. 15, n. 11, 3856–3865, June 2009

LONDON, C. A. *et al.* Spontaneous canine mast cell tumors express tandem duplications in the proto-oncogene *c-kit*. **Experimental Hematology**, Copenhagen, v. 27, n. 4, p. 689-697, Apr. 1999.

LONDON, C. A. Kinase inhibitors in cancer therapy. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 2, n. 4, p. 177-193, 2004.

LONDON, C. A.; SEGUIN, B.; Mast cell tumors in the dog. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 33, n.3, p. 473-489, May 2003.

LONDON, C. A. Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 24 n. 3, p. 106-112, Aug. 2009.

MA, Y. *et al.* Clustering of activating mutations in c-KIT's juxtamembrane coding region of canine mast cell neoplasms. **Journal of Investigative Dermatology**, Baltimore, v.112, n. 2, p. 165-170, Feb. 1999.

MACKOWIAK, I. I. *et al.* E-cadherin in canine mast cell tumors: Decreased expression and altered subcellular localization in grade 3 tumors. **The Veterinary Journal**, London, v. 194, n. 3, p. 405-411, Dec. 2012.

MACY, D. W.; MACEWEN, E. G. Mast cell tumours. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G (Ed.). **Clinical veterinary oncology**, 1<sup>st</sup> ed. , Philadelphia, ed. Lippincot Company, 1989, p. 156-166.

MCCAWE, D. L. *et al.* Response of canine mast cell tumors to treatment with oral prednisolone. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 8, n. 6, p. 406–408, Nov.-Dec. 1994.

MCCAWE, D. L. *et al.* Vincristine therapy for mast cell tumors in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 11, n. 6, p. 375–378, Nov.-Dec. 1997.

MISDORP, W. Mast cells and canine mast cell tumours: a review. **Veterinary Quarterly**, Boston, v. 26, n. 4, p. 156-169, Dec. 2004.

MULLINS, M. N. *et al.* Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumours treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998–2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 228, n. 1, p. 91–95, Jan. 2006.

MURPHY, S. Mast Cell Tumors. In: DOBSON, J. M.; LASCELLES D.B.X. **BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology**, British Small Animal Veterinary Association, p. 161-167, 2007.

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumour: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary Pathology**, New York, v. 21, n. 5, p. 469-474, Sep. 1984.

RASSNICK, K.M. *et al.* Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (lomustine). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 13, n. 6, p. 601–605, Nov.-Dec. 1999.

REGUERA, M.; FERRER, L.; RABANAL, R. Evaluation of an intron deletion in the c-kit gene of canine mast cell tumors. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 63, n. 9, p. 1257-1261, Sep. 2002.

RIVA, F. *et al.* A Study of Mutations in the c-kit gene of 32 Dogs with Mastocytoma. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Columbia, v. 17, n. 4, p. 385-388, July 2005.

ROBAT, C. *et al.* Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate (Palladia®) in dogs: a phase I dose-finding study. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 10, n. 3, p.174–183, Sep. 2012;

RODASKI, S.; DE NARDI, A. B.; PIEKARZ, C. H. Quimioterapia antineoplásica. *In:* DALECK C. R., DE NARDI A. B.; RODASKI S. (Ed.) **Oncologia em cães e gatos**, 1ª ed., São Paulo; Ed. Roca, 2009, p.161-178.

RODASKI, S. *et al.* Mastocitoma. *In:* DALECK C.R.; DE NARDI A.B.; RODASKI S. (Ed.) **Oncologia em cães e gatos**, São Paulo; Ed. Roca, 2009, p. 282-292.

RODASKI, S.; PIEKARZ, C. H.; Diagnóstico e Estadiamento Clínico. *In:* DALECK C. R., DE NARDI A. B.; RODASKI S. (Ed.) **Oncologia em cães e gatos**, 1ª ed., São Paulo; Ed. Roca, 2009, p.51-74.

RODASKI, S.; WERNER, S. Neoplasias de pele. *In:* DALECK C. R., DE NARDI A. B.; RODASKI S. (Ed.) **Oncologia em cães e gatos**, 1ª ed., São Paulo; Ed. Roca, 2009, p. 254-279.

ROGERS, K. S. Mast cell tumors: Dilemmas of diagnosis and treatment. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v.26, n. 1, p.87-102, Jan. 1996.

SCHULTHEISS, P. C. *et al.* Association of histologic tumor characteristics and size of surgical margins with clinical outcome after surgical removal of cutaneous mast cell tumors in dogs. **Journal of the American Medical Veterinary Association**, Ithaca, v.238, n. 11, p. 1464–1469, June 2011.

SEGUIN, B. *et al.* Clinical outcome of dogs with grade-II mast cell tumours treated with surgery alone: 55 cases (1996–1999). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 218, n. 7, p. 1120–1123, Apr. 2001.

SHCHEMELININ, I.; SEFC, L.; NECAS, E. Protein kinases, their function and implication in cancer and other diseases. **Folia Biologica**, Praha, v. 52, n. 3, p. 81-100, 2006.

SIMPSON, A. M. *et al.* Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumours in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 224, n. 2, p. 236–240, Jan. 2004.

SPUGNINI, E. P. *et al.* Evaluation of Cisplatin as an electrochemotherapy agent for the treatment of incompletely excised mast cell tumors in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 25, n. 2, p. 407–411, Mar.-Apr. 2011.

TAYLOR, F. *et al.* Chlorambucil and prednisolone chemotherapy for dogs with inoperable mast cell tumours: 21 cases. **The Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 50, n. 6, p.284–289, June 2009.

THAMM, D. H.; MAULDIN, E. A.; VAIL, D. M. Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor–41 cases (1992–1997). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 13, n. 5, p. 491–497, Sep.-Oct. 1999.

THAMM, D.; VAIL, D. Mast cell tumors. *In*: WITHROW, S.J. ; VAIL, D.M. **Small Animal Clinical Oncology**, 4<sup>th</sup> ed., St. Louis, Ed. Saunders Elsevier, 2007, p. 402-424.

TINSLEY, P. E.; TAYLOR, D.O. Immunotherapy for multicentric malignant mastocytoma in a dog. **Modern Veterinary Practice Journal**, v. 68, n. 4, p. 225–228, 1987.

WEBSTER, J. D. *et al.* The role of c-KIT in tumorigenesis: evaluation in canine cutaneous mast cell tumors. **Neoplasia**, New York, v. 8, n. 2, p. 104-111, Feb. 2006.

WELLE, M. M. *et al.* Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. **Veterinary dermatology**, Oxford, v. 19, n. 6, p. 321-339, Dec. 2008.

WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; **Withrow ; MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, 4<sup>th</sup> edition. St. Louis; Saunders Elsevier; 2007. p. 835.

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. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Columbia, v. 13, n. 4, p. 341-345, July 2001.

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**, New York, v. 39, n. 5, p 529-535, Sep. 2002.