

Mastocitoma em cão da raça Golden Retriever – relato de caso

Mast cell tumor in a Golden Retriever dog – case report

Tumor de mastocitos en un perro Golden Retriever – reporte de caso

Recebido: 22/10/2024 | Revisado: 30/10/2024 | Aceitado: 31/10/2024 | Publicado: 02/11/2024

Daniele Lira Cedro Mattana

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4862-6524>
Universidade Santa Úrsula, Brasil
E-mail: danymatana@hotmail.com

Aguinaldo Francisco Mendes Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2780-9294>
Universidade Federal Fluminense, Brasil
E-mail: Aguinaldo_zootec@hotmail.com

Mariana Carneiro da Silva Lopes Pina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1968-6884>
Universidade Santa Úrsula, Brasil
E-mail: marianalopesml@hotmail.com

Maria Fernanda Nascimento Peixoto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8920-9161>
Universidade Santa Úrsula, Brasil
E-mail: mfernanda2908@gmail.com

Pedro Augusto Malaquias Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3572-8381>
Universidade Santa Úrsula, Brasil
E-mail: pedroaugusto.malaquias@gmail.com

Resumo

Os mastocitomas são as neoplasias malignas mais frequentes na espécie canina, com comportamento biológico variável, demonstram grande relevância na clínica médica de pequenos animais e oncologia veterinária em função de sua alta prevalência e evolução clínica variável. O objetivo deste estudo foi descrever o caso clínico de um canino da raça Golden Retriever, que apresentou aumento de volume na região da face, sendo firmado o diagnóstico de mastocima; ressaltando a etiologia, fisiopatogenia aspectos epidemiológicos, diagnóstico, tratamento, e prognóstico da doença. O exame citológico por PAAF (punção aspirativa por agulha fina) revelou diagnóstico de mastocitoma cutâneo; onde foi indicada cirurgia para excisão da alteração neoplásica, do linfonodo submandibular, envio do material para diagnóstico histopatológico e imuno-histoquímica para obter marcador prognóstico que revelou mastocitoma cutâneo, Grau II, Baixo grau. O paciente foi tratado com anti-histamínico, famotidina, acompanhamento clínico e não foi necessário protocolo quimioterápico; uma vez que mastocitomas cutâneos de baixo grau tendem a ter melhor comportamento e a terapia local poderá ser curativa.

Palavras-chave: Cutâneo; Mastócitos; Neoplasia; Cirurgia.

Abstract

Mast cell tumors are the most common malignant neoplasms in dogs, with variable biological behavior, demonstrating great relevance in small animal medicine and veterinary oncology due to their high prevalence and variable clinical evolution. The objective of this study was to describe the clinical case of a Golden Retriever canine, which presented an increase in volume in the facial region, resulting in the diagnosis of mastocyma; highlighting the etiology, pathophysiology, epidemiological aspects, diagnosis, treatment, and prognosis of the disease. The cytological examination by FNA (fine needle aspiration) revealed a diagnosis of cutaneous mast cell tumor; where surgery was indicated to excise the neoplastic change, the submandibular lymph node, sending the material for histopathological diagnosis and immunohistochemistry to obtain a prognostic marker that revealed cutaneous mast cell tumor, Grade II, Low grade. The patient was treated with antihistamines, famotidine, clinical monitoring and no chemotherapy protocol was necessary; since low-grade cutaneous mast cell tumors tend to behave better and local therapy may be curative.

Keywords: Cutaneous; Mast cells; Neoplasm; Surgery.

Resumen

Los tumores mastocíticos son las neoplasias malignas más comunes en perros, con comportamiento biológico variable, demostrando gran relevancia en medicina de pequeños animales y oncología veterinaria debido a su alta prevalencia y variable evolución clínica. El objetivo de este estudio fue describir el caso clínico de un canino Golden

Retriever, el cual presentó un aumento de volumen en la región facial, resultando en el diagnóstico de mastocitoma; destacando la etiología, fisiopatología, aspectos epidemiológicos, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad. El examen citológico mediante PAAF (aspiración con aguja fina) reveló diagnóstico de tumor cutáneo de mastocitos; donde se indicó cirugía para extirpar el cambio neoplásico, el ganglio linfático submandibular, enviando el material para diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímica para la obtención de un marcador pronóstico que revelara tumor cutáneo de mastocitos, Grado II, Bajo grado. El paciente fue tratado con antihistamínicos, famotidina, seguimiento clínico y no fue necesario protocolo de quimioterapia; ya que los tumores cutáneos de mastocitos de bajo grado tienden a comportarse mejor y la terapia local puede ser curativa.

Palabras clave: Cutánea; Mastocitos; Neoplasma; Cirugía.

1. Introdução

Os tumores de mastócitos (TCM) são comumente diagnosticados; representando a neoplasia cutânea mais frequente na espécie canina. Com comportamento biológico variável, alguns tumores poderão apresentar crescimento lento com únicas nodulações, o que corresponde a um comportamento benigno e passível resolução com as excisões cirúrgicas exclusivamente, enquanto outros se apresentarão de forma múltipla, com crescimento de forma súbita, agressiva e poderão evoluir para metástases, exigindo tratamentos de suporte e terapias específicas.

Segundo Rodriguez e colaboradores (2023), os tumores cutâneos, juntamente com os tumores mamários, são os cânceres mais frequentemente diagnosticados na população canina. Um foco crescente é dado ao tumor de mastócitos caninos (TCM) devido a sua alta prevalência em oncologia veterinária (Horta et al., 2017). A neoplasia de mastócitos terá evolução clínica variável, o grau histológico dos TCM será o principal indicador para vir a determinar com segurança o prognóstico canino.

A etiologia do mastocitomas é associada a proteína Kit que desempenhará a ativação de seu sinal que afetará o crescimento e o desenvolvimento dos mastócitos normais. Em cães, os mastócitos normais possuem KIT apenas na membrana celular, enquanto os TCM indiferenciados expressam padrão citoplasmático (Kiupel, Webster, Kaneene, Miller, & Yuzbasiyan-Gurkan, 2004).

As metástases ocorrem principalmente em linfonodos locais, fígado, baço e, raramente, medula óssea e pulmões (Yale et al., 2020). O local mais acometido pelo mastocitoma é a pele; contudo, qualquer órgão ou região corporal pode ser afetado (Souza, Oliveira, & Silva, 2018). As lesões de pele são frequentemente bem circunscritas, a presença, ulceração e eritema são mais observadas na apresentação cutânea da doença, sendo algo raro nos mastocitomas subcutâneos (Melo, Magalhães, Alves, & Calazans, 2013).

Condições como tamanho, taxa de crescimento, localização, sinais clínicos associados ao tumor e presença de síndromes paraneoplásicas são fatores importantes de serem analisados e influenciarão no prognóstico; porém, o fator de maior relevância é o grau histopatológico da lesão. Algumas raças, como Golden Retrievers, Labrador, Boxer e Shar-Pei chinês, são acometidas com maior frequência (Melo, Magalhães, Alves, & Calazans, 2013).

As classificações dos mastocitomas com base na descrição histológica da lesão são divididas em dois tipos. Os esquemas classificatórios de Patnaik e Kiupel são os mais utilizados para distinguir tumores pouco diferenciados de tumores mais diferenciados (Kiupel et al., 2011; Patnaik, Ehler, & Macewen, 1984). Segundo Preziosi, Sarli e Paltrinieri (2004), acredita-se que a angiogênese tumoral desempenhe papel fundamental no crescimento e metástase do tumor, devido ao aumento do suprimento de nutrientes e oxigênio para as células neoplásicas, permitindo que os tumores se expandam localmente e promovam metástase através da corrente sanguínea. Além disso, as células metastáticas muitas vezes precisam de um grande suprimento vascular para proliferação em um novo sítio, assim a angiogênese é parte crucial de todo o processo neoplásico (Liotta, Stetler, & Stevenson, 1993). Dessa maneira, os tumores bem diferenciados tendem a apresentar melhor prognóstico, enquanto os tumores pouco diferenciados possuem prognóstico reservado (Patnaik, Ehler, & Macewen, 1984).

Cães com mastocitoma poderão ter sua qualidade de vida comprometida por manifestações da síndrome

paraneoplásica proveniente da degranulação dos mastócitos que possuem natureza pro-inflamatória com liberação de histamina, heparina e enzimas proteolíticas. Os sinais clínicos podem ser atribuídos a manifestações locais como edema, pápulas, alteração de tamanho e prurido bem como manifestações sistêmicas. Na maioria dos casos os pacientes apresentarão distúrbios gastrointestinais, como consequência, há aumento da produção de ácido gástrico, aumento da motilidade gastrointestinal e alguns danos vasculares que podem levar à gastrite e/ou ulceração gastrointestinal (Ledur, Oliveira, & Silva, 2023)

O diagnóstico dos mastocitomas cutâneos ou subcutâneos geralmente será realizado por exame citológico de amostras resultantes de PAAF (punção aspirativa por agulha fina). Este diagnóstico será importante como método de triagem na fase pré-operatória e para decisão relacionada ao tipo e extensão do procedimento cirúrgico. A afecção será posteriormente confirmada por análise histopatológica. O estágio clínico da doença será determinado por um exame físico completo, palpação de linfonodos, presença de hepatomegalia, esplenomegalia e realização de exames complementares. A OMS propõe um estadiamento clínico para a doença que consiste em 4 estádios, levando em conta a disseminação da doença para os linfonodos ou órgãos extracutâneos (Gianni, Millán, & Martínez, 2024). Diante das discussões geradas por essa classificação, principalmente relacionada ao prognóstico do estágio III, em 2008 durante o 1º encontro Mundial de Oncologia Veterinária em Copenhague um novo sistema de estadiamento clínico foi proposto para mastocitoma cutâneo em cães que passou a ser compreendido em 5 estádios (Blackwood et al., 2012; Daleck, Rocha, & Ferreira, 2016).

A excisão é considerada o tratamento de primeira linha para TCM cutâneo e subcutâneo. A variabilidade no comportamento desses tumores, torna desafiadora para os oncologistas decidirem qual a modalidade terapêutica a ser instituída (Marouda et al., 2024). O tratamento cirúrgico consiste na excisão da massa neoplásica com margens de segurança adequadas para evitar a recorrência do tumor pós-cirúrgico (Oliveira, Ledur, & Silva, 2020).

A graduação dos mastocitomas caninos (TCM), além de simples diagnóstico morfológico, é a chave mais importante para avaliação prognóstica e determinação de opções de tratamento. Numerosos estudos correlacionaram as características citológicas e histopatológicas dos mastocitomas com seu comportamento biológico, prognóstico e resposta ao tratamento (Marouda et al., 2024). O grau histológico do TCM cutâneo tem sido o principal meio de determinar o prognóstico de um cão, embora tenha sido relatada uma variabilidade interobservador significativa entre patologistas (Cherzan, Fryer, Burke, & Farrelly, 2023).

Os fatores prognósticos atuais para TCM incluem caracterização clínica, como estadiamento clínico, raça, localização anatômica e história de recorrência (Araujo, Almeida, & Bittencourt, 2023). O uso de diferentes tempos de fixação e a aplicação de dois métodos imuno-histoquímicos são essenciais para a detecção de proteínas KIT e Ki67 em tumores cutâneos de mastócitos caninos (Santos, Nascimento, Flores, & Kommers, 2019). A imuno-histoquímica é uma das principais ferramentas empregadas para diferenciar tumores biologicamente mais agressivos de tumores menos agressivos (Santos, Nascimento, Flores, & Kommers, 2019).

O objetivo deste estudo é relatar um caso clínico de mastocitoma em um cão da raça Golden Retriever, abordando a etiologia, a patogênese, os aspectos epidemiológicos, o diagnóstico, o prognóstico e o tratamento, com ênfase na importância do estadiamento clínico e das características histológicas para a definição da abordagem terapêutica mais adequada.

2. Metodologia

Este artigo apresenta um relato de caso, descrito de maneira qualitativa e detalhada. Segundo Pereira et al. (2018), trata-se de uma pesquisa que, por meio de um acesso direto, coleta informações relevantes ao estudo a partir dos registros médicos e exames disponíveis, com o pesquisador atuando como o principal instrumento. Por se tratar de um relato de caso realizado na rotina clínica veterinária, não foi necessária a submissão ao CEUA (Comitê de Ética no Uso de Animais).

O presente trabalho foi desenvolvido a partir do atendimento clínico de um cão em uma clínica veterinária na cidade do Rio de Janeiro, destacando a abordagem clínica e o diagnóstico de mastocitoma.

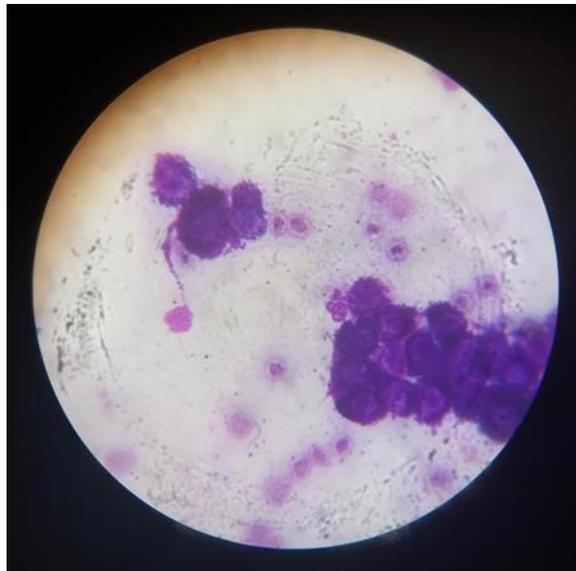
3. Relato de Caso

Um cão da raça Golden Retriever foi atendido para consulta dermatológica com queixa inicial de aparecimento de nódulo em face. Durante a anamnese de acordo com o relato do responsável foi observado aumento de tamanho com ausência de incômodo por parte do animal, espirros reversos esporádicos e alteração gastrointestinal intermitente apresentando hematoquezia e muco nas fezes.

No exame físico, foram avaliados os parâmetros vitais como frequência cardíaca, frequência respiratória, ausculta cardíaca e pulmonar que estavam normais, mucosas normocoradas e hidratadas com tempo de preenchimento capilar mantido, ausência de secreções oculares e nasais, linfonodos e abdômen normais à palpação assim como a aferição da temperatura retal do animal.

Durante a consulta, foi realizada a citologia por meio de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), confecção de lâmina de microscopia a partir de squash do material, e coloração de Panótico rápido® onde foi levantado o diagnóstico sugestivo de mastocitoma (Figura 1).

Figura 1 - Amostra citológica está representada por moderada celularidade, composta por células redondas individualizadas. As células em estudo apresentam anisocitose, anisocariose e nucléolo único proeminente, além de numerosos grânulos metacromáticos citoplasmáticos (Panótico rápido®, 1000x).



Fonte: Arquivo pessoal de Daniele Mattana (2023).

Para a devida confirmação do diagnóstico foi realizada a excisão cirúrgica da lesão neoplásica e, do linfonodo submandibular com as devidas margens de segurança. A presença de patologista veterinário para avaliação de margem cirúrgica, e do médico veterinário especializado em oncologia para realização da eletroquimioterapia no tempo transcirúrgico foi requerida.

As amostras coletadas durante o procedimento foram submetidas a avaliação histopatológica e imuno-histoquímica a fim de obter a graduação tumoral presente, e com isso instituir o estadiamento, o tratamento clínico e o prognóstico do

paciente. A avaliação histológica da alteração neoplásica do paciente em questão revelou diagnóstico de Mastocitoma Grau II, Baixo Grau e a avaliação do linfonodo submandibular revelou reatividade (HN0). A imuno-histoquímica foi positiva para C-KIT em padrão de membrana (c-kit padrão I), VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) negativo o que denota bom prognóstico e a média de células positivas. Marcador de proliferação Ki-67(indica células que estão no ciclo de divisão celular) teve resultado 5,6 em campo de 400x, com retículo de 10mmx10mm o que favorece o prognóstico negativo; para em tumores com mais de 23 células positivas analisadas em retículo de 10mm x10mm(1-cm²) /400x. (Webster et al., 2007).

Foram realizados os exames laboratoriais de hemograma e perfil bioquímico, a fim de avaliar marcadores das funções hepática e renal (ALT, Fosfatase Alcalina, Transaminase Pirúvica, Proteína total, Albumina, Globulina, Reação Albumina: Globulina, Creatinina Sérica e Uréia) e de imagem com ultrassonografia abdominal e raio x de tórax em três posições, necessários para avaliação pré-operatória do paciente, além do rastreamento de possíveis metástases associadas.

O tratamento medicamentoso foi instituído de imediato com a prescrição de anti-histamínico prometazina na apresentação de 25mg, administrada na dose de ½ comprimido a cada 12 horas para controlar a liberação da reação inflamatória proveniente da liberação de histamina pelos mastócitos e famotidina na apresentação de 40mg administrada uma vez ao dia para controlar o aumento de ácido gástrico prevenindo gastrites e/ou ulceração gastrointestinal.

O acompanhamento clínico continuou, com a monitorização dos sintomas e da resposta ao tratamento, assegurando um manejo adequado do paciente por meio de avaliações regulares e monitoramento dos seus sinais clínicos; com o objetivo de otimizar a resposta ao tratamento, prevenir intercorrências e investigar possíveis recidivas tumorais. O paciente apresentou boa evolução clínica.

4. Discussão

O atual relato envolve um cão da raça Golden Retriever que desenvolveu um mastocitoma, um tipo de neoplasia cutânea comum em cães. A escolha desse animal para o relato é pertinente, visto que a raça Golden Retriever tem predisposição a diversas condições dermatológicas, incluindo tumores de mastócitos, e a apresentação clínica é um importante aspecto a ser discutido.

Estudos demonstram que a variação genética em genes que regulam a resposta imune e a adesão celular pode influenciar a suscetibilidade a neoplasias manifestas, especialmente em raças predispostas como Golden Retrievers e Labradores. Este fator genético deve ser considerado ao realizar triagens em avaliações veterinárias, permitindo um monitoramento mais assertivo. Várias raças parecem estar em risco aumentado para o desenvolvimento de mastocitomas, incluindo cães de descendência de Bulldog (Boxer, Boston Terrier e Bulldog inglês), Labrador e Golden Retrievers, Cocker Spaniels, Schnauzers e Chinese Shar Peis (London & Seguin, 2003). Apenas o polimorfismo genético foi determinado em um gene que codifica uma proteína de adesão celular, o que estaria associado a um risco aumentado de desenvolvimento de mastócitos nas raças Golden Retriever e Labrador Retriever (Biasoli et al., 2019).

O aumento subcutâneo na face do animal, juntamente com os sintomas gastrointestinais intermitentes, como hematoquezia e muco nas fezes, levanta questões sobre a relação entre a neoplasia e as alterações clínicas observadas no paciente. Mastocitomas podem liberar histamina e outras substâncias que provocando reações sistêmicas, resultando em manifestações como os episódios de espirros reversos e distúrbios gastrointestinais frequentemente observadas em alterações paraneoplásicas (Ledur, Oliveira, & Silva, 2023).

A citologia com amostra coletada por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um método diagnóstico de triagem que não fornece a graduação do tumor, é menos invasivo e consistente. No presente relato esse foi um passo crucial para o diagnóstico inicial, confirmando a presença de mastócitos de forma a auxiliar o planejamento da margem cirúrgica e o

tratamento; associada ao exame histopatológico, sinais clínicos e técnica de imuno-histoquímica para se estabelecer o diagnóstico definitivo.

A decisão de proceder com a excisão cirúrgica do tumor e do linfonodo submandibular, com margens de segurança e a presença de um patologista para avaliação intraoperatória, como aqui realizado, é uma prática recomendada para garantir a remoção completa da neoplasia e correta graduação tumoral. Os cães com mastocitoma geralmente não desenvolvem metástases à distância sem metástase linfonodal regional, e a remoção precoce dos linfonodos metastáticos demonstram prolongar a sobrevivência; sendo importante identificar metástases linfonodais durante o estadiamento (Miyagi, Kinoshita, & Hasegawa, 2023).

Mastocitomas variam amplamente em termos de comportamento biológico, e a graduação histológica pode influenciar diretamente o prognóstico e a necessidade de tratamento adicional conforme o caso clínico descrito no estudo. A determinação do grau histológico é importante para estabelecer o prognóstico clínico (Mujica, Montalvo, & Ramírez, 2021). A avaliação histológica da amostra avaliada foi taxativa confirmando o diagnóstico de mastocitoma e a classificação por Grau II, baixo grau de acordo com os sistemas classificatórios de Patnaik e Kiupel.

A utilização de imuno-histoquímica na avaliação das amostras coletadas auxilia a confirmação de mastocitomas indiferenciados após o exame histológico. É um aspecto importante, pois pode ajudar a identificar características prognósticas específicas, como a expressão de marcadores associados à malignidade, o que pode informar sobre a agressividade do tumor e a possibilidade de metástases. A técnica permite a localização e visualização do antígeno específico no tecido, em cortes histológicos, a partir do emprego de anticorpos primários. A visualização microscópica da reação antígeno-anticorpo é possível através da utilização de cromógeno que revela a coloração (Daleck, CR, Rocha, RF, & Ferreira, VD 2016).

O estadiamento clínico avalia a extensão da doença e é essencial para que o médico veterinário possa estabelecer o prognóstico e a terapêutica mais adequada ao paciente, desta forma se fez então necessário o tratamento imediato com anti-histamínicos e famotidina como uma abordagem lógica e necessária. A liberação de histamina pelos mastócitos pode resultar em reações inflamatórias significativas, e o controle da secreção gástrica é essencial para prevenir complicações gastrintestinais, que podem ser exacerbadas pela presença do tumor. O uso de anti-histamínicos não apenas mitiga os sintomas, mas também pode potencialmente reduzir a carga neoplásica ao interferir na ação da histamina.

Os exames laboratoriais e de imagem, como hemograma completo, perfil bioquímico, ultrassonografia abdominal e radiografia de tórax, são essenciais na avaliação pré-operatória e na busca por metástases por se tratar de neoplasias de comportamento biológico variável resultando em melhores condutas ao paciente. A ausência de alterações significativas nesses exames é um fator positivo, sugerindo que o tumor pode estar em um estágio inicial, aumentando as chances de um tratamento bem-sucedido.

O prognóstico a longo prazo para o paciente foi favorável, considerando a boa evolução clínica observada e a resposta positiva ao tratamento inicial. A continuidade do acompanhamento clínico e a vigilância rigorosa dos sinais clínicos são cruciais para detectar precocemente qualquer sinal de recidiva ou complicações. A avaliação regular permitirá ajustes no protocolo terapêutico, contribuindo para a manutenção da qualidade de vida do animal. Além disso, a análise contínua dos parâmetros laboratoriais e a realização de exames de imagem periódicos podem fornecer informações relevantes sobre a saúde geral do paciente, reforçando a importância de um manejo proativo e integral. Dessa forma, foi possível estabelecer um plano de monitoramento que favoreceu um desfecho positivo e prolongou a sobrevida do paciente.

5. Considerações Finais

O manejo do mastocitoma canino, como evidenciado pelo caso clínico apresentado, requer uma abordagem abrangente e multidisciplinar, envolvendo diagnóstico precoce, avaliação histopatológica e intervenções terapêuticas

adequadas. A identificação do grau histológico e a análise imuno-histoquímica são fundamentais para determinar o prognóstico e planejar o tratamento mais eficaz. A escolha do tratamento, que pode incluir excisão cirúrgica e medidas adjuvantes como a terapia com anti-histamínicos, é essencial para melhorar a qualidade de vida do animal e minimizar a recorrência da doença. A continuidade do monitoramento pós-operatório e a consideração de terapias adicionais, como a eletroquimioterapia, são cruciais para maximizar as chances de remissão. Assim, este estudo ressalta a importância de um protocolo de manejo integrado e da colaboração entre profissionais para o enfrentamento efetivo dos desafios que os mastocitomas caninos apresentam na prática veterinária.

Futuros estudos podem se concentrar na investigação genética dos mastocitomas em raças pré-dispostas como o Golden Retriever, para identificar e entender os fatores que contribuem para a susceptibilidade e desenvolvimento da doença. Além disso seria relevante investigar o impacto de novas abordagens terapêuticas e pesquisas voltadas para o diagnóstico precoce que por sua vez podem contribuir para um tratamento mais eficaz reduzindo a ocorrência de metástases. Por fim, avaliações a longo prazo sobre a qualidade de vida dos animais tratados podem fornecer dados importantes sobre o manejo pós-operatório e a prevenção de recidivas, auxiliando na definição de protocolos mais eficazes.

Referências

- Araujo, C. D., Almeida, R. M., & Bittencourt, F. P. (2023). Comparison of KIT patterns and infiltration of eosinophils in canine mast cell tumor. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 75(6), 1047–1054.
- Biasoli, D., Compston-Garnett, L., Ricketts, S. L., Birand, Z., Courta-Cahen, C., & et al. (2019). A synonymous germline variant in a gene encoding a cell adhesion molecule is associated with cutaneous mast cell tumour development in Labrador and Golden Retrievers. *PLoS Genetics*, 15(3), e1007967. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007967>
- Blackwood, L., et al. (2012). European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), 1–29.
- Cherzan, N. L., Fryer, K., Burke, B. & Farrelly, J. (2023). Factors affecting prognosis in canine subcutaneous mast cell tumors: 45 cases. *Veterinary Surgery*. <https://doi.org/10.1111/vsu.13944>.
- Daleck, C. R., Rocha, N. S., & Ferreira, M. G. P. A. (2016). Mastocitoma. In C. R. Daleck & A. B. de Nardi (Eds.), *Oncologia em cães e gatos* (2nd ed., p. 766). Rio de Janeiro: Gen Roca.
- Gianni, B., Millán, Y. & Martínez, A. (2024). CT features of cutaneous and subcutaneous canine mast cell tumors and utility of conventional and indirect lymphography to detect clinically unknown mast cell tumors and to map the sentinel lymph nodes. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 65(2), 170–180.
- Horta, R. S., Lavallo, G. E., Costa, M. P., Moura, L. L., Marciniowska, A., & Araújo, R. B. (2017). Outcome of adjuvant chemotherapy with lomustine, vinblastine and chlorambucil on management of canine mast cell tumour of high to intermediate risk. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 69(6), 1426-1436.
- Kiupel, M., Webster, J. D., Kaneene, J. B., Miller, R., & Yuzbasiyan-Gurkan, V. (2004). The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 41(4), 371-377.
- Kiupel, 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., Snyder, P. W., Southorn, E., Stedman, N. L., Steficek, B. A., Stromberg, P. C., Valli, V. E., Weisbrode, S. E., Yager, J., Heller, J., & Miller, R. (2011). Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Veterinary Pathology*, 48(1), 147-155.
- Ledur, G. R., Oliveira, M. T., & Silva, L. C. (2023). Presence of gastrointestinal paraneoplastic syndrome at diagnosis in dogs with cutaneous mast cell tumors and its influence on disease-free interval and survival. *Topics in Companion Animal Medicine*, 56-57, 100808.
- Liotta, L. A., Stetler-Stevenson, W. G., & Stevanson, L. (1993). Cancer metastasis and angiogenesis: An overview. *Cancer and Metastasis Reviews*, 12(2), 113-120. <https://doi.org/10.1007/BF00687386>
- London, C. A., & Seguin, B. (2003). Mast cell tumors in the dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(3), 473-489.
- Melo, I. H. S., Magalhães, G. M., Alves, C. E. F., & Calazans, S. G. (2013). Cutaneous mast cell tumor in dogs: A brief review. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, 11(1), 38-43.
- Marouda, C., Anagnostou, T., Brunetti, B., Savvas, I., Papazoglou, L. G., & Psalla, D. (2024). Cutaneous canine mast cell tumor: The use of proliferative markers (Ki-67 and Ki-67 × AgNOR) in cytological samples for diagnosis and prognosis. *Veterinary Sciences*, 11(1), 23.
- Miyagi, H., Kinoshita, Y., & Hasegawa, T. (2023). Correlation between computed tomography and histological evaluation of nodal metastasis in dogs with mast cell tumors. *Veterinary and Comparative Oncology*, 22(1), 49–56.

- Mujica, P. C., Montalvo, C., & Ramírez, P. (2021). Efectividad del tratamiento de mastocitoma cutáneo múltiple de alto grado usando un inhibidor de tirosina quinasa y vinblastina: reporte de caso. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 32(5), e16659.
- Oliveira, M. T., Ledur, G. R., & Silva, L. C. (2020). Canine and feline cutaneous mast cell tumor: A comprehensive review of treatments and outcomes. *Topics in Companion Animal Medicine*, 41, 100472.
- Patnaik, A. K., Ehler, W. J., & Macewen, E. G. (1984). Canine cutaneous mast cell tumor: Morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Veterinary Pathology*, 21(5), 469–474.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica .
- Preziosi, R., Sarli, G., & Paltrinieri, M. (2004). Prognostic value of intratumoral vessel density in cutaneous mast cell tumors of the dog. *Journal of Comparative Pathology*, 130(2-3), 143–151.
- Rodríguez, J., Muro, J., & Cuéllar, C. (2023). Epidemiology of canine cutaneous round cell tumors on the Canary archipelago in Spain.
- Santos, A., Nascimento, H. H. L., Flores, M. M., & Kommers, G. D. (2019). Use of different fixation times and application of two immunohistochemical methods for detection of KIT and Ki67 proteins in canine cutaneous mast cell tumors. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 39(1), 52-60.
- Souza, R. S., Oliveira, M. T., & Silva, L. C. (2018). Mastocitoma cutâneo canino: Estudo retrospectivo dos casos atendidos pelo Serviço de Oncologia do Hospital Veterinário da FCAV-Unesp, Campus Jaboticabal, de 2005 a 2015. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38(9), 1808–1817.
- Webster, J. D., Yuzbasiyan-Gurkan, V., Miller, R. A., Kaneene, J. B., & Kiupel, M. (2007). Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: Associations with c-KIT and its role in prognostication. *Veterinary Pathology*, 44(3), 298–308.
- Yale, A. D.; Szladovits, B; Stell, A J; Fitzgerald, S D; Priestnall, S L & Suarez-Bonnet, A (2020). High-grade cutaneous mast cell tumour with widespread intrathoracic metastasis and neoplastic pericardial effusion in a dog. *Journal of Comparative Pathology*, 180, 29–34.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2020.08.006>