



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

Estudio de revisión y caracterización de la población de perros
Canis lupus familiaris con mastocitoma cutáneo remitidos al
Departamento de Patología de la FMVZ UNAM en el periodo de
enero del 2010 a enero del 2020

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

PRESENTA
SILVA GUTIÉRREZ GABRIELA

Asesores
Dr. Alejandro Cervantes Arias
Dra. Laura Romero Romero

Ciudad Universitaria, Cd Mx. 01 de Febrero del 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mis padres, a mi hermana y a mi familia por siempre apoyarme, por creer en mi y por motivarme a luchar por cada una de mis metas.

A mis mascotas Chiquis, Maty y Nosferatu que también son parte de mi familia.

A todos los animales que formaron y forman parte de mi crecimiento profesional.

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores Dra. Laura Romero y al Dr. Alejandro Cervantes por facilitarme las herramientas empleadas en este estudio, por su orientación y por su disposición para ayudarme a concretar este logro profesional.

RESUMEN

SILVA Estudio de revisión y caracterización de la población de perros *Canis lupus familiaris* con mastocitoma cutáneo remitidos al Departamento de Patología de la FMVZ UNAM en el periodo de enero del 2010 a enero del 2020

ANTECEDENTES: el mastocitoma cutáneo canino es el resultado de la proliferación neoplásica de mastocitos, cuyo comportamiento y progresión es tan variable que su estudio representa un reto en la oncología veterinaria. Actualmente es reconocida por ser la neoplasia cutánea más común en perros (con una prevalencia de del 11%), cuyo comportamiento tiende a ser maligno debido a su gran capacidad de diseminarse generando metástasis.

OBJETIVO: tener una recopilación de literatura actualizada, organizada y sintetizada sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del mastocitoma cutáneo canino y conocer las características clínicas, la frecuencia y los grados histopatológicos de esta enfermedad, en pacientes cuyas biopsias fueron analizadas en el Departamento de Patología de la FMVZ UNAM en un periodo de 10 años (enero 2010 a enero 2020) permitiendo comprender su comportamiento en la CDMX.

MATERIAL Y MÉTODOS: se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, utilizando la base de datos física del Departamento de Patología de la FMVZ UNAM en el periodo de enero 2010 a enero 2020.

RESULTADOS: de **3506** biopsias de piel, clasificadas como neoplasias, el mastocitoma cutáneo canino resultó ser la más frecuente representando un 15.09% (n=529), siendo la más común (35%) de todas las neoplasias de piel con comportamiento maligno (n=1528) Las edades donde hubo mayor número de casos fueron 7 y 8 años con un 12.09% cada una (n=64). en cuanto a sexo, hembras 43.1% (n=228) y machos 56.9% (n=301). El mayor número de

pacientes que se vieron afectados eran mestizos 14.55% (n=77), seguido de cobrador de Labrador 13.9% (n=74) y bóxer 13.4% (n=71). Como localización el mayor sitio fue el tronco incluyendo la zona inguinal y perianal (51%). El mastocitoma cutáneo canino Patnaik grado II y bajo grado Kiupel fueron los más reportados 20.4% (n=108).

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	7
1. Mastocitoma cutáneo canino	7
1.1 Prevalencia y etiología	9
1.2 Signos clínicos en pacientes con mastocitoma	10
1.3 Síndromes paraneoplásicos	13
1.4 Linfonodos centinela	14
1.5 Diagnóstico	15
1.5.1 Citología	15
1.5.2 Biopsia	17
1.6 Pronóstico	19
1.6.1 Marcadores de pronóstico	20
• Favorable	22
1.7 Estadificación	23
1.7.1 Radiografías	24
1.7.2 Ultrasonido	25
1.7.3 Tomografía axial computarizada (TAC)	26
1.8 Tratamiento	27
1.8.1. Cirugía	27
1.8.2 Radioterapia	28
1.8.3 Quimioterapia	29
1.8.4 Inmunoterapia	32
1.8.5 Electroquimioterapia	34
1.8.6 Terapia coadyuvante	35
2. Mastocitoma cutáneo canino y su comportamiento en México	35
II. JUSTIFICACIÓN	36
III. OBJETIVO	36
IV. REVISIÓN SISTEMÁTICA	36
VI. CONCLUSIONES	54
VII. BIBLIOGRAFÍA	55

I. INTRODUCCIÓN

1. Mastocitoma cutáneo canino

Las neoplasias en pequeñas especies son conocidas desde hace tiempo, sin embargo, durante la última década la oncología veterinaria ha requerido constantes avances en investigación, necesarios para comprender el comportamiento tan variado que presenta el cáncer en mascotas, debido a que la frecuencia de esta enfermedad ha aumentado de manera significativa convirtiéndose incluso en la primera causa de muerte en perros y gatos probablemente debido a que las mascotas actualmente tienen una mayor esperanza de vida (Withrow, Vail; 2013), lo que conlleva al determinar que la prevalencia oncológica determinada por la edad de los pacientes es en su mayoría en pacientes geriátricos.

El mastocitoma cutáneo canino (*Mast Cell Tumor* por sus siglas en inglés MCT) es una neoplasia maligna, de origen mesenquimatoso (Rios, 2008) de células redondas, ocasionada por el crecimiento y proliferación descontrolada de mastocitos (células cebadas).

Los mastocitos son células efectoras hematopoyéticas que se originan a partir de una célula progenitora mieloide pluripotencial. A diferencia de otras células mieloides, estos completan su diferenciación y maduración en tejidos periféricos vascularizados donde mediante interleucinas (IL 3, IL 4, IL 9 y IL10), prostaglandinas (PGE₂), el factor de células madre (SCF, *Stem Cell Factor* por sus siglas en Inglés) y factores de crecimiento (c-kit CD117); quedan provistos de una gran cantidad de aminas vasoactivas (heparina, histamina y leucotrienos), moléculas de membrana y citocinas (figura 2 y figura 3) (Urb y Sheppard, 2012). Una vez que los mastocitos son activados mediante un estímulo apropiado degranulan participando de esta manera en procesos de vasodilatación, permeabilidad vascular, prurito y mecanismos anticoagulantes (cuadro 1) (Zayas et al, 2014).

Cuadro 1. Aminas vasoactivas secretadas por los mastocitos (Feltrín 2007)

Aminas vasoactivas	Acción
Histamina	Aumento de la permeabilidad vascular, Vasodilatación, contracción de la musculatura lisa del bronquio, aumento de la producción de moco.
Heparina	Anticoagulante
Aril-sulfatasa	Inactivación de leucotrienos limitando la respuesta inflamatoria.
Proteasas neutras	Desdoblamiento de proteínas, activación del complemento y aumento de la respuesta inflamatoria.
Factor quimiotáctico de eosinófilos	Quimiotáctico para eosinófilos
Factor quimiotáctico de neutrófilos	Quimiotáctico para neutrófilos
Leucotrienos c4 y d4	Vasodilatación, aumento de la Permeabilidad vascular, contracción de la musculatura lisa del bronquio.

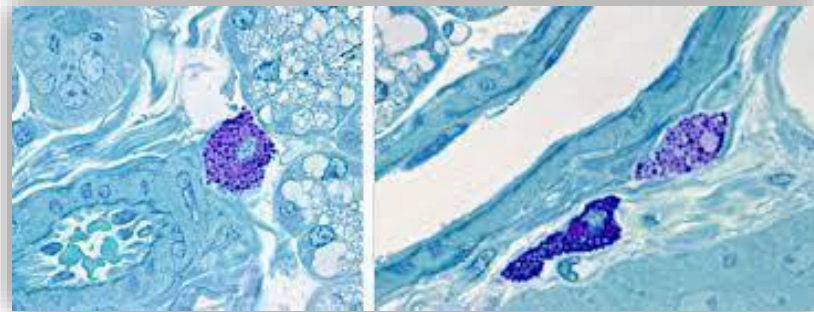


Figura 1. Mastocito teñido con Azul de Toluidina en un corte semi fino (Imagen tomada de Megias, 2019)

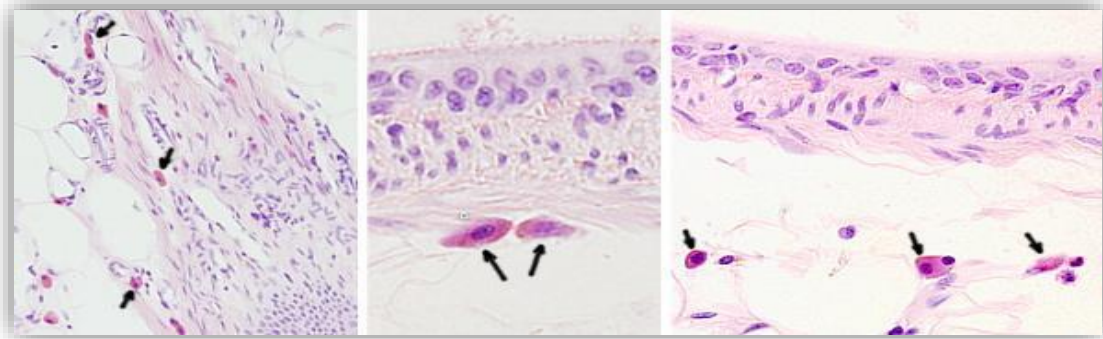


Figura 2. Mastocitos teñidos de una coloración más intensa (flechas) tras una tinción general con hematoxilina-eosina. Se localizan en el tejido conectivo del cáliz renal. (Imagen tomada de Megias, 2019)

1.1 Prevalencia y etiología

El mastocitoma tiene una prevalencia del 16-21% de los tumores que afectan la piel en perros (London 2003, McNeil 2006), sin predisposición de sexo (Tham, 2007), la edad de presentación más frecuente es en pacientes geriátricos con un promedio de 10 años (aunque puede afectar en cualquier etapa de la vida) y las razas con mayor riesgo de desarrollarlo son Bóxer, Cocker spaniel americano, Pug, Boston terrier, Pit bull terrier americano, cobrador dorado y Schnauzer (Blackwood et al., 2012; Garret, 2014).

La etiología para esta neoplasia es multifactorial, sin embargo, la prevalencia presente en ciertas razas nos hace sospechar de causas genéticas subyacentes (Mochizuk, 2016). También se habla de mutaciones en el receptor SCF el cual es expresado de manera normal por los mastocitos y las células hematopoyéticas, desempeñando un papel importante en la regulación del crecimiento y proliferación celular. (London, 2003, Smiech 2019).

También se ha demostrado que existe una correlación inversa entre el grado de diferenciación y la expresión de SCF, por lo que mastocitomas de grado III (Patnaik) expresan más SCF en su membrana celular que mastocitomas de grado I (Reguera et al, 2001).

El mastocitoma afecta a los órganos que poseen mayor cantidad de mastocitos. Principalmente afecta la piel (órgano considerado como la localización

anat6mica m1s frecuente en neoplasias) en la cual se ubica principalmente en dermis, aunque puede afectar tejido subcut1neo y musculatura adyacente (figura 4). (Blackwood et al, 2012).

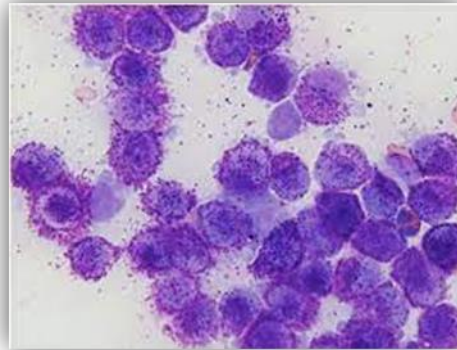


Figura 3. Mastocitoma cut1neo canino (Imagen tomada de Chan, 2020).

1.2 Signos cl1nicos en pacientes con mastocitoma

Los pacientes oncol6gicos generalmente presentan signos cl1nicos muy inespec1ficos, si bien las masas son el motivo de consulta, muchos de estos suelen presentar alteraciones sist6micas (figura 5) (Mullins, 2006; Blackwood 2012).

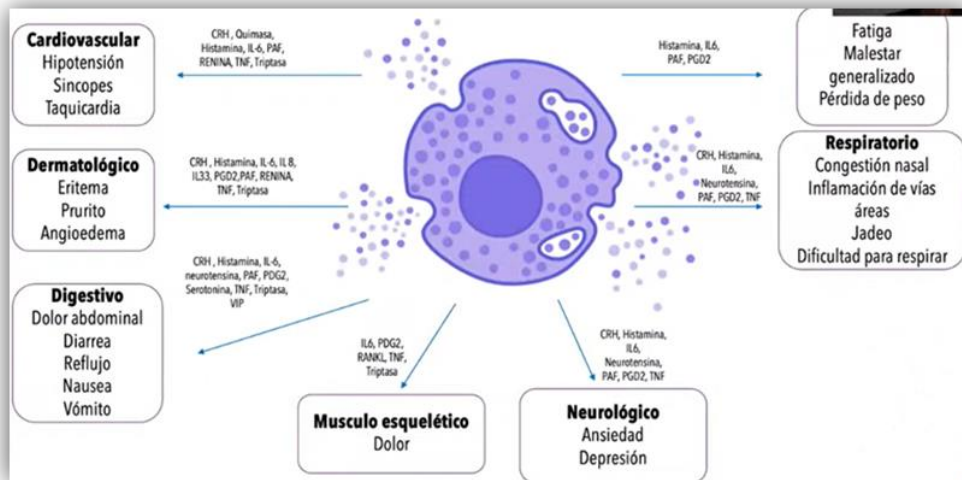


Figura 4. Esquema de afecciones cl1nicas ocasionadas por las mol6culas presentes en los gr1nulos del mastocito (Imagen tomada de Ruiz, 2022)

La ubicación anatómica es de gran ayuda para considerar al mastocitoma cutáneo canino entre nuestros diagnósticos diferenciales ya que se habla que aproximadamente el 50% se desarrollan en el tronco y región inguinal y genital, el 40% en miembros pélvicos y torácicos y el 10% en el cuello y la cabeza (Daleck, 2016).

En cuanto a su apariencia macroscópica, el mastocitoma cutáneo canino es muy variable, de hecho, es conocido como el “maestro del disfraz”; ya que puede compartir muchas características con otras neoplasias. Puede presentarse como un nódulo con aspecto suave, de bordes regulares, sin ulcerar; o bien como un nódulo firme, adherido y ulcerado, se presentan afectando la dermis o epidermis de cualquier parte del cuerpo, siendo el tronco y la región perineal las áreas con mayor frecuencia de aparición, seguidas de extremidades y cuello, donde la mayoría de las lesiones suelen ser nódulos cutáneos, elevados, bien delimitados, eritematosos que pueden ser alopecicos y ulcerados, los cuales en su mayoría son únicos (aproximadamente solo el 6% son múltiples) (Goldschmidt, 2012).

Muchas veces los tutores de los pacientes refieren que estas masas crecen y disminuyen de tamaño de forma repentina; así como algunos otros comentan que estas masas, después de ser manipuladas, crecen o muestran eritema en la zona (Tham, 2007).

La apariencia general de los mastocitomas se puede correlacionar con la extensión y con el grado histológico. Aun así, es importante mencionar que si su presentación parece ser agresiva es casi seguro que lo sea, sin embargo, si su presentación tiene aspecto benigno hay una gran probabilidad de que no lo sea (figuras 6, 7, 8 y 9) (Murphy, 2006). Los signos clínicos sugerentes de un comportamiento agresivo incluyen:

1. Crecimiento rápido
2. Irritación local / inflamación

3. Infiltración local / demarcación deficiente de tejidos adyacentes
4. Ulceración
5. Nódulos satelitales
6. Signos paraneoplásicos



Figura 5. Mastocitoma cutáneo en falanges. Colección personal tomada en Hospital Veterinario Churubusco



Figura 6: Mastocitoma cutáneo en la región temporal. Colección personal tomada en Consultorio Veterinario Dr. Carlos García Alcaraz.



. Figura 7: Mastocitoma cutáneo en belfo. Colección personal tomada en Hospital Veterinario Dr. Guerrero



Figura 8: Mastocitoma cutáneo en abdomen. Colección personal tomada en Hospital Veterinario Dr. Guerrero.

1.3 Síndromes paraneoplásicos

Un síndrome paraneoplásico es definido por el Instituto Nacional del Cancer (NIH, 2015) como un *“grupo de síntomas que se pueden presentar cuando las sustancias liberadas por algunas células cancerosas perturban el funcionamiento normal de las células y tejidos cercanos”*.

Se debe tener presente que al tratarse de mastocitos es probable la degranulación y liberación de aminas vasoactivas como histamina, heparina y proteasas, cuando se realiza la manipulación del tumor (London 2013; Mullins et. al., 2014).

Durante la obtención de material para citología mediante PAD o ACAD es probable que la liberación de estos componentes bioactivos provoque prurito, edema y eritema en la región, lesión conocida como *signo de Darier* (figura 10), mientras que en un abordaje quirúrgico se debe considerar probable retraso en la cicatrización de la herida y alteraciones de la coagulación local (Fox, 1990).

La histamina liberada por los mastocitos estimula los receptores gástricos de histamina H₂, lo que conduce a la hipersecreción de ácido clorhídrico y gástrico, así como hipermotilidad. Los signos clínicos secundarios a la ulceración incluyen vómito, hemorragia gastrointestinal, anorexia y dolor abdominal. También puede presentarse anemia secundaria a deficiencia de hierro o peritonitis debido a perforación gastrointestinal. Estudios de necropsia informan ulceración gastrointestinal en 35-83% de pacientes con mastocitoma. (Howard 2005). En raras ocasiones, una liberación repentina y masiva de histamina por parte de las células neoplásicas, puede causar una reacción anafiláctica aguda y episodios de colapso, los pacientes con enfermedades extensas están particularmente en riesgo (Blackwood, 2012).



Figura 9: Signo de Darier en un paciente del HVE UNAM. (Imagen tomada de Gutiérrez, 2019)

1.4 Linfonodos centinela

Un linfonodo centinela es el primer sitio en probabilidad de que las células cancerosas migren y se alojen ahí como primer paso en un proceso metastásico, y no precisamente debido a que se encuentren más cercanos, sino de acuerdo con el drenaje linfático (Humeres, 2016).

Cuando se interviene quirúrgicamente algunas veces se pueden remover linfonodos regionales como estrategia de tratamiento, sin embargo, no siempre es posible debido a su localización, aun así, podemos realizar citologías o biopsias a linfonodos centinela, permitiéndonos conocer si existe metástasis con la finalidad de comprender el estadio de la enfermedad del paciente y su pronóstico, pudiendo de esta manera implementar un mejor tratamiento (Humeres 2016).

Esto es posible gracias al mapeo que se realizó de los linfosomas (territorios linfáticos) utilizando un método de linfografía fluorescente y una técnica de inyección radiográfica (figura 11) (Suami, 2013).

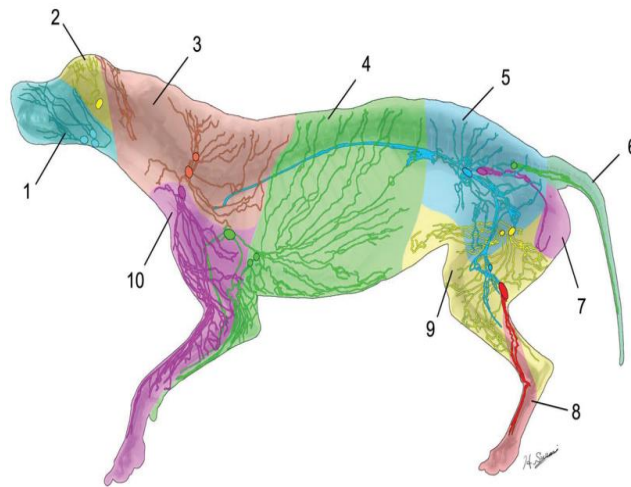


Figura 10. Diagrama codificado por colores de los territorios linfáticos (linfosomas) con vasos linfáticos mostrados distalmente desde sus correspondientes ganglios linfáticos: 1. Submandibular; 2. Parotídeo; 3. Cervical superficial dorsal; 4. Axilar; 5. Iliaco medial; 6. Sacro lateral; 7. Hipogástrico; 8. Poplíteo; 9. Inguinal superficial; 10. Cervical superficial ventral. (Imagen tomada y traducida al español de Suami, 2013)

1.5 Diagnóstico

1.5.1 Citología

La citología es fundamental para el diagnóstico del mastocitoma cutáneo canino, pues en la mayoría de los casos, permite establecer un diagnóstico definitivo, arrojando incluso información que podría orientar a determinar el

grado histológico, el cual aun así, siempre debe ser establecido mediante histopatología (De Nardi, 2022).

El mastocitoma cutáneo es una neoplasia de células redondas altamente exfoliativa, lo cual indica que la gran mayoría de los muestreos recogen células que permiten su diagnóstico, para el diagnóstico citológico se recomienda una aspiración citológica con aguja delgada (ACAD), aun así, la punción con aguja fina también es recomendada. (Manzuc, 2017)

En cuanto al aspecto citológico se observan mastocitos: células con gránulos citoplasmáticos, más fáciles de observar en mastocitomas bien diferenciados (lo cual sugiere mastocitoma de bajo grado), los gránulos muchas veces se observan en el fondo del extendido debido a la ruptura celular en el muestreo. Los mastocitos poseen un núcleo central o ligeramente excéntrico (que a veces no es evaluable debido a los gránulos), cuya cromatina es reticular con múltiples nucleolos de tamaño mediano. En un extendido también pueden encontrarse eosinófilos (debido a la quimiotaxis), así como células mesenquimáticas con grandes núcleos y nucleolos prominentes. (Manzuc, 2017)

Las tinciones para la evaluación de la citología del mastocitoma suelen ser, Diff Quick o Wright, aunque en algunas ocasiones los gránulos no se tiñen por lo que se sugiere Giemsa o azul de Toluidina, (Cowell, 2009).

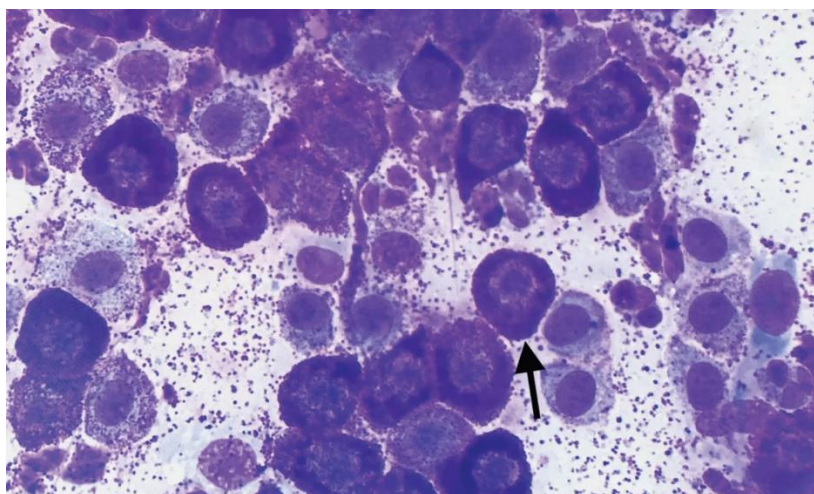


Figura 11: Mastocitoma cutáneo canino bien diferenciado. Se pueden observar gránulos en el fondo como resultado de la exfoliación mediante el muestreo y la flecha señalando un mastocito (Imagen tomada de Yale, 2019)

1.5.2 Biopsia

El estudio de las biopsias de mastocitomas arroja información tan importante como lo es el grado histológico, la presencia de embolización vascular o linfática (indicando riesgo de metástasis) y la evaluación de los bordes quirúrgicos (en biopsias escisionales) indicando la necesidad de una segunda intervención o bien la necesidad de complementar el tratamiento (Clemente, 2017).

1.5.2.1 Clasificación histológica

Actualmente las clasificaciones histológicas desarrolladas por Patnaik y Kiupel, son las herramientas más utilizadas por anatomopatólogos para determinar el comportamiento biológico del mastocitoma en los pacientes afectados, permitiendo así establecer un pronóstico y crear un plan terapéutico.

La clasificación histológica de Patnaik (cuadro 2) agrupa a los mastocitomas en 3 grados basados en: morfología celular y tipo de gránulos que presenta (tamaño, concentración y distribución), índice mitótico, celularidad, grado de afectación del tejido y la reacción estromal. (Patnaik, Ehler and MacEwen, 1984; Kiupel *et al.*, 2011)

Cuadro 2. Clasificación histológica del mastocitoma cutáneo canino basado en la técnica descrita por Patnaik (Patnaik, Ehler and MacEwen, 1984)

Grado	Descripción microscópica
<p align="center">Grado I Bien diferenciado</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Células redondas monomórficas con gránulos citoplásmicos medianos, sin figuras mitóticas. - Núcleos redondos u ovalados - Grupos compactos de células confinadas a la dermis - Células moderadamente pleomórficas redondas a ovoides.

<p align="center">Grado II Diferenciación intermedia</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Algunas células con gránulos citoplásmicos grandes e hipercromáticos, pero otras células tienen gránulos pequeños y levemente teñidos, - Es posible observar edema o necrosis. 0-2 figuras mitóticas por campo visual. - Tumor infiltrante en la dermis inferior / tejido subcutáneo
<p align="center">Grado III pobrementemente diferenciado</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Grupos poco delimitados de células pleomórficas con gránulos mal teñidos. - Edema, hemorragia o ulceración común - 3-6 figuras mitóticas por campo visual. - Tumor infiltrante en la dermis inferior / tejido subcutáneo

La clasificación de Kiupel agrupa a los mastocitomas en 2 grados, se basa en el número de figuras mitóticas en combinación con la presencia de cariomegalia, la presencia de células multinucleadas y núcleos bizarros (cuadro 3).

Cuadro 3. Clasificación histológica del MCT basado en la técnica descrita por Kiupel (Kiupel *et al.*, 2011)

Grado	Descripción microscópica en 10 campos de alta potencia
<p>Bajo grado</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Menos de 7 figuras mitóticas - Menos de tres células multinucleadas - Menos de tres núcleos atípicos - Menos del 10% de los mastocitos neoplásicos con cariomegalia
	<ul style="list-style-type: none"> - Siete o más figuras mitóticas - Tres o más células multinucleadas - Tres o más núcleos atípicos

Alto grado

- Más del 10% de los mastocitos neoplásicos con cariomegalia

1.6 Pronóstico

El comportamiento biológico del mastocitoma es muy variado así que para determinar el pronóstico de este deben ser consideradas las características particulares de cada paciente en conjunto con indicadores de factor pronóstico como el grado histopatológico, la recurrencia del mastocitoma, tamaño del tumor, metástasis, márgenes quirúrgicos, índice mitótico (IM), índice Ki67, patrón de KIT y mutación en c-Kit (de Nardi, 2022).

Cuadro 4 . Factores de pronóstico asociados a mastocitoma cutáneo (Traducido al español tomado de Nardi, 2022)

Factor pronóstico	Positivo	Negativo
Grado histopatológico	Grado 1. Bajo grado	Grado 3. Alto grado
Recurrencia	Primera presentación clínica	Tumor recurrente
Tamaño del tumor	Menor a 3 cm	Mayor a 3 cm
Metástasis (regional y/o a distancia)	Ausente	Presente
Bordes quirúrgicos	Limpios	Contaminados
Índice mitótico	Menor que 5 o 7	Mayor que 5 o 7
Patrón de kit	Kit 1	Kit 2 y kit 3
Mutación de c-kit	Ausente	Presente
Índice de ki-67	Menor que 23 células tumorales positivas en 5 campos	Mayor que 23 células tumorales positivas en 5 campos

1.6.1 Marcadores de pronóstico

1.6.1.1 Conteo mitótico

Uno de los marcadores de pronóstico más utilizados tanto en medicina veterinaria como humana es el conteo mitótico (IM), valor que corresponde a la cantidad de mitosis presentes en 10 campos de visualización de alta potencia 40x determinados por el estudio histopatológico (Bois, 2021; Meuten 2021)

Un estudio realizado en 148 perros diagnosticados con MCT refiere que existe un contraste importante en los pacientes con un IM ≤ 5 indicando que estos pueden tener una supervivencia de hasta 70 meses comparada con los pacientes que tienen un índice mitótico >5 en 10 campos de alta potencia, donde los pacientes demostraron tener tan solo 11 semanas de supervivencia (Romansik et. al., 2007).

Posteriormente Kiupel nuevamente enfatizó la importancia del índice mitótico mediante su clasificación histológica publicada en el 2011 (Kiupel, 2011).

1.6.1.2 Ki67

Ki67 es una proteína nuclear cuya función general es la regulación de la proliferación celular por lo que se le ha utilizado como factor pronóstico en múltiples neoplasias (Bullwinkel, 2006).

El anticuerpo monoclonal Ki-67 detecta un antígeno nuclear que se expresa exclusivamente en las células que entran al ciclo celular (fases G1, S, G2 y mitosis) pero no en G0, por lo que es útil para evaluar la tasa de proliferación en tumores. Ki-67 permite evaluar de manera fácil y rápida la proporción de células que proliferan en un tumor, ya que determina la fracción de crecimiento de una población celular, así como también se ha demostrado que puede ser un buen marcador de riesgo de recidiva de lesiones tumorales (Lothaire et. al, 2006; Montebugnoli et. al, 2009).

Esta proteína es evaluada mediante inmunohistoquímica cuantitativa y en el caso de mastocitoma su expresión suele ser independiente al grado histológico. La alta expresión de Ki-67 está asociada con aumento de la mortalidad, recurrencia y metástasis (London, et al. 2009).

En el mastocitoma cutáneo canino >23 células positivas Ki-67 por área de la cuadrícula está asociado con mayor riesgo de recurrencia y desarrollo de metástasis (Webster, 2007).

En un estudio realizado por Abadie (1999) se evaluaron 120 perros con diagnóstico de mastocitoma cutáneo, cuya neoplasia fue extirpada quirúrgicamente, y obtuvo como resultado que un valor de Ki-67 en 1000 células tumorales mayor o igual a 93 resulta de pronóstico reservado a malo, pues estos pacientes no tuvieron periodos largos de supervivencia. (Abadie, 1999)

1.6.1.3 AgNOR (Regiones Organizadoras Nucleolares Argirofílicas)

Las regiones organizadoras nucleolares argirofílicas (AgNORs) son secciones de cromosomas metafásicos, es en estas donde se localizan copias organizadas de genes RNA, las cuales son necesarias para la producción final de ribosomas. A través de la coloración con plata una serie de proteínas ácidas asociadas a las AgNORs y correlacionadas directamente con actividad transicional y proliferativa de las células, se hacen evidentes al microscopio óptico como puntos oscuros distribuidos por el núcleo y nucléolo en muestras de histopatología o citología (Webster, 2007).

El recuento de AgNOR ha sido correlacionado con el grado del mastocitoma y el tiempo de supervivencia, habiéndose hallado que altos conteos de AgNOR se relacionan con mastocitoma de alto grado y un periodo corto de supervivencia, así como un menor conteo se relaciona con un pronóstico favorable (Gieger, 2005). El recuento de AgNOR debe ser interpretado con cautela, ya que puede haber una variación interpatológica (Gieger, 2005), por este motivo el conteo de AgNOR debe ser interpretado sólo en conjunto con otros hallazgos, tales como el grado histológico del mastocitoma y otros indicadores importantes del tumor.

1.6.1.4 Expresión de CD117 (KIT)

El gen c-KIT que codifica por el receptor tirosina quinasa KIT presente en la membrana de los mastocitos, desempeña un papel fundamental en la

proliferación celular, diferenciación y migración de los mastocitos (Thompson, 2011).

Una de las formas de determinar la presencia de este receptor es mediante inmunohistoquímica en la que se han descrito tres patrones de expresión (cuadro 4 y figura 15). Las mutaciones en el gen c-kit y su patrón de expresión resultan ser claves para el tratamiento y pronóstico del mastocitoma cutáneo.

Mediante PCR podemos observar las siguientes mutaciones en el gen c-KIT:

- **Exón 11:** más frecuente (20-30% de los mastocitomas) y mayoritariamente en mastocitoma cutáneo canino de alto grado. La presencia de esta mutación disminuye el tiempo de supervivencia, aumenta la recurrencia local y de metástasis.
- **Exón 8, 9:** menos frecuente (<5% de los mastocitomas). Mejor pronóstico que el exón 11 (Webster, 2007).

Cuadro 5. Patrones de expresión de CD117 KIT por inmunohistoquímica en los mastocitos. (Webster, 2007)

Patrón	Localización	Pronóstico
1	<ul style="list-style-type: none"> ● Peri membranosa ● >10% de las células neoplásicas 	<ul style="list-style-type: none"> ● Favorable
2	<ul style="list-style-type: none"> ● Focal y perinuclear/puntiforme en citoplasma ● >10% de células neoplásicas 	<ul style="list-style-type: none"> ● Menor supervivencia ● Mayor recurrencia local del mastocitoma ● Frecuente correlación con mutaciones de c-kit ● Respuesta al tratamiento con tkis
3	<ul style="list-style-type: none"> ● Difuso en citoplasma ● >10% de células neoplásicas 	<ul style="list-style-type: none"> ● Menor supervivencia ● Mayor recurrencia local del mastocitoma

- Frecuente correlación con mutaciones de c-kit
- Respuesta al tratamiento con tki siempre

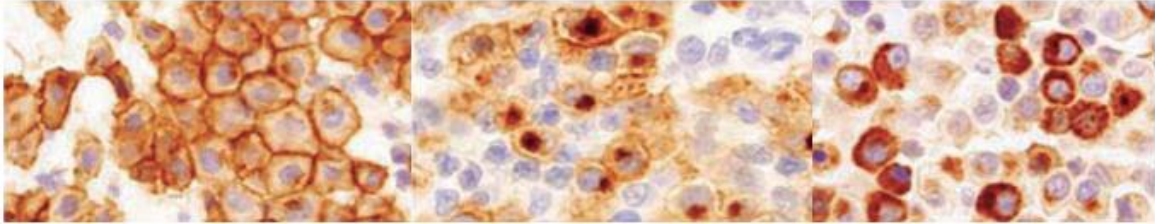


Figura 12. Patrones de expresión de CD117 KIT en IHQ: a) peri membranoso, b) perinuclear c) citoplasmático (Michigan State University, 2022)

1.7 Estadificación

Una vez establecido el diagnóstico de mastocitoma es importante realizar la estadificación de éste.

La estadificación del mastocitoma cutáneo canino es un sistema en el cual mediante estudios de imagen (radiografía, ultrasonografía, tomografía, etc.) y de patología clínica (bioquímica, hemograma y urianálisis) es posible determinar la extensión tumoral por lo que se evalúa: tamaño del tumor principal, linfonodos regionales y presencia o ausencia de metástasis a distancia (cuadro 4).

Los órganos en los que se debe prestar especial atención son: hígado (evaluando el estado y tamaño del parénquima hepático, de la arteria hepática y de la vena porta), bazo (tamaño y estructura parenquimatosa), linfonodos (reactividad) y pulmones (patrón metastásico pulmonar) (NIH, 2015).

El conocer el estadio permitirá al MVZ tomar una decisión en cuanto al tratamiento oncológico a implementar.

Cuadro 6. Estadio clínico de mastocitomas cutáneos caninos propuesto por Horta et, al (2019) adaptado de la Organización Mundial de la Salud

ESTADIO CLÍNICO	DESCRIPCIÓN
I	Tumor único, sin compromiso de los ganglios linfáticos regionales.
II	Múltiples tumores (≥ 3), sin afectación de ganglios linfáticos regionales.
III	Tumor único, con afectación de ganglios linfáticos regionales.
IV	Tumores grandes e infiltrativos, sin delimitación, o tumores múltiples (≥ 3), con afectación ganglionar regional.
V	Cualquier tumor con metástasis a distancia, incluida la invasión de la médula ósea y la presencia de mastocitos en la sangre periférica.

1.7.1 Radiografías

El estudio radiográfico de tórax forma parte de la estadificación del mastocitoma pues se pueden detectar nódulos metastásicos mayores de 4 mm, por lo que siempre es indispensable realizar tres proyecciones: lateral izquierda-lateral derecha; lateral derecha-lateral izquierda y ventro-dorsal (figuras 12 y 13)

Es importante mencionar que, si no se visualizan los nódulos en un examen radiográfico torácico, esto no es confirmatorio de la ausencia de metástasis pulmonar, pues existe la posibilidad de que existan factores que no permitan evaluar de forma apropiada este, como sería la presencia de edema o algún patrón pulmonar presente en el paciente. Así mismo es importante realizar periódicamente estudios radiográficos a pacientes diagnosticados con mastocitoma (SÁ, 2008).

1.7.2 Ultrasonido

El ultrasonido abdominal es importante para la evaluación de los linfonodos mesentéricos, los cuales podrían sugerir metástasis por diseminación linfática, así como la evaluación del hígado y el bazo (cuadro 6) donde si bien se pueden observar lesiones, muchas veces es posible observar aumento del tamaño de los órganos o el parénquima heterogéneo sin que esto confirme metástasis, de existir la sospecha podría realizarse una punción con aguja delgada guiada por ultrasonido para descartar o confirmar metástasis por medio de citología. Por otra parte, no siempre los procesos metastásicos a estos órganos generan cambios ecográficos por lo que la ecografía abdominal para pacientes con mastocitoma tiene muy baja sensibilidad (Book, 2011).

Cuadro 7. Evaluación citológica mediante punción guiada al hígado y al bazo como indicador de metástasis en mastocitoma cutáneo canino (Pecceau, 2020)

	Hígado	Bazo
Sin metástasis	0-1 mastocitos bien granulados por cada 100 hepatocitos.	Ninguno o algún mastocito disperso individual bien granulado.
Metástasis temprana	2-4 mastocitos bien granulados por cada 100 hepatocitos.	Incremento leve subjetivo del número de mastocitos individuales bien granulados que no están asociados a tejido conectivo.
Metástasis manifiesta	Grupos o >5 mastocitos diferenciados por cada 100 hepatocitos.	Grupos o números grandes de mastocitos bien granulados o con morfología atípica.

Así mismo es importante mencionar que el estudio de ecocardiografía es indispensable antes de iniciar un protocolo quimioterapéutico debido a la cardiotoxicidad de algunos quimioterapéuticos entre los cuales podemos mencionar cisplatino, ciclofosfamida y doxorubicina entre otros (Velásquez, 2016).

1.7.3 Tomografía axial computarizada (TAC)

Uno de los estudios de imagen que han demostrado ser de gran ayuda para la detección y tratamiento del cáncer es la tomografía axial computarizada (TAC). En el caso del mastocitoma los órganos de migración de las células neoplásicas son bazo e hígado y no comúnmente, pulmones (Pachi, 2017). Se realizó un estudio donde pacientes con citologías positivas a metástasis en estos órganos mostraban apariencia normal, por lo que se determinó que la TAC no es una prueba eficaz para la identificación de lesiones metastásicas primarias (Hughes, 2019).

Aun así, la TAC es de gran utilidad cuando se habla de la intervención quirúrgica pues permite al cirujano evaluar la extensión del tumor (figura 14), sobre todo en sitios de difícil resección, así como evaluar reactividad en linfonodos regionales (Ramírez, 2008).

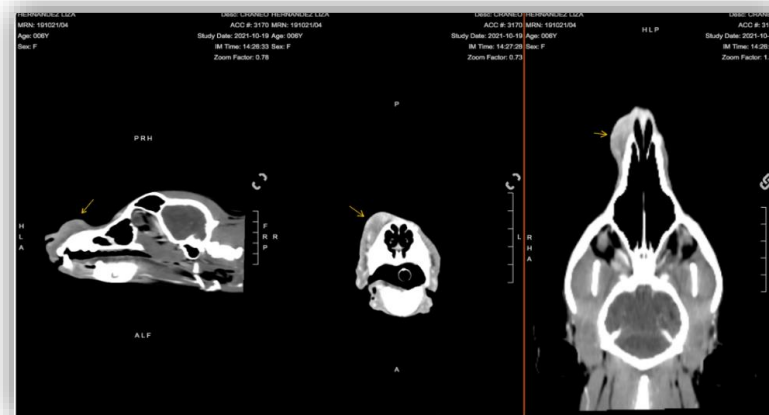


Figura 13: Masa de tejido blando en el lado derecho de la cara, sobre el aspecto dorsal y rostral de la cavidad nasal sobre el hueso maxilar sin afectar al tejido óseo, ni dental, que capta moderadamente el contraste IV; compatible con el

diagnóstico de neoplasia de células redondas malignas / Mastocitoma. (Imagen tomada de TAC realizada en una paciente del Hospital Veterinario Dr. Guerrero)

1.8 Tratamiento

El tratamiento siempre se basa en el grado histológico del mastocitoma cutáneo canino, donde se deberán considerar: localización del mastocitoma, evidencia macroscópica de metástasis (mediante ultrasonido, radiografía de tórax, tomografía o resonancia), afección de linfonodo centinela y bordes quirúrgicos sin células neoplásicas en los bordes. A continuación, se exponen las opciones terapéuticas

1.8.1. Cirugía

La escisión quirúrgica forma parte del tratamiento en cualquiera de los estadios del MCT, la única consideración es que este no muestre evidencia de afección ganglionar y diseminación sistémica (Rios, 2008).

La resección quirúrgica deberá ser amplia y profunda, en cierto grado agresiva, con un margen mínimo de 2 a 3 cm alrededor de los límites observados y un plano fascial profundo adicional (Daleck, et al. 2009).

Otro aspecto importante del mastocitoma es la resección de estructuras cercanas al sitio de la neoplasia (figura 16), por ejemplo en el caso de encontrar un mastocitoma en la zona del prepucio puede estar indicada una uretrotomía escrotal e incluso una penectomía, de acuerdo al grado de malignidad del mastocitoma (considerando los cuidados post quirúrgicos que requerirá el paciente), y en el caso de encontrar un mastocitoma en el escroto la recomendación es la ablación escrotal y la orquiectomía (MacPhail, 2014). En los miembros puede considerarse la amputación ya que muchas veces es complicado que la piel permita el margen, sobre todo al cicatrizar pues puede comprometerse el drenaje linfático (MacPhail, 2014).

Se recomienda también retirar el linfonodo centinela siempre y cuando sea posible pues se ha demostrado que pacientes que no tenían alteración a la palpación, en su estudio histopatológico se observó en casi la mitad de ellos metástasis (Ferrari, 2018). Está indicado que en caso de que se retire el

linfonodo después del mastocitoma se debe cambiar el material para evitar la implantación de células neoplásicas (Ozaki, 2007).



Figura 14. Resección de mastocitoma en plano nasal y reconstrucción con colgajo de patrón axial de la arteria angularis oris (Fotografía; colección personal. Zamudio. 2021)

1.8.2 Radioterapia

Los mastocitomas son sensibles a la terapia de radiación, la cual tiene por objetivo dañar el ADN de las células neoplásicas mediante la ruptura de enlaces covalentes y formación de radicales libres afectando así el ciclo de división celular de estas, llevándolas a la apoptosis (Dobson and Scase, 2007).

La radiación debe ser utilizada de manera adyuvante posterior a la cirugía cuando el informe de márgenes reporta bordes sucios. Debe evitarse como terapia única en mastocitoma ya que existe la posibilidad de degranulación masiva inducida por la radiación, así como la liberación de enzimas proteolíticas y aminas vasoactivas (Chaffin K, Thrall D, 2002; Domingo V. et al. 2016).

En México la radioterapia no está disponible para pacientes en medicina veterinaria debido a la complejidad que requieren los aparatos para proporcionar una radiación eficiente y segura, pues esta terapia debe ser

dirigida específicamente a células neoplásicas evitando dañar las células sanas, sin mencionar la cuestión económica que implica su adquisición y mantenimiento.

1.8.3 Quimioterapia

Esta terapia tiene como finalidad intensificar los mecanismos de acción que permitan la apoptosis de las células neoplásicas, coadyuvando al procedimiento quirúrgico (o como terapia única cuando el abordaje no hubiese sido permitido por la ubicación del tumor) con la finalidad de evitar la progresión tumoral o en su caso lograr la remisión completa del paciente, consolidando de esta manera la respuesta clínica (Ogilvie G, Moore S, 2008).

Los protocolos quimioterapéuticos deben ser específicos para cada tumor, pero también para cada paciente. Es importante que se considere la toxicidad de cada agente quimioterapéutico a implementar en el tratamiento, pues de esta manera se realizarán estudios clínicos correspondientes que nos permitan asegurarnos que el paciente se encuentra en un estado de salud óptimo para recibir quimioterapia.

Realizar un hemograma antes de aplicar quimioterapia es muy importante, ya que la vinblastina y la lomustina son medicamentos antineoplásicos relacionados con toxicidad de la médula ósea, que disminuyen el número de células hemáticas por lo que neutropenia y trombocitopenia pueden ser atribuidas al tratamiento, e incluso deben ser considerados indicios tempranos de daño a la médula ósea (Morgan, 2007).

1.8.3.1 Vinblastina

La vinblastina es un antineoplásico alcaloide cuyo mecanismo de acción es unirse a las proteínas microtubulares en el huso mitótico impidiendo la división celular durante la metafase, así como también interfiere con el metabolismo de los aminoácidos, al inhibir la utilización del ácido glutámico impidiendo la síntesis de purina (Plumb, 2010). Este antineoplásico es utilizado para el tratamiento de linfoma, carcinoma, tumores esplénicos y el mastocitoma en pequeñas especies (cuadro 8) (Mujica, 2021)

Las contraindicaciones con este fármaco son leucopenia o granulocitopenia preexistente por lo que se debe realizar un hemograma previo a la administración, importante pues si nuestro paciente se inmunosuprime puede derivar en infecciones sistémicas con lo que deberá iniciarse inmediatamente antibioterapia y suspender los quimioterapéuticos, se habla de un rango mínimo permisible de 1.5×10^9 / L de leucocitos; además debido a que este fármaco se metaboliza en el hígado si el paciente padece enfermedad hepática la dosis debe ser reducida (Plumb, 2010).

Cuadro 8. Protocolo de quimioterapia para mastocitoma cutáneo canino de vinblastina y prednisona (de Nardi, 2018; Tellado 2019)

Semana	Vinblastina (2mg/m ²)	Prednisona
1	X	(2mg/kg)
2	X	(1mg/kg)
3	X	(1mg/kg)
4	X	(1mg/kg)
5	No se administra	(1mg/kg)
6	X	(1mg/kg)
7	No se administra	(0.5mg/kg)
8	X	(0.5mg/kg)
9	No se administra	(0.5mg/kg)
10	X	(0.5mg/kg)
11	No se administra	(0.5mg/kg)
12	X	(0.5mg/kg)

1.8.3.2 Lomustina (CCNU)

La lomustina es un antineoplásico que actúa como un agente alquilante y de carboxilación y modificador de la proteína celular inhibiendo la síntesis de ADN y de ARN. Este fármaco es una nitrosa urea que también se utiliza en

neoplasias del SNC y como terapia de rescate en linfoma. Como efectos adversos podemos considerar la mielosupresión provocando anemia, trombocitopenia y leucopenia, así como hepatotoxicidad debido a su metabolismo por lo que habrá que evaluar riesgo y beneficio para el paciente (Plumb, 2010).

En un estudio se señala que los pacientes sometidos a un protocolo quimioterapéutico con este medicamento obtuvieron una respuesta alta (alrededor del 50%), con remisiones que exceden los 10 meses en perros con mastocitoma metastásico grado II y III (cuadro 9) (Rassnick, 2002).

Cuadro 9. Modificado de la propuesta de protocolo quimioterapéutico a pacientes con MCT de alto grado, quirúrgicamente no resecables o con metástasis (Rassnick, 2010)

Semana	Fármaco	Dosis
1	Lomustina	70 mg/m ² PO
	Prednisona	2 mg/kg PO q 24 h x 14 días
3	Vinblastina	3.5 mg m ² iv
	Prednisona	1 mg/kg PO q 24 h x 14 días
5	Lomustina	70 mg m ² PO
	Prednisona	1 mg/kg PO q 48 h hasta la semana 24
7	Vinblastina	3.5 mg/m ² IV
9	Lomustina	70 mg/m ² PO
12	Vinblastina	3.5 mg/m ² IV
15	Lomustina	70 mg/m ² PO
18	Vinblastina	3.5 mg/m ² IV
21	Lomustina	70 mg/m ² PO
24	Vinblastina	3.5 mg/m ² IV

Prednisona

Dosis reducción 4
semanas

PO: vía oral, IV: intravenosa, q: cada

Existen varias propuestas de protocolos terapéuticos para mastocitomas avanzados (cuadro 10), en dos estudios se observó que la tasa de remisión es mayor con el protocolo de prednisona, vinblastina y lomustina.

Cuadro 10. Protocolos de quimioterapia publicados para el tratamiento de tumores avanzados en mastocitomas cutáneos y las tasas de remisión asociadas (Mir, 1991; Taylor, 2009)

Protocolo quimioterapéutico	Número	Tasas de remisión
Prednisona/prednisolona	60	63%
Prednisona y vinblastina	41	47%
Prednisona, vinblastina y ciclofosfamida	35	63%
Prednisona, vinblastina y lomustina	35	65%
Prednisona, vinblastina y lomustina	56	57%
Lomustina	19	40%
Clorambucilo y prednisolona	21	38%

1.8.4 Inmunoterapia

1.8.4.1 Fosfato de toceranib (Palladia®)

Recientemente se ha implementado el uso de fosfato de toceranib (Palladia®) en pacientes con MCT como terapia dirigida, el cual ha dado buenos resultados y que resulta de fácil administración ya que son comprimidos orales que pueden ser medicados en casa.

El fosfato de toceranib es un inhibidor selectivo de varios receptores de tirosina cinasa los cuales actúan directamente en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica y la progresión metastásica, los cuales al ser inhibidos

provocan alteraciones en el ciclo celular que llevan a las células neoplásicas a la apoptosis (London, 2009).

Como precauciones con este fármaco se debe considerar que se metaboliza en el hígado por lo que debe de usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática. Es importante también mencionar que este medicamento puede causar disfunción vascular la cual puede conducir a edema y a tromboembolismo, donde se incluye el tromboembolismo pulmonar, sugiriendo por estas razones suspender el tratamiento previamente 3 días antes de realizar un procedimiento quirúrgico para asegurar la homeostasis vascular (London, 2009).

Palladia por su nombre comercial define como indicación de uso: tratamiento de mastocitomas cutáneos caninos no extirpables recurrentes Patnaik grado II (grado intermedio) o III (grado elevado) (Zoetis, 2011).

Recientemente se ha evaluado su uso como quimioterapéutico en diversas neoplasias, donde en conjunto con la cirugía y en ocasiones antiinflamatorios no esteroideos (AINES) forman parte del tratamiento oncológico para diferentes tipos de cáncer el carcinoma mamario (Borrego, 2017); tumor del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés *gastrointestinal stromal tumor*) (Berguer, 2018), osteosarcoma (OSA) y sarcoma histiocítico (Seo-In, 2021) aunque estos se limitan a pequeñas poblaciones estudiadas.

La dosis inicial recomendada es de 3.25 mg/kg PO cada dos días, la cual dependerá de la respuesta del paciente por lo cual esta debe ser evaluada cada semana durante las primeras 6 semanas y posteriormente cada 6 semanas según lo requiera o bien una dosis modificada de 2.5 a 2.7 mg/kg PO lunes, miércoles y viernes (Cheryl, 2009).

1.8.4.2 Toglato de tigilanol (Stelfonta®)

Stelfonta es un producto obtenido a partir de *Fontainea picrosperma* (familia Euphorbiaceae) cuyo uso está indicado para mastocitomas cutáneos y subcutáneos diagnosticados mediante citología sin afección a linfonodos

regionales irresecables, los cuales deben tener un diámetro igual o menor a 8 cm y encontrarse íntegros para evitar la fuga del producto (Miller, 2019).

Este produce ruptura vascular y respuesta inflamatoria aguda en 4 horas. Posterior a su aplicación intralesional en uno a cuatro días habrá necrosis y destrucción del tumor en un periodo de cuatro a siete días, con resolución de la herida de 28 a 35 días. La acción de este medicamento se limita al sitio de aplicación pues carece de efecto sistémico y no impide que el mastocitoma reincida (Reddell, 2021).

Previamente se recomienda el uso de prednisona a 0.5 mg/kg cada 12 horas durante dos días, posterior a la aplicación 0.5 mg/kg cada 12 horas durante tres días y ranitidina a 2 mg/kg cada 12 horas durante siete días (Miller, 2019).

1.8.5 Electroquimioterapia

La electroquimioterapia es una técnica utilizada para el tratamiento de tumores cutáneos y subcutáneos, la cual consiste en la administración sistémica y/o local de quimioterapéuticos con baja permeabilidad celular, seguido por el estímulo eléctrico sobre la superficie del tumor (Mir, 2006).

Como principal quimioterapéutico se utiliza la bleomicina, la cual es escasamente permeable a la membrana celular, por lo que para poder ingresar a la célula esta debe haber sido previamente electroporada, si estas células se encuentran sin este estímulo, ingresa en muy baja concentración. La bleomicina y el cisplatino se pueden administrar de forma intratumoral pero únicamente la bleomicina se administra de forma endovenosa en este tratamiento (Mir, 2006).

La electroquimioterapia es una alternativa local, fácil, efectiva y segura, recomendada cuando el sitio de localización del tumor es difícilmente reseccionable, cuando el mastocitoma es muy pequeño o cuando existen bordes sucios (Spugnini, 2019).

1.8.6 Terapia coadyuvante

La terapia coadyuvante tiene como objetivo prevenir la ulceración gastrointestinal y alteraciones en la fibroplasia durante procesos de cicatrización asociados a la hiperhistaminemia, la cual está conformada por antagonistas competitivos de los receptores H₁ y H₂ de la histamina.

Como antagonistas de los receptores H₁ se utiliza posterior a la manipulación del mastocitoma: difenhidramina a 2 mg/kg vía oral cada 12 horas o loratadina a 0.5 mg/kg vía hora cada 12 horas como bloqueador de segunda generación; mientras que para los receptores H₂ se puede utilizar ranitidina a 2 mg/kg vía oral cada 12 horas o cimetidina a 5 mg/kg vía oral cada 12 horas (Plumb, 2017).

Es importante considerar el uso de corticoesteroides que ayudan a reducir el edema y la inflamación. Estos pueden ser utilizados previa y posteriormente a la cirugía incluso en conjunto con agentes quimioterapéuticos. Sin embargo, la respuesta suele ser breve en tiempo aproximadamente de entre 10 a 20 semanas. La prednisona puede ser utilizada a dosis reducidas iniciando con una dosis a 2 mg/kg vía oral cada 12 horas y también se puede utilizar triamcinolona intralesional 1 mg/cm de tumor a intervalos de dos semanas (Vail, 2003).

2. Mastocitoma cutáneo canino y su comportamiento en México

El comportamiento del mastocitoma cutáneo canino se ha descrito poco en nuestro país.

El más reciente es el estudio realizado por Ruiz en el 2018 en el Hospital Veterinario de Pequeñas Especies de la FMVZ UAEM en Toluca en 64 pacientes en el periodo de enero 2011 a febrero del 2018 (cuadro 11).

En este estudio se basaron en el diagnóstico citológico obtenido de la base de datos de la UAEM de los cuales solo el 23.7% se enviaron para su estudio histopatológico a un laboratorio externo.

Cuadro 11. Variables con mayor frecuencia en el comportamiento de mastocitoma cutáneo canino en la población de 64 perros en la FMVZ UAEM Toluca enero 2011 a febrero 2018 (Ruiz, 2018)

Variables	Mayor frecuencia
Raza	- Bóxer - Labrador del cobrador - Sin raza definida (mestizo)
Edad	6 a 10 años
Sexo	Macho
Localización	Extremidades
Estadio	Mastocitoma grado I, bajo grado

II. JUSTIFICACIÓN

El presente estudio tiene como finalidad recopilar información actualizada sobre el mastocitoma cutáneo canino, así como su comportamiento en el Departamento de Patología de la FMVZ UNAM, con la finalidad de comprender mejor esta neoplasia para poder brindar a nuestros pacientes diagnósticos oportunos y mejores alternativas terapéuticas, una buena calidad de vida, orientando apropiadamente a los tutores que enfrentan el gran reto de tener una mascota con problemas oncológicos.

III. OBJETIVO

Describir el comportamiento biológico del mastocitoma cutáneo canino en los perros cuyas muestras fueron remitidas al Departamento de Patología de la FMVZ-UNAM, en el periodo de enero del 2010 a enero del 2020.

IV. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Este trabajo se realizó como un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo (Ducoing, 2019), tomando como población a pacientes

con diagnóstico histopatológico de mastocitoma cutáneo canino, bajo los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes que presenten datos completos: número de expediente del departamento de Patología de la FMVZ UNAM, edad, sexo, raza, localización anatómica de la muestra remitida, diagnóstico morfológico.
- Pacientes con diagnóstico histopatológico basado en la graduación de Kiupel y/o Patnaik registrados en las bitácoras de resultados de biopsias del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México en el periodo de enero del 2010 a enero del 2020.

Todos los casos que no cumplían con estos criterios, fueron excluidos del estudio.

En el estudio se consideraron diferentes variables: número total de biopsias de pacientes caninos recibidas en el periodo de estudio por año, número de biopsias de piel, número de neoplasias cutáneas y número de pacientes diagnosticados mediante histopatología con mastocitoma cutáneo canino; de estos, se consideró la frecuencia por edad, raza, sexo, localización anatómica, graduación Kiupel y/o Patnaik.

Los datos fueron medidos en una escala nominal y ordinal donde las variables se clasificaron como cualitativas y discretas. Los datos y sus resultados están dispuestos en cuadros para su análisis (Ducoing, 2019).

Los datos fueron recopilados de las bitácoras físicas de registro y resultados de biopsias del periodo de enero del 2010 a enero del 2020 del Departamento de Patología de la FMVZ-UNAM.

Análisis de la información

Se registraron un total de 14,604 biopsias de diferentes especies animales en el periodo de enero 2010 a enero 2020 que fueron remitidas al Departamento de Patología FMVZ-UNAM (Cuadros 12 a 18 y Figuras 17 a 25), de las cuales:

- **11,705** biopsias fueron de pacientes *canis lupus familiaris*
- **4,758** fueron de piel
- Como diagnóstico morfológico: **1,252** fueron dermatopatías y **3,506** fueron neoplasias cutáneas
- Se obtuvieron datos de **543** pacientes con diagnóstico histopatológico de mastocitoma, los cuales se redujeron a **529** pacientes aplicando los criterios de inclusión del estudio (100%).

Cuadro 12. Prevalencia de mastocitoma cutáneo canino con respecto a las neoplasias cutáneas recibidas en el departamento de Patología de la FMVZ, de enero 2010 a enero 2020.

Neoplasias cutáneas	Biopsias	Porcentaje
Adenoma de células hepatoideas (perianales)	194	5.53%
Adenoma de glándulas sebáceas	292	8.33%
Adenoma de glándulas de meibomio	62	1.77%
Acantoma infundibular queratinizante	9	0.26%
Acrocordón	53	1.51%
Carcinoma de células escamosas	378	10.78%
Carcinoma de células basales	41	1.17%
Carcinoma de glándulas sebáceas	15	0.43%
Hamartoma colagenoso	60	1.71%
Hemangioma	152	4.34%
Hemangiosarcoma	120	3.42%
Hemangiopericitoma	64	1.83%
Histiocitoma cutáneo	287	8.19%
Liposarcoma	38	1.08%
Lipoma	249	7.10%
Linfoma cutáneo	37	1.06%

Mastocitoma cutáneo canino	529	15.09%
Melanoma	82	2.34%
Melanocitoma	56	1.60%
Mixosarcoma	8	0.23%
Nevo colagenoso	40	1.14%
Papiloma	104	2.97%
Pilomatricoma	53	1.51%
Plasmocitoma	18	0.51%
Sarcoma de células fusiformes	261	7.44%
Tumor de células gigantes	10	0.29%
Tumor de células redondas	55	1.57%
Tricoblastoma	116	3.31%
Tricoepitelioma	123	3.51%
Total	3506	100%

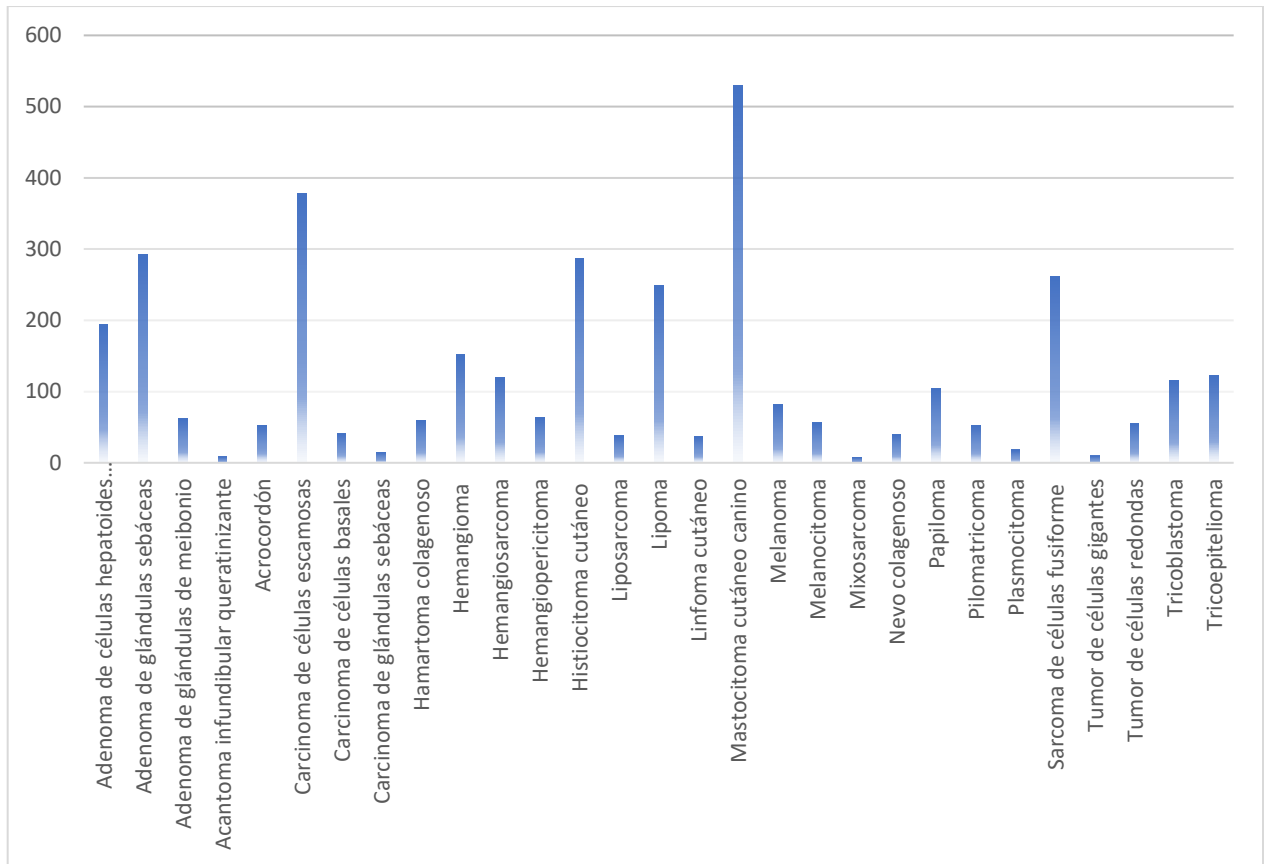


Figura 15. Prevalencia de neoplasias cutáneas en el Departamento de Patología de la FMVZ UNAM de enero 2010 a enero 2020

Cuadro 13. Prevalencia de mastocitoma cutáneo canino con respecto a las neoplasias cutáneas malignas recibidas en el departamento de Patología de la FMVZ enero 2010 a enero 2020.

Neoplasia maligna	Biopsias	Porcentaje
Carcinoma de células escamosas	378	25%
Carcinoma de células basales	41	3%
Carcinoma de glándulas sebáceas	15	1%
Hemangiosarcoma	120	8%
Liposarcoma	38	2%
Melanoma	82	5%

Melanocitoma	56	4%
Mixosarcoma	8	1%
Mastocitoma cutáneo canino	529	35%
Sarcoma de células fusiformes	261	17%
Total	1528	100%

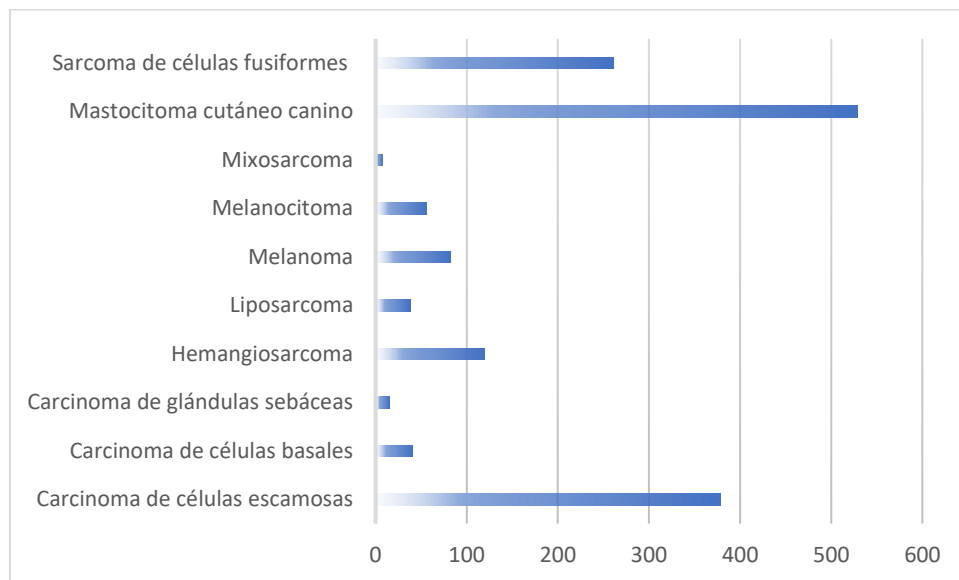


Figura 16. Prevalencia de neoplasias cutáneas malignas en el Departamento de Patología de la FMVZ UNAM de enero 2010 a enero 2020

Cuadro 14. Prevalencia por edad de mastocitoma cutáneo canino en muestras remitidas al departamento de Patología de la FMVZ UNAM del 2010 al 2020.

Edad	Número de pacientes	%
Menor de 1 año	1	0.19
1 año	3	0.57
2 años	14	2.64
3 años	18	3.40
4 años	49	9.26
5 años	53	10.01

6 años	38	7.18
7 años	64	12.09
8 años	64	12.09
9 años	41	7.75
10 años	60	11.34
11 años	29	5.48
12 años	36	6.80
13 años	24	4.53
14 años	12	2.26
15 años	8	1.51
16 años	2	0.37
17 años	1	0.19
Total	529	100%

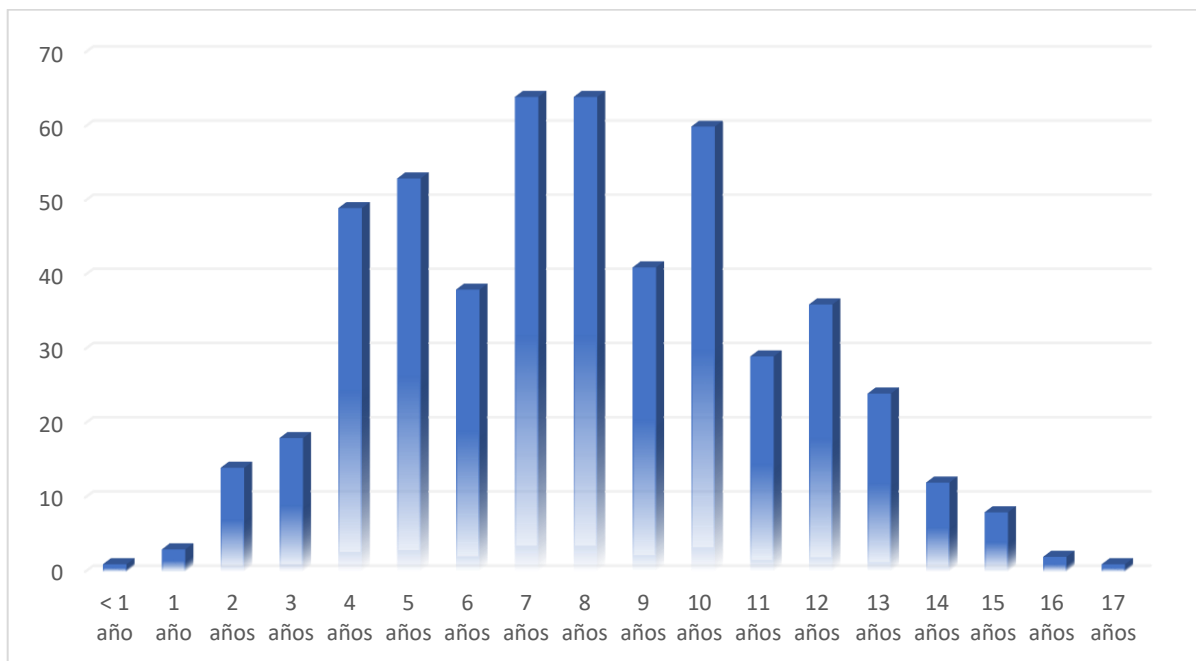


Figura 17. Prevalencia por edad de pacientes con mastocitoma cutáneo canino en el Departamento de Patología de la FMVZ UNAM de enero 2010 a enero 2020

Cuadro 15. Prevalencia por sexo de mastocitoma cutáneo canino en muestras remitidas al departamento de Patología de la FMVZ UNAM del 2010 al 2020

Sexo	Número de pacientes	%
Hembras	228	43.10
Machos	301	56.90
Total	529	100

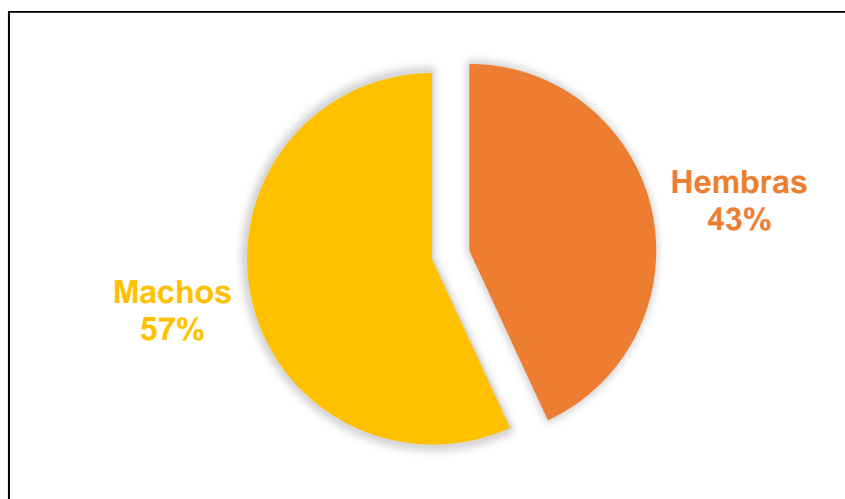


Figura 18. Prevalencia por sexo en pacientes con mastocitoma cutáneo canino remitidos al Departamento de Patología de la FMVZ UNAM de enero 2010 a enero 2020

Cuadro 16. Prevalencia por raza de mastocitoma cutáneo canino en muestras remitidas al departamento de Patología de la FMVZ UNAM del 2010 al 2020

Raza	Número de pacientes	%
Afgano	1	0.19
Airedale Terrier	2	0.38
American Pitbull Terrier	23	4.34
American Staffordshire	3	0.56

Basset Hound	1	0.19
Beagle	14	2.45
Bernés De La Montaña	2	0.38
Boston Terrier	10	1.89
Bóxer	71	13.42
Bull Terrier	13	2.45
Bulldog Francés	4	0.76
Bulldog Inglés	4	0.76
Chihuahueño	13	2.45
Cobrador Del Labrador	74	13.99
Cobrador Dorado	25	4.72
Cocker Spaniel	33	6.24
Crestado Chino	1	0.18
Dálmata	2	0.36
Dachshund	4	0.76
Dóberman	2	0.36
Dogo De Burdeos	2	0.36
Fila Brasileño	4	0.76
Fox Terrier	3	0.56
Gran Danés	1	0.18
Husky Siberiano	5	0.94
Jack Russell Terrier	1	0.18
Lobero Irlandés	1	0.18
Maltés	6	1.13
Mastín Inglés	2	0.18
Mastín Italiano	1	0.18
Mastín Napolitano	2	0.36

Mestizo (sin raza definida)	77	14.55
Pastor Alemán	10	1.89
Pastor Australiano	1	0.18
Pastor Belga Mallinois	2	0.36
Perro De Agua Español	1	0.18
Pinscher	1	0.18
Pointer	1	0.18
Pomerania	1	0.18
Poodle	26	4.91
Pug	13	2.45
Rottweiler	6	1.13
Samoyedo	1	0.18
San Bernardo	1	0.18
Schnauzer	30	5.67
Sharpei	15	2.83
Terranova	1	0.18
Terrier Escocés	4	0.76
Weimaraner	4	0.76
Welsh Corgi	1	0.18
Xoloitzcuintle	3	0.56
Total	529	100

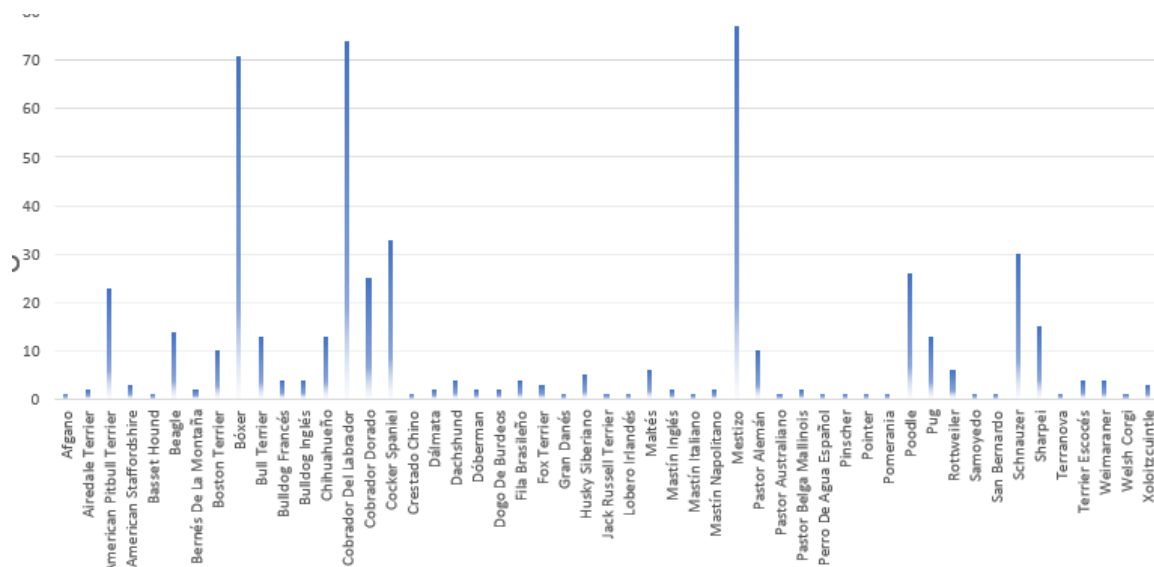


Figura 19. Prevalencia por raza en pacientes con mastocitoma cutáneo canino remitidos al Departamento de Patología de la FMVZ UNAM de enero 2010 a enero 2020

Cuadro 17. Prevalencia por localización anatómica de mastocitoma cutáneo canino en muestras remitidas al departamento de Patología de la FMVZ UNAM del 2010 al 2020

Localización anatómica	Número de pacientes	Porcentaje
Abdomen	24	4.5%
Belfo	9	1.7%
Cavidad bucal	11	2%
Costado derecho	18	3.4%
Costado izquierdo	14	2.6%
Cuello	29	5.4%
Dorso	19	3.6%
Escroto	39	7.3%
Frente	1	0.18%
Glándula mamaria	44	8.3%
Región inguinal	14	2.6%
Lengua	1	0.18 %
Linfonodo	5	0.94%
Mandíbula	3	0.56%
Maslo de la cola	8	1.51%

Miembros pélvicos	89	16.8%
Miembros torácicos	72	13.6%
Nariz	10	1.9%
Pabellón auricular	14	2.64%
Párpado	9	1.7%
Pecho	20	3.78%
Prepucio	17	3.21%
Región coxofemoral	12	2.26%
Región lumbosacra	8	1.5%
Región perianal	7	1.3%
Región peri orbitaria	3	0.56%
Rostro	7	1.32%
Testículo	13	2.45%
Vulva	9	1.7%
	529	100%

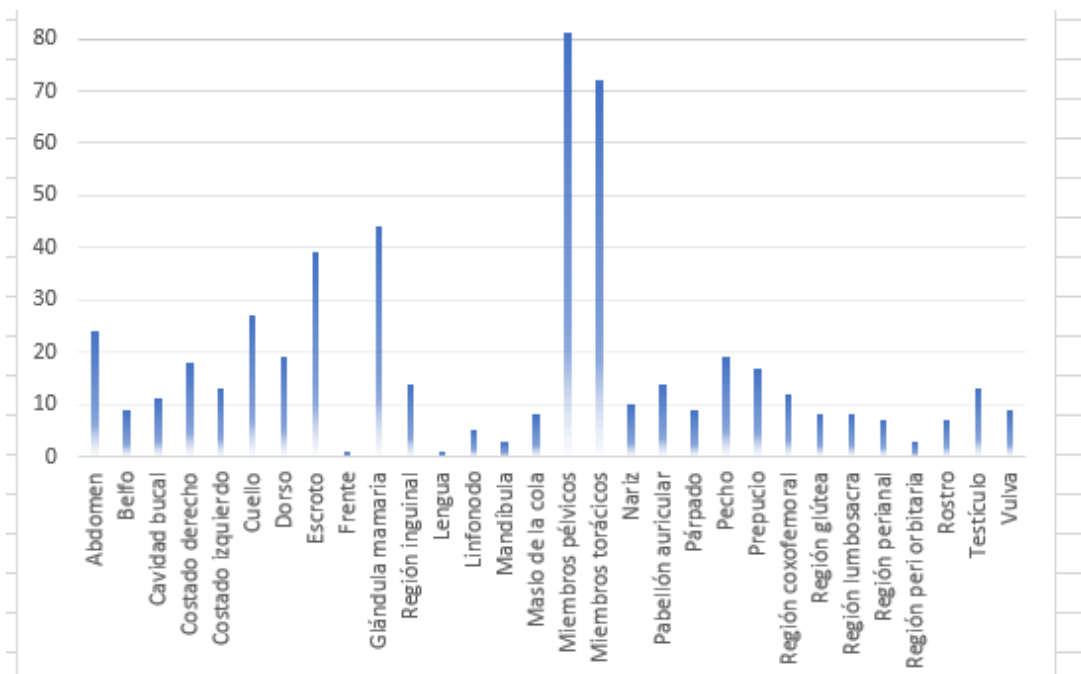


Figura 20. Prevalencia de localización de mastocitoma cutáneo canino en pacientes remitidos al Departamento de Patología de la FMVZ UNAM de enero 2010 a enero 2020

Cuadro 18. Prevalencia por gradación de mastocitoma cutáneo canino en muestras remitidas al departamento de Patología FMVZ UNAM de enero 2010 a enero 2020

Diagnóstico morfológico	Número de pacientes	%
Mastocitoma grado I Patnaik	39	7.37
Mastocitoma grado II Patnaik	191	36.11
Mastocitoma grado III Patnaik	61	11.53
Mastocitoma grado I Patnaik, bajo grado Kiupel	76	14.36
Mastocitoma grado II Patnaik, bajo grado Kiupel	108	20.41
Mastocitoma grado II Patnaik, alto grado Kiupel	12	2.26
Mastocitoma grado III Patnaik, alto grado Kiupel	42	7.93

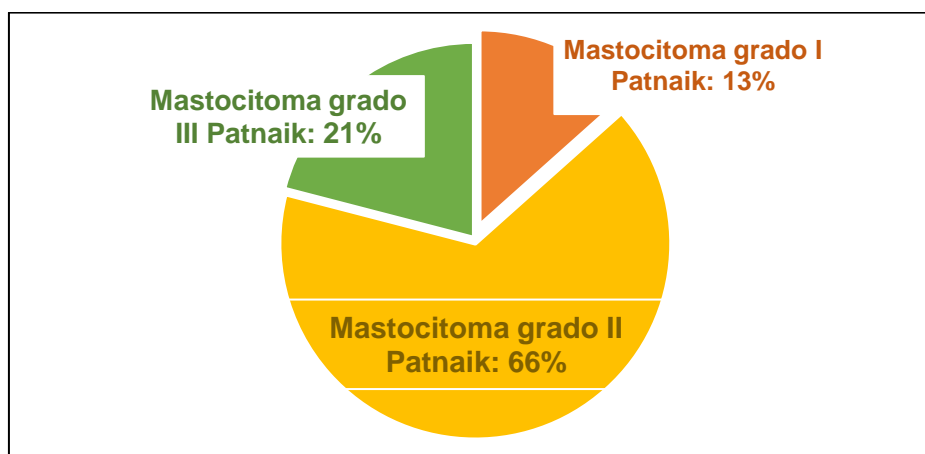


Figura 21. Prevalencia por grado de mastocitoma según Patnaik en pacientes remitidos al Departamento de Patología de la FMVZ UNAM de enero 2010 a enero 2020

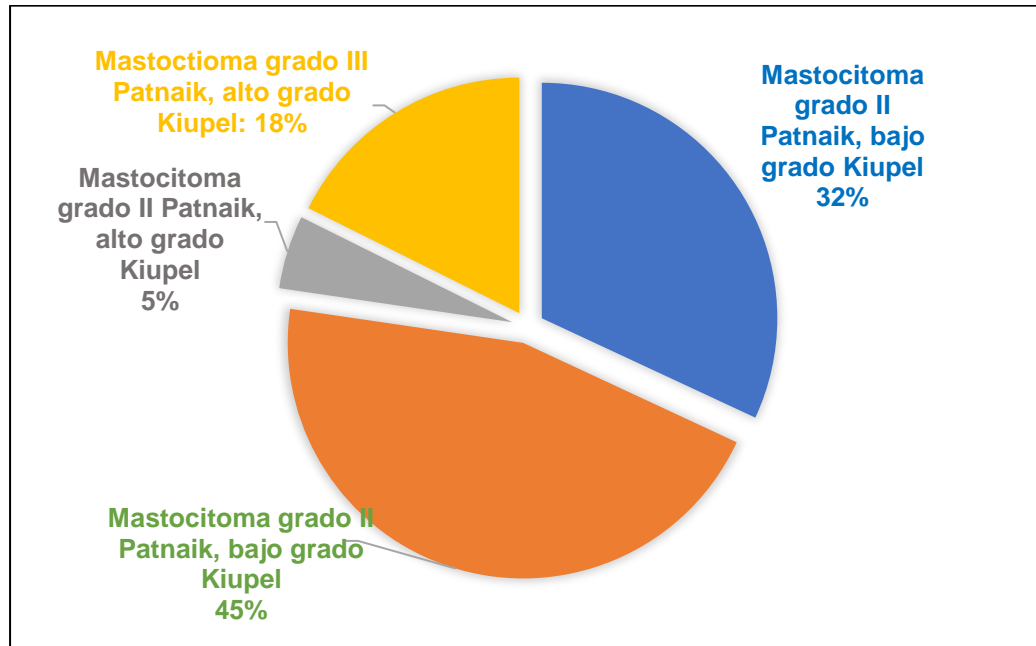


Figura 22. Prevalencia por grado de mastocitoma según Patnaik y Kiupel en pacientes remitidos al Departamento de Patología de la FMVZ UNAM de enero 2010 a enero 2020

Cuadro 19. Otras neoplasias diagnosticadas en pacientes con mastocitoma cutáneo canino en muestras remitidas al departamento de Patología de la FMVZ UNAM en el periodo de estudio

Neoplasia	Número de pacientes
Acrocordón	2
Adenocarcinoma mamario	3
Adenocarcinoma sólido	1
Adenoma	1
Adenoma complejo	2
Adenoma papilar mamario	1

Adenoma perianal	1
Adenoma quístico de glándulas apocrinas	1
Ameloblastoma	1
Carcinoma complejo	1
Carcinoma de células escamosas	1
Carcinoma de glándulas perianales	1
Carcinoma mamario	5
Carcinoma papilar	1
Carcinoma sebáceo	1
Epitelioma sebáceo	1
Fibroma	1
Fibrosarcoma	1
Hamartoma	1
Hemangioma	4
Hemangioma cavernoso	2
Hemangiosarcoma cutáneo	4
Hiperplasia mamaria	1
Lipoma	8
Tumor melanocítico	1
Melanoma	4
Nevo de colágena	3
Papiloma	2
Pilomatricoma	1
Sarcoma de células fusiformes	1
Seminoma	1

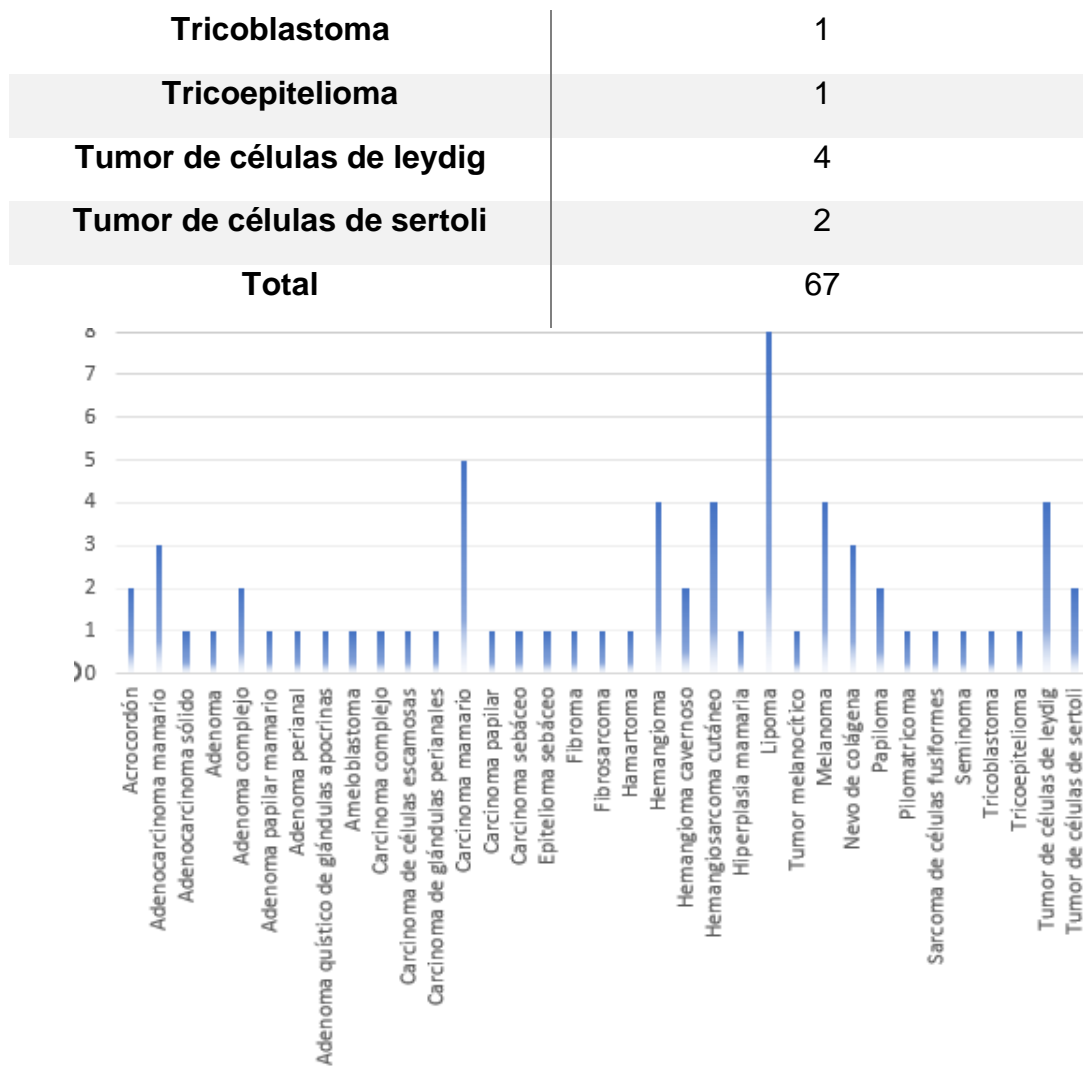


Figura 23. Prevalencia por grado de mastocitoma según Patnaik en pacientes remitidos al Departamento de Patología de la FMVZ UNAM de enero 2010 a enero 2020

V. DISCUSIÓN

En el presente estudio los casos de mastocitoma cutáneo canino presentaron el siguiente comportamiento:

Representó el 15.09% del total de neoplasias cutáneas, y el 35% del total de neoplasias cutáneas malignas siendo la neoplasia cutánea y la neoplasia cutánea maligna de mayor prevalencia durante el periodo de estudio (cuadros 12 y 13, figuras 17 y 18). El mastocitoma cutáneo canino con respecto a otras

neoplasias malignas cutáneas no se ha publicado información por lo que se desconoce el comportamiento de este dato en otras poblaciones, sin embargo, con respecto a neoplasias cutáneas en piel en el consenso realizado por Nardi *et al* en el 2022, donde se habla de una prevalencia entre el 11% (Warland *et al.* 2013; Graf *et al.* 2018) y el 21% (Dodd, 2016). De esta información se permite destacar su importancia como neoplasia, al presentar gran frecuencia en perros. Una cantidad sumamente importante de todas las biopsias remitidas al Departamento de Patología fueron de piel.

La edad con mayor casuística fue 7 (n=64) y de 8 años (n=64), con un porcentaje de 12.09 % respectivamente, seguidos de la edad de 10 años (n=60) representando un 11.34%; la mayoría de los pacientes se encontraron en un rango de entre los 7 y 10 años (cuadro 14 y figura 19). La literatura refiere que se puede presentar en cualquier edad, pero que hay mayor frecuencia en pacientes adultos y gerontes (Thamm *et al.* 2013; Murphy, 2006). Actualmente en la práctica de la medicina veterinaria hay cada vez más animales de compañía gerontes, teniendo como consecuencia cada vez más pacientes con enfermedades neoplásicas (Withrow, 2006)

Los pacientes con mayor afección en nuestra revisión fueron mestizos, con un total de 77 pacientes que corresponden al 14.55%; sin embargo, estos pacientes no han sido descritos en publicaciones debido a la variabilidad que este dato representa pues en las hojas de solicitud no hay más especificaciones respecto a estos pacientes, por lo que se desconoce su prevalencia en otros estudios retrospectivos en otros países, sin embargo en el estudio realizado por el Hospital Veterinario para Pequeñas Especies de la FMVZ UAEM en Toluca, los pacientes sin raza definida fueron reportados como los terceros con mayor frecuencia. Después de estos pacientes la raza más afectada fue el Cobrador de Labrador con un 13.99% (n=74), seguida de los Bóxer con un 13.42% (n=71). Otras razas fueron el Cocker Spaniel con un 6.24% (n=33), el Schnauzer con un 5.67% (n=30), y el Poodle con un 4.91% (n=26) (cuadro 16 y figura 21). En consensos se ha descrito que las razas con mayor riesgo de

desarrollar mastocitoma son Bóxer, Cocker spaniel americano, Pug, Boston terrier, Pit Bull terrier americano, Cobrador dorado y Schnauzer (Blackwood et al., 2012; Garret, 2014).

En cuanto a la predisposición por sexo se habla de que no hay diferencias significativas (Blackwood 2012; London 2013). En el presente estudio se obtuvo que 56% de la población (n=228) fueron machos y el 44% hembras (n=301), (cuadro 15 y figura 20). Hasta el momento no hay reportes de que el estímulo hormonal influya directamente en el desarrollo de mastocitoma cutáneo canino a diferencia de otras neoplasias (Torres, 2005)

Sintetizando la información en el presente estudio 271 casos se presentaron en el tronco y la región perianal (51%), 161 en extremidades (30%) y 97 en cabeza y cuello (19%), altamente relacionado con lo descrito por De Nardi alrededor del 50 % en tronco y región inguino-genital, el 40 % en las extremidades y el 10 % en la cabeza y el cuello (De Nardi, 2022). Con estos datos también podemos observar que la aparición de esta neoplasia puede ser prácticamente en cualquier región anatómica, lo que representa puede implicar un reto si es que el sitio donde se debe realizar la resección quirúrgica es poco accesible.

Durante los primeros años del estudio que comprende el periodo del 2010 al 2013, la mayoría de los resultados histopatológicos solo utilizaban la gradación Patnaik para los mastocitomas cutáneos caninos, obteniéndose los datos mostrados en la figura 14; sin embargo, si se realiza un porcentaje acumulado podemos tener como resultado que los pacientes que presentaron MCT grado I (n=115) representan el 21.7%, MCT grado II (n=311) representan el 58.8% y los pacientes con MCT grado III (n=103) representan el 19.5% (cuadro 18 y figuras 23 y 24). Estos datos expresan que la mayoría de los pacientes de nuestra población requieren más que una resección quirúrgica, necesitan monitoreos y tomar decisiones en cuanto a una segunda intervención o quizá idear algún protocolo de quimioterapia, razón por la cual es fundamental tener conocimientos sobre el comportamiento de cada grado histológico de esta neoplasia y su respectivo abordaje terapéutico.

Por otra parte, también se menciona que el mastocitoma cutánea canino suele presentarse como un nódulo solitario (Blackwood 2012; Sledge 2013). En los registros obtenidos en las bitácoras, sólo fue posible recopilar información de 67 diagnósticos histopatológicos de nódulos o alteraciones dermatológicas presentes también en los pacientes con mastocitoma cutáneo canino (cuadro 19 y figura 25). Por esta parte se deben considerar todos procesos neoplásicos presentes en el paciente con la finalidad de implementar un tratamiento completo, así como darle el seguimiento adecuado.

VI. CONCLUSIONES

El comportamiento del mastocitoma cutáneo canino de las muestras remitidas al departamento de patología de la FMVZ UNAM del periodo enero 2010 a enero 2020 fue el siguiente:

- Representó la neoplasia cutánea más frecuente (15%)
- Representó la neoplasia cutánea de comportamiento maligno más frecuente (35%)
- Las edades de mayor prevalencia fueron 7 y 8 años
- Se presentó mas en machos que en hembras.
- Las razas mas afectadas fueron: cobrador del Labrador y bóxer. Los pacientes sin raza definida fueron los mas afectados, perros mestizos.
- Las localizaciones con mayor frecuencia de esta neoplasia fueron el tronco y en la región perineal.
- El mastocitoma grado II Patnaik, bajo grado Kiupel es el que tuvo mayor número de casos.
- Solo el 12.4% de los pacientes presentó otras neoplasias.

Los resultados encontrados en este estudio resultan parecidos con el ultimo consenso realizado por De Nardi en el 2020 donde se tomó información de países como Brasil, Reino Unido, Austria, Inglaterra, Italia, Suiza, Korea, Japón. Hasta este momento en nuestro país solo se tiene un consenso realizado en el Hospital de Pequeñas Especies de la Universidad Autónoma de México.

Si bien el Departamento de Patología de la FMVZ UNAM resulta ser un lugar de referencia, aun es indispensable correlacionar estos resultados con otros hospitales para poder determinar el comportamiento de esta neoplasia en la Ciudad de México.

Las enfermedades neoplásicas son un problema cada vez más frecuente en la práctica clínica veterinaria, por lo que realizar estudios retrospectivos y de revisión que nos permitan comprender su comportamiento resulta favorecedor para desarrollar e implementar métodos de diagnóstico y tratamiento, además de que se abren puertas en el campo de la investigación,

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Abadie, J. J., Amardeilh, M. A., & Delverdier, M. E. (1999). Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mast cell tumors from dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(11), 1629-1634.
2. Avissar Y, Choi J, DeSaix J. Cancer and the cell cycle, en Avissar Y, Choi J, DeSaix J, et al (2013). *Biology*. OpenStax College. pp 281-289
3. Baluk, P., Hashizume, H., and McDonald, D.M. (2005). Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 15, 102–111.
4. Berger, E. P., Johannes, C. M., Jergens, A. E., Allenspach, K., Powers, B. E., Du, Y., ... & Musser, M. L. (2018). Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia®) use in the treatment of gastrointestinal stromal tumors of dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 32(6), 2045-2053.
5. Berx, G., and van Roy, F. (2009). Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 1, a003129.
6. Birch, J., & Gil, J. (2020). Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes & development*, 34(23-24), 1565-1576.
7. Blackwood L, et al (2012). European consensus document on mast cell tumors in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*. 10 (3) pp. 1-14
8. Blackwood L., Murphy S., Buracco P., De Vos J.P., De Fornel-Thibaud P., Hirschberger J., Kessler M., Pastor J., Ponce F., Savary-Bataille K., et al.

- (2012) European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet. Comp. Oncol.*;10:e1–e29. doi: 10.1111/j.1476-5829.2012.00341.x.
9. Blasco, M.A. (2005). Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nat. Rev. Genet.* 6, 611–622.
 10. Bois, M. C., Morgado-Carrasco, D., Barba, P. J., & Puig, S. (2021). El índice mitótico como factor pronóstico y sus implicancias en el manejo del melanoma. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 112(10), 941-943.
 11. Book AP et al. (2011) Correlation of ultrasound findings, liver and spleen cytology, and prognosis in the clinical staging of high metastatic risk canine mast cell tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound.* 52(5):548-554
 12. Budczies J, von Winterfeld M, Klauschen F, Bockmayr M, Lennerz JK, Denkert C, et. al. (2015) The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers. *Oncotarget.* Jan 01;6(1):570-83
 13. Bullwinkel, J.; Baron-Lühr, B.; Lüdemann, A.; Wohlenberg, C.; Gerdes, J. & Scholzen, T. (2006) Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. *J. Cell. Physiol.*, 206(3):624-35.
 14. Cavallaro, U., and Christofori, G. (2004). Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 4, 118–132.
 15. Chaffin K, Thrall DE (2002). Result of radiation therapy in 19 with cutaneous mast cell tumor and regional lymph node metastasis. *Vet Radiol Ultrasound* 43:392-395.
 16. Cheryl A, Phyllis B, Stacey L. et al (2009). Multi-center, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Study of Oral Toceranib Phosphate (SU11654), a Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, for the Treatment of Dogs with Recurrent (Either Local or Distant) Mast Cell Tumor Following Surgical Excision. *Clinical Cancer Research* 15 (11) pp. 3856-3859. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1860
 17. Choi, S. I., Nam, Y. L., Kim, J. K., Park, H. J., Song, K. H., & Seo, K. W. (2021). Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia) for treatment of different tumor types in 31 dogs. *Korean Journal of Veterinary Research*, 61(1), 10-14

18. Cifuentes-Arias S., Osorio-Morales L., Pedraza-Ordóñez F. (2021) Clinical follow-up of canine mast cell tumour cases diagnosed by cytology and histopathology. *Vet. Stanica*.;52:397–403. doi: 10.46419/vs.52.4.1.
19. Cowell R.L., Tyler R.D., Meinkoth J.H., DeNicola D.B. (2009) Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos. *Medvet. São Paulo*.:68–77
20. Culy C. Bevacizumab (2005) Antiangiogenic cancer therapy. *Drugs Today (Barc)*. Jan;41(1):23-36.
21. D. Quintela Senraa, JJB López Sáezb, A. Senra Varelac. (2001) La proteína p53 y el cáncer de mama. Revisión crítica. *Revista de senología y patología mamaria*. Vol. 14. Núm. 2. Página 72
22. Daleck C.R., De Nardi A.B (2016) *Oncologia em cães e gatos*. Volume 2. Grupo Gen-Editora Roca Ltda; Rio de Janeiro, Brazil:. pp. 971–995
23. Daleck CR, Rocha NS, Furlani JM. et al. (2009) Mastocitoma. In: Daleck CR, De Nardi AB, Rodaski S. *Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, pp.282-292.
24. De Blander, H., Morel, A. P., Senaratne, A. P., Ouzounova, M., & Puisieux, A. (2021). Cellular plasticity: a route to senescence exit and tumorigenesis. *Cancers*, 13(18), 4561.
25. De Nardi, A. B., dos Santos Horta, R., Fonseca-Alves, C. E., de Paiva, F. N., Linhares, L. C. M., Firmo, B. F., ... & Dagli, M. L. Z. (2022). Diagnosis, prognosis and treatment of canine cutaneous and subcutaneous mast cell tumors. *Cells*, 11(4), 618.
26. De Nardi, A. B., Gerardi, D. G., Trindade, A. B., & Firmo, B. (2018). Brazilian consensus for the diagnosis, treatment and prognosis of cutaneous mast cell tumors in dogs. *Investigação*. Franca, SP. Vol. 17, no. 1 p. 1-15.
27. De Nardi, D.G., Andreu, P., and Coussens, L.M. (2010). Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity. *Cancer Metastasis Rev*. 29, 309–316.
28. Deberardinis RJ, Sayed N, Ditsworth D, Thompson CB. (2006) Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. *Curr Opin Genet Dev*. Feb;18(1):54-61
29. Dobson JM, Cohen S, Gould S. (2004). Treatment of canine mast cell tumours with prednisolone and radiotherapy. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2:132-141

30. Domingo R, Raya A, López I et al (2016). La radioterapia se usa en veterinaria casi hace tanto tiempo como en la medicina.
31. Du W, Searle JS.(2009) The Rb pathway and cancer therapeutics. *Curr Drug Targets*. Jul;10(7):581-9.
32. Dzutsev, A., Badger, J. H., Perez-Chanona, E., Roy, S., Salcedo, R., Smith, C. K., & Trinchieri, G. (2017). Microbes and cancer. *Annu Rev Immunol*, 35(1), 199-228.
33. Faget, D. V., Ren, Q., & Stewart, S. A. (2019). Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 19(8), 439-453.
34. Fares, J., Fares, M.Y., Khachfe, H.H. et al. (2020) Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Sig Transduct Target Ther* 5, 28 <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0134-x>
35. Feltrin Dias, M. (2007). Estudo da aplicabilidade de critérios morfológicos e morfométricos para a graduação de mastocitomas cutâneos em caninos Pelotas, Brasil. *Tesis de maestría en ciencias*.
36. Ferrara, N. (2010). Pathways mediating VEGF-independent tumor angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 21, 21–26
37. Ferrari R., Marconato L., Buracco P., Boracchi P., Giudice C., Iussich S., Grieco V., Chiti L.E., Favretto E., Stefanello D. (2018) The impact of extirpation of non-palpable/normal-sized regional lymph nodes on staging of canine cutaneous mast cell tumours: A multicentric retrospective study. *Vet. Comp. Oncol.*;16:505–510. doi: 10.1111/vco.12408.
38. Fidler, I.J. (2003). The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat. Rev. Cancer* 3, 453–458.
39. Fox LE, Rosenthal RC, Twedt DC, Dubielzig RR, Macewen EG and Grauer GF.(1990) Plasma histamine and gastrin-concentrations in 17 dogs with mast-cell tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 4: 242–246
40. Garrett L (2014). Canine mast cell tumors: diagnosis, treatment and prognosis. *Veterinary Medicine: Research and Reports*. 5 (1) pp. 49-51.
41. Gibson PC, Cooper K (2002) CD117 (KIT): a diverse protein with selective applications in surgical pathology. *Adv Anat Pathol*. (9) pp. 65–66

42. Gil J., Rodríguez J., Almarcha J (2007). Análisis de la presencia de mutaciones por pérdida de heterocigocidad de 1p/19q en tumores cerebrales de estirpe glial, *Neurocirugía*, 18, p. 286.
43. Goldschmidt MH, Shofer FS. (2012) Mast cell tumors en Goldschmidt MH, Shofer FS. *Skin Tumors of the dog and cat*. 1ª edición. Tarrytown NY, Pergamonn Press pp 231-233.
44. González, Z. C., González, A., Boó, M., & Claros, G. M. (2014). Biopsia incisional o escisional en lesiones pigmentadas. Experiencia en 193 casos de melanoma in situ. *Dermatología Argentina*, 20(1), 34-40.
45. Gorgoulis, V., Adams, P. D., Alimonti, A., Bennett, D. C., Bischof, O., Bishop, C., & Demaria, M. (2019). Cellular senescence: defining a path forward. *Cell*, 179(4), 813-827.
46. Graf, R.; Pospischil, A.; Guscetti, F.; Meier, D.; Welle, M.; Dettwiler, M. (2018) Cutaneous Tumors in Swiss Dogs: Retrospective Data From the Swiss Canine Cancer Registry, 2008–2013. *Vet. Pathol.*, 55, 809–820.
47. Grivennikov, S.I., Greten, F.R., and Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140, 883–899.
48. Gutiérrez A. (2019). Mastocitoma canino: Generalidades del tratamiento. Disponible en: <https://www.comvepebc.info/wp-content/uploads/2019/07/masto-canino.pdf>
49. Hanahan D, Weinberg A (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 144 (5) pp. 646-663. 2011. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
50. Hemann MT, Strong MA, Hao LY, Greider CW (2001). The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell*. Oct 05;107(1):67-77.
51. Hiroo Suami , Shuji Yamashita, Miguel A. Soto-Miranda, David W. Chang (2013) Lymphatic Territories (Lymphosomes) in a Canine: An Animal Model for Investigation of Postoperative Lymphatic Alterations.
52. Horta, R.S.; LaValle, G.E.; Monteiro, L.N.; Souza, M.C.C.; Cassali, G.D.; Araújo, R.B. (2018) Assessment of Canine Mast Cell Tumor Mortality Risk Based on Clinical, Histologic, Immunohistochemical, and Molecular Features. *Vet. Pathol.*, 55, 212–223.

53. Howard EB, Sawa TR, Nielsen SW and Kenyon AJ. (2005) Mastocytoma and gastroduodenal ulceration. Gastric and duodenal ulcers in dogs with mastocytoma. *Pathologia Veterinaria*; 6:146–158.
54. Hughes, J.R.; Szladovits, B.; Drees, R (2019) Abdominal CT evaluation of the liver and spleen for staging mast cell tumors in dogs yields nonspecific results. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 60, 306–315
55. Humeres, P., González, J., González, P., Waugh, E., Gómez, F., & Alliende, I. (2016). Linfonodo centinela en cáncer de mama: correlación entre detección isotópica y quirúrgica. *Revista médica de Chile*, 144(1), 66-73.
56. Jackson, S.P., and Bartek, J. (2009). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 461, 1071–1078.
57. K. M. Rassnick, D. B. Bailey, D. S. Russell (2010) A phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of alternating CCNU and high-dose vinblastine and prednisone (CVP) for treatment of dogs with high-grade, metastatic or unresectable mast cell tumours. *Veterinary and comparative oncology*. Volumen 8, 2. pp 138-152.
58. Kamstock D.A., Ehrhart E.J., Getzy D.M., Bacon N.J., Rassnick K.M., Moroff S.D., Liu S.M., Straw R.C., McKnight C.A., Amorim R.L., et al. (2010) Recommended Guidelines for Submission, Trimming, Margin Evaluation, and Reporting of Tumor Biopsy Specimens in Veterinary Surgical Pathology. *Vet. Pathol*; 48:19–31. doi: 10.1177/0300985810389316
59. Kastan, M.B. (2008). DNA damage responses: mechanisms and roles in human disease: 2007 G.H.A. Clowes Memorial Award Lecture. *Mol. Cancer Res.* 6, 517–524.
60. Kasthuber ER, Lowe SW. (2013) Putting p53 in Context. *Cell*. Sep 07;170(6):1062-78. 39.
61. Kenny TC, Schmidt H, Adelson K, Hoshida Y, Koh AP, Shah N, Mandeli J, Ting J, Germain D (2017) Patient-derived interstitial fluids and predisposition to aggressive sporadic breast cancer through collagen remodeling and inactivation of p53. *Clin Cancer Res.* 23 pp. 5446–59
62. Kiupel M, Webster JD, Bailey KL, Best S, DeLay J, Detrisac CJ, et al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Vet Pathol.* (2011) 48:147–55 doi: 10.1177/0300985810386469

63. Koturbash, I., Beland, F. A., & Pogribny, I. P. (2011). Role of epigenetic events in chemical carcinogenesis—a justification for incorporating epigenetic evaluations in cancer risk assessment. *Toxicology mechanisms and methods*, 21(4), 289-297.
64. Lee, S., & Schmitt, C. A. (2019). The dynamic nature of senescence in cancer. *Nature cell biology*, 21(1), 94-101.
65. Leon (2019) Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis Joel de León* 1 , Arturo Parej. *Horiz Med* 84-92
66. London C. et al. (1996) Expression of stem cell factor receptor (c-kit) by the malignant mast cells from spontaneous canine mast cell tumours. *Journal of Comparative Pathology*. 115 (4) pp. 399-401. DOI: 10.1016/S0021-9975(96)80074-0
67. London CA and Seguin B (2013). Mast cell tumours in the dog. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*; 33: 473–489.
68. London CA. (2009). Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24:106-112.
69. London, C. A., & Seguin, B. (2003). Mast cell tumors in the dog. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33(3), 473-489.
70. López M, Anzola M, Cuevas S, et al. p53, un gen supresor tumoral. *Gaceta Médica Bilbao*. 98 (1) pp. 21-23. DOI: 10.1016/S0304-4858(01)74350-8
71. Lothaire P, de Azambuja E, Dequanter D, Lalami Y, Sotiriou C, Andry G, Castro G Jr, Awada A. (2006) Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma: Promising signs in need of prospective evaluation. *Head Neck*, Mar; 28(3): 256-269.
72. Luis Ángel Maciel-Barón, Viviana I. Pérez, Carmen Torres, Viridiana Y González-Puertos, Mina Konigsberg, Norma Edith López-Diazguerreroa (2016) La senescencia celular como denominador común de enfermedades asociadas a la edad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(4):490-7
73. M. S Pin, D.C Chung (2010) Application of molecular diagnostics for the detection of Lynch syndrome. *Expert Rev Mol Diagn*, 10, pp 651-665.
74. MacPhail CM. 2014. Principios da cirurgia plástica e reconstrutiva. In: Fossum TW. *Cirurgia de pequenos animais*. 4. ed., Elsevier: Rio de Janeiro, cap. 16, p.222-252.

75. Massó, J. F. B., & Roger, I. P. (2017). Fosfato de toceranib (palladia®) como nueva terapia en tumores mamarios caninos y felinos (Doctoral dissertation, Tesis doctoral) Universidad CEU valencia, España).
76. McNeil, E. A., Prink, A. L., & O'brien, T. D. (2006). Evaluation of risk and clinical outcome of mast cell tumours in pug dogs. *Veterinary and comparative oncology*, 4(1), 2-8.
77. Megías M, Molist P, Pombal MA. (2019). Atlas de histología vegetal y animal. Tipos celulares. Disponible en: <http://mmegias.webs.uvigo.es/8-tipos-celulares/listado.php>
78. Merrell, A. J., & Stanger, B. Z. (2016). Adult cell plasticity in vivo: de-differentiation and transdifferentiation are back in style. *Nature reviews Molecular cell biology*, 17(7), 413-425.
79. Meuten DJ, Moore FM, Donovan TA, et al. International Guidelines for Veterinary Tumor Pathology: A Call to Action. *Veterinary Pathology*. 2021;58(5):766-794.
80. Meza J, Montaña S, Aguayo A (2006). Bases moleculares del cáncer. *Revista de investigación clínica*. 58 (1) pp. 56-59.
81. Michigan State University (2022) Prognosis of canine cutaneous mast cell tumors. Disponible en; <https://cvm.msu.edu/vdl/laboratory-sections/anatomic-surgical-pathology/biopsy-service/prognosis-of-canine-cutaneous-mast-cell-tumors>
82. Miller J., Campbell J., Blum A., Reddell P., Gordon V., Schmidt P., Lowden S. (2019) Dose Characterization of the Investigational Anticancer Drug Tigilanol Tiglate (EBC-46) in the Local Treatment of Canine Mast Cell Tumors. *Front. Vet. Sci.*;6:106. Doi: 10.3389/fvets.2019.00106.
83. Mir L.M., Gehl J., Sersa G., Collins C.G., Garbay J.-R., Billard V., Geertsen P.F., Rudolf Z., O'Sullivan G.C., Marty M. (2006) Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *Eur. J. Cancer Suppl.*;4:14–25.
84. Mir L.M., Orłowski S., Belehradek J., Paoletti C. (1991) Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*;27:68–72. Doi: 10.1016/0277-5379(91)90064-K.

85. Mir LM (2006) Bases and rationale of the electrochemotherapy. *Eur J Cancer Suppl* 4:38-44.
86. Mitrus I, Bryndza E, Sochanik A, Szala S. (2012) Evolving models of tumor origin and progression. *Tumour Biol* : 33, 911-917
87. Montebugnoli L, Badiali G, Marchetti C, Cervellati F, Farnedi A, Foschini MP. (2009) Prognostic value of Ki-67 from clinically and histologically 'normal' distant mucosa in patients surgically treated for oral squamous cell carcinoma prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, Nov; 38(11): 1165-1172.
88. Montico B, Nigro A, Casolaro V, Dal Col J. (2018) Immunogenic apoptosis as a novel tool for anticancer vaccine development. *Int J Mol Sci*. Feb;19(2):e594.
89. Moreno del Castillo, M. C., Valladares-García, J., & Halabe-Cherem, J. (2018). Microbioma humano. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 61(6), 7-19.
90. Morgan RV (2007). *Handbook of Small Animal Internal Medicine*. 5^a edition. Philadelphia. Saunders Elsevier. pp. 805-812.
91. Morini M, Bettini G, Preziosi R, Mandrioli (2004) L. C-kit gene product (CD117) immunoreactivity in canine and feline paraffin sections. *J Histochem Cytochem*. 52(5):705-708.
92. Morini M, Bettini G, Preziosi R, Mandrioli L (2004). C-kit gene product (CD117) immunoreactivity in canine and feline paraffin sections. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 52(5). pp. 705–708.
93. Mujica, P. C., Bustamante, M., Bascuñan, L., & Sanhueza, V. (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).
94. Muller PAJ, Vousden KH. (2014) Mutant p53 in Cancer: New Functions and Therapeutic Opportunities. *Cancer Cell*. Mar 17;25(3):304-17.
95. Mullins MN, Dernel WS, Withrow SJ, Ehrhart EJ, Thamm DH and Lana SE. (2004) 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 . *Journal of the American*

96. Mullins MN, Dernell WS, Withrow SJ, et al (2006) Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998-2004). *J Am Vet Med Assoc* 228:91-95.
97. Murphy S., Sparkes A.H., Blunden A.S., Brearley M.J., Smith K.C. Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous mast cell tumours. *Vet. Rec.* 2006;158:287–291. doi: 10.1136/vr.158.9.287.
98. Nagy, J.A., Chang, S.H., Shih, S.C., Dvorak, A.M., and Dvorak, H.F. (2010). Heterogeneity of the tumor vasculature. *Semin. Thromb. Hemost.* 36, 321–331.
99. NCI (2015). *Estadificación del cáncer*. USA. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>
100. Ogilvie G, Moore S. Tumor de células cebadas, en Ogilvie G, Moore S (2008). *Manejo del paciente canino oncológico*. 1ª edición. Buenos aires. Inter-Médica. pp. 159
101. Ozaki K., Yamagami T., Nomura K., Narama I. Prognostic Significance of Surgical Margin, Ki-67 and Cyclin D1 Protein Expression in Grade II Canine Cutaneous Mast Cell Tumor. *J. Vet. Med. Sci.* 2007;69:1117–1121. doi: 10.1292/jvms.69.1117.
102. Pachi C. (2017) Abordaje del paciente oncológico: diagnóstico y estadio clínico. *La merced oncología veterinaria*.
103. Pecceu, E., Serra Varela, J. C., Handel, I., Piccinelli, C., Milne, E., & Lawrence, J. (2020). Ultrasound is a poor predictor of early or overt liver or spleen metastasis in dogs with high-risk mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 18(3), 389-401.
104. Plumb DC (2017). *Manual de farmacología veterinaria*. 8ª edición.. Buenos Aires. Intermédica editorial. pp. 248 y 641.
105. Quintela D., López J., Senra A (2001). La proteína p53 y el cáncer de mama. Revisión crítica. *Senología y patología mamaria*, 14(4), p. 71-74.
106. R.D. Schreiber, L.J. Old, M.J. Smyth (2011). Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 331 pp. 1565-1570. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1586/erm.10.45>

107. Ramírez Giraldo, J. C., Arboleda Clavijo, C., & McCollough, C. H. (2008). Tomografía computarizada por rayos X: fundamentos y actualidad. *Revista Ingeniería Biomédica*, 2(4), 54-66.
108. Rassnick KM, Moore AS, Williams LE, London CA. (2002) Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (Iomustine). *J Vet Intern Med*, 13:601.
- Raza, A., Franklin, M.J., and Dudek, A.Z. (2010). Pericytes and vessel maturation during tumor angiogenesis and metastasis. *Am. J. Hematol.* 85, 593–598
109. Reddell P., De Ridder T.R., Morton J.M., Jones P.D., Campbell J.E., Brown G., Johannes C.M., Schmidt P.F., Gordon V. (2021) Wound formation, wound size, and progression of wound healing after intratumoral treatment of mast cell tumors in dogs with tigilanol tiglate. *J. Vet. Intern. Med.*;35:430–441. doi: 10.1111/jvim.16009.
110. Reguera MJ, Rabanal RM, Puidgemont A, Ferrer L (2000). Canine mast cell tumors express stem cell factor receptor. *American Journal of Dermatopathology*. 22 (1) pp. 49-53. DOI: 10.1097/00000372-200002000-00010
111. Reyes A, (2020) Histopatología. FMVZ UNAM
112. Rios, A. (2008) Mastocitoma canino y felino. *Clínica veterinaria de pequeños animales*, 28(2), pp. 135–142.
113. Romairone D. (2016) Tumores de mama. Metástasis pulmonares. *Diagnóstico veterinario*.
114. Romansik EM, Reilly CM, Kass PH, Moore PF and London CA (2007). Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumours. *Veterinary Pathology*; 44: 335–341
115. Ruiz C., Quijano I., Angel J. (2018) Caracterización de la población canina con mastocitoma cutáneo del hospital veterinario de perros y gatos (HVPE). *Vanguardia veterinaria*.
116. Ruiz C.D. (2022) Abordando el mastocitoma cutaneo canino sin morir en el intento. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=y7dgLKKljSM>
117. SÁ, F.N., (2008). Citología e histopatología: a sua importância no diagnóstico de tumores mamários em canídeos e felídeos. Dissertação-Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, pp 61.

118. Sever R, Brugge JS. Signal transduction in cancer (2015). Cold Spring Harb Perspect Med. Apr(5)
119. Shay, J.W., and Wright, W.E. (2000). Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 1, 72–76.
120. Simpson AM, Ludwing LL, Newman SJ et al (2004). Evaluation of surgical margins required for complete excision of cutaneous mast cell tumors in dogs. *JAVMA*, 224:236-240.
121. Śmiech A, Ślaska B, Łopuszyński W, Jasik A, Bochyńska D, Dąbrowski R. (2018) Epidemiological assessment of the risk of canine mast cell tumours based on the Kiupel two-grade malignancy classification. *Acta Vet Scandin.* 60(1):70.
122. Śmiech, A., Łopuszyński, W., Ślaska, B., Bulak, K., & Jasik, A. (2019). Occurrence and distribution of canine cutaneous mast cell tumour characteristics among predisposed breeds. *Journal of Veterinary Research*, 63(1), 141.
123. Spugnini E.P., Baldi A. Electrochemotherapy in Veterinary Oncology. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pr.* 2019;49:967–979. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.04.006.
124. Srivastava RM, Lee SC, Andrade Filho PA, Lord CA, Jie HB, Davidson HC, et. al. (2013) Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specific T-cell immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res.* Apr 01;19(7):1858-72.
125. Talmadge, J.E., and Fidler, I.J. (2010). AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. *Cancer Res.* 70, 5649–5669.
126. Taylor F., Gear R., Hoather T., Dobson J. Chlorambucil and prednisolone chemotherapy for dogs with inoperable mast cell tumours: 21 cases. *J. Small Anim. Pr.* 2009;50:284–289. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00732.
127. Tellado, M. (2019) Protocolos de quimioterapia oncológica veterinaria. *Vetoncología. Servicio de oncología veterinaria.*
128. Thamm, D.H. Miscellaneous tumors: Hemangiosarcoma. In Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 5th ed.

129. Thompson J.J., Yager J.A., Best S.J., Pearl D.L., Coomber B.L., Torres R.N., Kiupel M., Foster R.A. (2010) Canine Subcutaneous Mast Cell Tumors. *Vet. Pathol.* 2010;48:169–181. doi: 10.1177/0300985810390716.
130. Thompson JJ, Yager JA, Best SJ, et al. Canine subcutaneous mast cell tumors: cellular proliferation and KIT expression as prognostic indices. *Vet Pathol.* 2011;48(1):169–181.
131. Tume-Farfán, L. F. (2014). Las alteraciones epigenéticas en la progresión del cáncer. *www.smeo.org.mx*, 13(4), 236-243.
132. Urb M, Sheppard D (2012) The role of mast cells in the defence against pathogens. *PLoS Pathogens.* 8 (4) pp. 1-3 DOI: 10.1371/journal.ppat.1002619
133. Vail DM (2003). Mast Cell Tumour. En *BSAVA Manual of Small Animal Dermatology*. Gloucester. BSAVA Ed. pp. 220-229
134. Vajdic, C.M., and van Leeuwen, M.T. (2009). Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int. J. Cancer* 125, 1747–1754.
135. Velasques Camilo, Gonzalez Miguel, Berrouet Marie (2015) Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Revista de cardiología*. Volumen 23 Número 2. pp 104-111.
136. Viedma-Rodriguez R, Baiza-Gutman LA, García-Carrancá A, Moreno-Fierros L, Salamanca-Gómez F, Arenas-Aranda D. (2013) Suppression of the death gene BIK is a critical factor for resistance to tamoxifen in MCF-7 breast cancer cells. *International Journal of Oncology*; 43(6): 1777-86. Doi:10.3892/ijo.2013.2127.
137. Wallace B (2012) . Inflammation and Cancer: A Comparative View. *J Vet Intern Med* 2012; 26:18–31 Disponible en: <https://www.histopatovet.com/wp-content/uploads/2010/11/Inflammation-and-Cancer-.pdf>
138. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science.* (1956) Feb 24; 123(3191):309-14
139. 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.

140. Withrow SJ, Vail DM. Why worry about cancer in companion animals? with Withrow and Macewen's (2013) *Small Animal Clinical Oncology* 5^a edition. Missouri. Saunders Elsevier. pp. 13
141. Yamaguchi M, Tate G, Endo Y, Miyaki M. (2003) Immunohistochemistry and c-kit gene analysis in determining malignancy in gastrointestinal stromal tumors. *Hepatogastroenterology*. 50 (53). pp. 1431-35.
142. Zayas E, Jamur M, Oliver C. Mast cell function: A new vision of an old cell. *Journal of histochemistry & cytochemistry*. 62 (10) pp. 698-703. DOI: 10.1369/0022155414545334.
143. Zhou W, Zhang J, Marcus AI. (2014) LKB1 tumor suppressor: Therapeutic opportunities knock when LKB1 is inactivated. *Genes Dis*. Sep 01;1(1):64-74.