

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n1a490.1-7>

## Mastocitoma cutâneo em canino filhote com perfil imunoistoquímico e avaliação de mutação em c-Kit

Felipe Noleto de Paiva<sup>1\*</sup>, Juliana Pereira do Nascimento<sup>1</sup>, Rafaela da Silva Goes<sup>1</sup>,  
Andressa Florentino Bulgaro<sup>1</sup>, Stephanie Cardoso da Silva<sup>2</sup>, Júlio Israel Fernandes<sup>3</sup>

*1 Médico Veterinário Residente do Serviço de Oncologia em Animais de Companhia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ, Brasil.*

*2 Médica Veterinária graduada pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ, Brasil.*

*3 Professor Associado da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Departamento de Clínica Médica de Animais de Companhia – RJ, Brasil.*

\*Autor para correspondência: [n-paiva@hotmail.com](mailto:n-paiva@hotmail.com)

**Resumo.** O mastocitoma está entre os tumores de pele mais comuns nos cães, possuindo grande importância na rotina clínica e cirúrgica, porém sua ocorrência em animais abaixo de um ano de idade é considerada rara, acometendo geralmente animais de meia idade a idosos. Seu diagnóstico é feito através de exames anatomopatológicos, principalmente a histopatologia, que permite a graduação e avaliação prognóstica. O tratamento pode envolver múltiplas abordagens terapêuticas, como a quimioterapia, eletroquimioterapia, inibidores dos receptores tirosinoquinase, radioterapia e criocirurgia, no entanto a modalidade mais indicada é a excisão cirúrgica, que possibilita a maior chance de cura do animal. O prognóstico para o mastocitoma pode variar de acordo com a sua graduação e fatores clínicos, além dos fatores imunoistoquímicos, que possuem grande relevância prognóstica porém ainda não são considerados rotineiros. O presente trabalho relata o caso de um canino com manifestação de um nódulo aos nove meses de idade, sendo realizada a exérese cirúrgica, com envio da amostra para avaliação histopatológica e posteriormente, imunoistoquímica. O tumor foi diagnosticado como mastocitoma e classificado como baixo grau segundo a graduação de Kiupel, e grau II segundo a graduação de Patnaik, além de manifestar um padrão c-Kit II e marcador de proliferação Ki-67 de 4, em exame de imunoistoquímica. Foi realizado protocolo de quimioterapia metronômica com o uso de clorambucil 4mg/m<sup>2</sup> associado à prednisona 1mg/kg, atingindo 60 dias livre de quaisquer sinais da doença, e recebendo a alta oncológica, permanecendo apenas em acompanhamento. A ocorrência de casos de neoplasias malignas em animais de idades precoces é preocupante e requer estudos mais aprofundados.

**Palavras chave:** cão, imunoistoquímica, mastócitos, neoplasia, prognóstico

### *Nine-Month-Old canine cutaneous mastocytoma with immunohistochemical profile and c-Kit mutation evaluation*

**Abstract.** Mastocytoma is among the most common skin tumors in dogs, having great importance in the clinical and surgical routine, but its occurrence in animals under one year of age is considered rare. Its diagnosis is made through anatomopathological exams, especially histopathology, which allows for grading and prognostic evaluation. Treatment may involve multiple therapeutic approaches, such as chemotherapy, electrochemotherapy, tyrosine kinase receptor inhibitors, radiotherapy and cryosurgery, however the most indicated modality is surgical excision, which provides the highest chance of cure of the animal. The prognosis for mastocytoma may vary according to its grading and clinical factors, as well as immunohistochemical factors, which have great prognostic relevance

but are not yet considered routine. This paper reports the case of a canine with a manifestation of a nodule at 9 months of age. Surgical excision was performed, and the sample was sent for histopathological evaluation and later, immunohistochemistry. The tumor was diagnosed as a mast cell tumor and classified as low grade by Kiupel grading, and grade II by Patnaik grading, and manifested a c-Kit II pattern and proliferation marker Ki -67 of 4 on immunohistochemistry examination. A metronomic chemotherapy protocol was performed with the use of chlorambucil 4mg / m<sup>2</sup> associated with prednisone 1mg / kg, reaching 60 days free of any signs of the disease, and being discharged from cancer, remaining only in follow-up. The occurrence of cases of malignant neoplasms in animals of early age is worrying and requires further study.

**Keywords:** dog, immunohistochemistry, mast cells, neoplasia, prognosis

## ***Mastocitoma cutâneo em canino jovem com perfil imunohistoquímico e avaliação de mutação c-Kit***

**Resumen.** El mastocitoma se encuentra entre los tumores de piel más comunes en perros, tiene una gran importancia en la rutina clínica y quirúrgica, sin embargo, su presencia en animales menores de un año se considera poco frecuente ya que generalmente afecta animales de media y avanzada edad. Su diagnóstico se realiza a través de exámenes anatomopatológicos, especialmente histopatológicos, que permiten la evaluación gradual y el pronóstico. El tratamiento puede incluir múltiples enfoques terapéuticos, como quimioterapia, electroquimioterapia, inhibidores del receptor de tirosinaquinasa, radioterapia y criocirugía, sin embargo, la modalidad más indicada es la escisión quirúrgica, que ofrece la mayor posibilidad de curación del animal. El pronóstico para el mastocitoma puede variar de acuerdo con su clasificación y factores clínicos, así como con factores inmunohistoquímicos, que tienen una gran relevancia pronóstica pero aún no se consideran de rutina. Este artículo informa el caso de un canino con una manifestación de un nódulo a los 9 meses de edad. Se realizó una escisión quirúrgica, y la muestra se envió para evaluación histopatológica y más tarde, inmunohistoquímica. El tumor se diagnosticó como un tumor de mastocitos y se clasificó como de bajo grado según la clasificación de Kiupel y grado II según la clasificación de Patnaik, y manifestó un patrón de c-Kit II y un marcador de proliferación Ki -67 de 4 en el examen de inmunohistoquímica. Se realizó un protocolo de quimioterapia metronómica con el uso de clorambucilo 4mg / m<sup>2</sup> asociado con prednisona 1mg / kg, alcanzando 60 días sin signos de la enfermedad, y dado de alta del cáncer, quedando solo en el seguimiento. La aparición de casos de neoplasias malignas en animales de edad temprana es preocupante y requiere más estudio.

**Palabras clave:** perro, inmunohistoquímica, mastocitos, neoplasia, pronóstico

### **Introdução**

Os mastocitomas estão entre os tumores de pele mais comuns nos cães, representando de 20,9% a 22,4% de todos os tumores cutâneos ([Daleck et al., 2016](#); [De Nardi et al., 2018](#); [Withrow et al., 2013](#)), caracterizando o segundo ou terceiro tumor mais frequente, dependendo da região amostrada do Brasil ([Bastos et al., 2017](#); [Fernandes et al., 2015](#)). Marcado pela proliferação anormal de mastócitos neoplásicos ([Braz et al., 2017b](#)), o mastocitoma pode ocorrer na manifestação cutânea e visceral ([Daleck et al., 2016](#)) e é classificada como um tumor de células redondas ([Braz et al., 2017a](#); [Raskin & Meyer, 2011](#)). A etiologia não está completamente elucidada, e sugere-se uma origem multifatorial, associada a inflamações crônicas, carcinógenos tópicos, dermatites e fatores genéticas ([De Nardi et al., 2018](#); [Withrow et al., 2013](#)).

O diagnóstico pode ser obtido pela associação de anamnese, sinais clínicos e exames anatomopatológicos ([Daleck et al., 2016](#)). O exame citopatológico é considerado eficaz no diagnóstico do mastocitoma ([Braz et al., 2017b](#)), permitindo um diagnóstico preciso em aproximadamente 95% dos casos ([Sledge et al., 2016](#)). No entanto, a classificação e graduação devem ser realizadas apenas

mediante exame histopatológico, dada o elevado grau de resultados falsos negativos em amostras consideradas de alto grau pelo exame citopatológico ([Camus et al., 2016](#)).

O tratamento do mastocitoma se baseia preferencialmente na associação de técnicas ([Daleck et al., 2016](#)), incluindo a cirurgia, com maior probabilidade de atingir a cura ([Matz, 2015](#); [Sledge et al., 2016](#)). Modalidades terapêuticas adjuvantes incluem a quimioterapia, eletroquimioterapia, inibidores dos receptores tirosinoquinase, radioterapia e criocirurgia ([Daleck et al., 2016](#); [Withrow et al., 2013](#)), sendo a primeira a mais comumente empregada ([Daleck et al., 2016](#); [De Nardi et al., 2018](#)). A determinação prognóstica é bastante complexa devido à sua variabilidade de comportamento ([Daleck et al., 2016](#)). Dessa forma, faz-se necessária a associação de fatores epidemiológicos, clínicos, histopatológicos e moleculares ([Withrow et al., 2013](#)).

### Relato do caso

Um canino, fêmea, SRD, de um ano e cinco meses de idade, com pelagem preta e caramelo, foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro no setor de pequenos animais pelo serviço de oncologia em março de 2019. A queixa principal do tutor era a presença de um nódulo na pele, com evolução de aproximadamente oito meses.

O nódulo foi primeiramente observado quando o animal possuía nove meses de idade, estando localizado na região torácica esquerda. De acordo com o relato da tutora, foi realizado atendimento veterinário externo que sugeriu o acompanhamento da lesão. Após um período de observação, notou-se que o nódulo apresentava crescimento progressivo, com comportamento de ‘aumentar e diminuir o seu tamanho’.

O animal foi novamente encaminhado ao veterinário em fevereiro de 2019, quando foi realizada a exérese cirúrgica do nódulo, com envio da amostra para avaliação histopatológica, em que o laudo foi conclusivo para mastocitoma. O animal foi então encaminhado ao serviço de oncologia veterinária do hospital veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

No momento da consulta o animal apresentava-se clinicamente bem, sem histórico de vômito e diarreia e, em anamnese, constatou-se normorexia, normoquesia, normodipsia e normoúria, vacinação, vermifugação e prevenção contra ectoparasitas atualizados, e o animal já se encontrava castrado desde filhote. A ferida cirúrgica encontrava-se devidamente cicatrizada, sem aumento de volume na região e ou presença de outros nódulos ao longo do corpo. No exame clínico, todos os parâmetros vitais apresentavam-se dentro dos valores de normalidade.

Em laudo histopatológico foi descrito moderado pleomorfismo nuclear, nucléolos arredondados e citoplasma amplo contendo granulação intracitoplasmática grosseira, com raras figuras de mitose e infiltração até a derme profunda. Foi constatado que as margens se encontravam livres de células neoplásicas, com a neoplasia classificada como grau II segundo a graduação de [Patnaik et al. \(1984\)](#) e baixo grau segundo a graduação de [Kiupel et al. \(2011\)](#).

Foram solicitados exame de imagem, de ultrassonografia abdominal e radiografia torácica nas posições ventro-dorsal, latero-lateral direita e latero-lateral esquerda, não havendo evidência de metástase em órgãos abdominais e torácicos. Foram solicitados hemograma e bioquímica sanguínea para avaliação geral do paciente, sem alterações significativas.

A fim de avaliação prognóstica foram solicitados exames de imunoistoquímica com marcação de c-Kit e marcação de proliferação Ki -67, e PCR para mutação em c-Kit a partir do bloco utilizado para realização da histopatologia. Na imunoistoquímica foi observada a marcação positiva para o padrão c-Kit II ou padrão citoplasmático focal; e na avaliação do marcador de proliferação Ki -67 em campo de 400x foram observadas 4 células no ciclo celular em preparação para divisão, por campo. Em exame de PCR foi observado na região do exon 11 do gene c-Kit um padrão normal, com ausência de mutação.

Avaliando os aspectos prognósticos de modo geral, optou-se por realizar um protocolo de quimioterapia metronômica, empregando um fármaco citostático em baixa dose (clorambucil 4mg/m<sup>2</sup>), administrado por via oral, diariamente, associado ao uso de anti-inflamatório esteroide (prednisona 1mg/kg), administrado por via oral, diariamente, durante duas semanas, seguido de sua utilização na dose de 0,5 mg/kg diariamente por 14 dias, por um período de 60 dias.

Ao término do tratamento foi realizada uma nova avaliação clínica, somada aos exames de imagem, onde o animal permaneceu sem sinais de recidiva ou de metástases. Foi recomendado acompanhamento trimestral no primeiro ano após o tratamento, seguido por acompanhamento semestral nos dois anos seguintes e acompanhamento anual nos dois anos finais, somando cinco anos de acompanhamento.

## Discussão

O paciente descrito no presente relato tratava-se de um animal SRD, fêmea. Em relação ao fator racial, as raças descritas como as de maior acometimento incluem Boxer, Boston Terrier, Bulldog, Labrador Retriever, Golden Retriever, Beagle, Teckel e Sharpei ([Daleck et al., 2016](#)); embora estudos regionais realizados no Brasil tenham encontrado maior prevalência em cães SRD, Boxer, Pitbull, Labrador, Dachshund, Poodle e Schnauzer ([Braz et al., 2017b](#); [Souza et al., 2018](#)). Não há predisposição sexual evidente observada até o momento ([Braz et al., 2017b](#); [De Nardi et al., 2018](#); [Souza et al., 2018](#)). O paciente descrito no presente relato tratava-se de um animal SRD, fêmea, e dessa forma o perfil relacionado à raça e sexo são corroborados pelos dados encontrados na literatura.

Em relação ao fator etário, levando em consideração o histórico do animal, a manifestação inicial do nódulo ocorreu aos nove meses de idade. ([Braz et al., 2017a](#)) descrevem em seu trabalho que não houve acometimento de animais com idade inferior a um ano; e [Fernandes et al. \(2015\)](#) encontraram dois cães com mastocitoma cutâneo com menos de um ano, em um período de 10 anos; enquanto [Bastos et al. \(2017\)](#) reportaram a ocorrência de 22 casos de animais acometidos com menos de um ano de idade ao longo de 7 anos de levantamento de dados, porém levando em consideração as neoplasias cutâneas de modo geral, e não apenas os casos de mastocitoma. A ocorrência dos mastocitomas em animais nessa faixa etária é considerada rara ([Withrow et al., 2013](#)) sendo importante o registro e relato de tais ocorrências.

A apresentação clínica do mastocitoma é extremamente variável, podendo ocorrer em lesões simples ou múltiplas, eritematosos ou não, firmes ou macias, flutuantes ou aderidos, com presença de prurido, ulceração e alopecia ([Bastos et al., 2017](#); [Daleck et al., 2016](#); [De Nardi et al., 2018](#); [Withrow et al., 2013](#)). Geralmente ocorre como nódulo solitário ([De Nardi et al., 2018](#); [Souza et al., 2018](#)), não ulcerados, de consistência firme, menores que três centímetros ([Souza et al., 2018](#); [Withrow et al., 2013](#)). Prurido, eritema e ulceração podem estar associados a piores prognósticos ([Souza et al., 2018](#)). A manifestação observada no caso foi de lesão nodular, seguindo a apresentação clássica da neoplasia. Quanto à localização anatômica ([Souza et al., 2018](#)) descrevem maior acometimento em membros pélvicos e torácicos, seguido por cabeça e pescoço; porém outros estudos descrevem o maior acometimento em tronco ([Braz et al., 2017a](#); [De Nardi et al., 2018](#)). A localização em tronco no presente relato é concordante com tais estudos.

Em relação ao comportamento biológico, em cerca de 50% dos casos vão haver sinais relacionados à degranulação dos mastócitos ([Daleck et al., 2016](#)) e as metástases e recidivas são frequentes em tumores de alto grau ([Poggiani et al., 2012](#)). Fígado, baço, linfonodos e medula óssea são os órgãos de maior envolvimento metastático, com o desenvolvimento pulmonar e renal ocorrendo com menor frequência ([Pizzoni et al., 2018](#)). O tempo de evolução da doença tende a ser curto, menor ou igual a um ano, na maioria dos casos ([Souza et al., 2018](#)). O paciente descrito não apresentou sinais sistêmicos ou metástase relacionada à neoplasia, e teve um tempo de desenvolvimento curto e rápido compatível com a idade do animal.

Para o diagnóstico definitivo é necessária a realização de exames anatomopatológicos ([De Nardi et al., 2018](#)). O exame citopatológico é considerado eficaz no diagnóstico do mastocitoma ([Braz et al., 2017b](#)), permitindo um diagnóstico preciso em aproximadamente 95% dos casos ([Sledge et al., 2016](#)). No entanto, a classificação e graduação devem ser realizadas apenas mediante exame histopatológico, dada o elevado grau de resultados falsos negativos em amostras consideradas de alto grau pelo exame citopatológico ([Camus et al., 2016](#)). Em estudo realizado por [Braz et al. \(2017b\)](#), 26,3% dos critérios de malignidade foram concordantes em exame de citologia e histopatologia e 73,7% dos critérios foram discordantes. No presente relato o diagnóstico foi obtido por exame histopatológico, permitindo a graduação da neoplasia. A graduação histológica mais utilizada é a descrita por [Patnaik et al. \(1984\)](#) os quais classificam os tumores em três graus de diferenciação, sendo o grau I caracterizado como bem diferenciado, grau II de diferenciação intermediária e o grau III pouco diferenciado ou anaplásico. Mais

recentemente, há a classificação proposta por [Kiupel et al. \(2011\)](#) que divide os tumores em dois graus de malignidade: alto e baixo grau. Ambas as referências foram utilizadas para graduar a neoplasia do paciente em questão, que apresentou em seu laudo uma classificação de grau II e baixo grau, de modo que o seu comportamento poderia variar de brando a agressivo.

Para caracterização do comportamento biológico tumoral, além da classificação histopatológica, é possível utilizar marcadores prognósticos que auxiliam no direcionamento do tratamento ([Webster et al., 2007](#)). Os marcadores imunistoquímicos mais utilizados na avaliação prognóstica são o índice de proliferação de ki-67 e os marcadores para receptor de membrana KIT ([De Nardi et al., 2018](#)), que apresentam importante valor prognóstico e na sobrevida dos animais acometidos ([Fonseca-Alves et al., 2015](#); [Kandefer-Gola et al., 2015](#)). O paciente apresentou marcação citoplasmática focal em mastócitos neoplásicos, resultando em um padrão de marcação c-Kit II e índice Ki-67 igual a quatro. Os padrões II e III da proteína KIT são associados com aumento do risco de recidiva tumoral e/ou metástase, assim como o índice de ki-67 acima de 23 estão correlacionados com alto risco de recidiva tumoral e/ou metástases, e um menor tempo de sobrevida ([Sledge et al., 2016](#); [Webster et al., 2007](#)).

A verificação da presença da mutação em c-Kit representa um importante fator prognóstico, pois está relacionada à capacidade proliferativa das células neoplásicas, permitindo a multiplicação acentuada e descontrolada. Sua avaliação pode ser feita por exame de PCR ou citometria de fluxo ([Daleck et al., 2016](#)). O animal não manifestou mutação no gene em avaliação de PCR. A presença da mutação em c-Kit está relacionada aos piores prognósticos ([Sledge et al., 2016](#); [Withrow et al., 2013](#)).

O comportamento biológico dos mastocitomas varia de lesões com baixo potencial metastático, até lesões extremamente agressivas que evoluem para metástase e morte ([De Nardi et al., 2018](#)), estando relacionado a fatores epidemiológicos, clínicos, histopatológicos e moleculares ([Withrow et al., 2013](#)). Como principais fatores epidemiológicos estão relacionados à idade e a predisposição racial; nos fatores clínicos é possível citar o estadiamento, tamanho da lesão, presença de sinais sistêmicos, localização e velocidade de crescimento; como fator histopatológico é considerado a graduação segundo [Patnaik et al. \(1984\)](#) e [Kiupel et al. \(2011\)](#) e como fatores moleculares cita-se os marcadores imunistoquímicos e a presença da mutação em c-Kit ([Daleck et al., 2016](#); [De Nardi et al., 2018](#); [Fonseca-Alves et al., 2015](#); [Jark et al., 2013](#); [Withrow et al., 2013](#)). Em felinos múltiplos parâmetros já foram avaliados na tentativa de determinar a sua relevância prognóstica e foi estabelecido que os principais fatores são: o número de mitoses, tamanho tumoral e características nucleares da célula (formato, presença de nucléolos, formato da cromatina) ([Sabattini & Bettini, 2019](#)).

O tratamento de primeira escolha para o mastocitoma é a cirurgia, podendo ou não estar associada a técnicas adjuvantes ([Daleck et al., 2016](#); [Matz, 2015](#); [Withrow et al., 2013](#)). A decisão pela utilização ou não de terapias sistêmicas deve levar em consideração os fatores individuais do paciente, bem como os fatores prognósticos presentes ([Sledge et al., 2016](#)). O paciente foi avaliado levando em consideração todos os fatores conhecidos. A avaliação histopatológica de [Patnaik et al. \(1984\)](#) em grau II, e a marcação molecular de c-Kit em padrão II, somadas ao fator etário, se tratando de um animal em idade extremamente precoce, auxiliara na opção pela instituição de protocolo metronômico adjuvante à cirurgia.

A quimioterapia metronômica empregada no relato figura entre as possibilidades de terapia adjuvante nos casos de mastocitoma ([De Nardi et al., 2018](#)) e consiste na utilização de fármacos empregados na quimioterapia convencional, administrados por via oral, em baixas doses e intervalos curtos e regulares, tendo como o conceito base a alteração do microambiente tumoral resultando em efeitos antiangiogênicos e imunomoduladores, além do efeito citotóxico direto sobre as células neoplásicas ([Daleck et al., 2016](#); [Rodaski, 2008](#); [Withrow et al., 2013](#)).

O protocolo de escolha consistiu na utilização do clorambucil 4mg/m<sup>2</sup>, administrado por via oral, diariamente, associado à prednisona 1 mg/kg, administrado por via oral, diariamente, em protocolo de desmame, tendo duração total de 60 dias. Protocolo semelhante utilizando a combinação do clorambucil à prednisona foi empregado anteriormente com resultados satisfatórios ([Leach et al., 2012](#); [Taylor et al., 2009](#)). O protocolo foi realizado por 60 dias e suspenso mediante a observação e confirmação de remissão completa da doença, dando seguimento apenas com acompanhamento. Até a data do presente relato o animal se apresentava livre de quaisquer sinais de recidivas.

## Conclusão

A abordagem clínica ao se observar um nódulo cutâneo deve incluir a investigação precoce, pois mesmo animais jovens podem ser acometidos por neoplasias malignas, e o mastocitoma deve figurar na lista dos diagnósticos diferenciais. A abordagem diagnóstica, incluindo exames de histopatologia, imunoistoquímica e PCR para pesquisa da mutação em c-Kit é de grande importância para auxiliar o médico veterinário na melhor abordagem clínica cirúrgica, e na determinação do prognóstico.

## Referências bibliográficas

- Bastos, R. S. C., Farias, K. M., Lopes, C. E. B., Pacheco, A. C. L. & Araújo Viana, D. (2017). Estudo retrospectivo de neoplasias cutâneas em cães da região metropolitana de Fortaleza. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, 11(1):39-53.
- Braz, P. H., Braga, L. L., Marinho, C. P., Alves, R. T. B., Xavier, M. E. B., Aréco, T. R. R. & Bacha, F. B. (2017a). Classificação citológica do grau de malignidade de mastocitomas em cães. *PUBVET*, 11(11):1114-1118.
- Braz, P. H., Haniu, A. E. C. J., de Souza, A. I. & Brum, K. B. (2017b). Epidemiologia do mastocitoma em cães em uma região do Mato Grosso do Sul. *PUBVET*, 11(10):1002-1007.
- Camus, M. S., Priest, H. L., Koehler, J. W., Driskell, E. A., Rakich, P. M., Ilha, M. R. & Krimer, P. M. (2016). Cytologic criteria for mast cell tumor grading in dogs with evaluation of clinical outcome. *Veterinary Pathology*, 53(6):1117-1123.
- Daleck, C. R., Fonseca, C. S. & Canola, J. C. (2016). *Oncologia em cães e gatos*. Rio de Janeiro: Roca.
- De Nardi, A. B., Costa, M. T., Amorim, R. L., Vasconcelos, R. O., Dagli, M. L. Z., Rocha, N. S., . . . Magalhães, G. M. (2018). Brazilian consensus for the diagnosis, treatment and prognosis of cutaneous mast cell tumors in dogs. *Investigação*, 17(1-15).
- Fernandes, C. C., Medeiros, A. A., Magalhães, G. M., Szabó, M. P. J., Queiroz, R. P., Silva, M. V. A. & Soares, N. P. (2015). Frequência de neoplasias cutâneas em cães atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal de Uberlândia durante os anos 2000 a 2010. *Bioscience Journal*, 31(2):541-548.
- Fonseca-Alves, C. E., Bento, D. D., Torres-Neto, R., Werner, J., Kitchell, B. & Laufer-Amorim, R. (2015). Ki67/KIT double immunohistochemical staining in cutaneous mast cell tumors from Boxer dogs. *Research in Veterinary Science*, 102122-126.
- Jark, P. C., Raposo, T. M. M., Alves, C. E. F., Macente, B. I., Gutierrez, R. R., Nardi, A. B., . . . Costa, M. T. (2013). Quimioterapia neoadjuvante com vimblastina e lomustina no tratamento de um caso de mastocitoma cutâneo canino com múltiplos fatores prognósticos negativos e sobrevida superior a dois anos. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 108147-150.
- Kandfer-Gola, M., Madej, J. A., Dzimira, S., Nowak, M., Janus, I. & Ciaputa, R. (2015). Comparative analysis of markers of cell proliferation in canine mast cell tumours according to current classifications. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 18(2):241-247.
- Kiupel, M., Webster, J. D., Bailey, K. L., Best, S., DeLay, J., Detrisac, C. J., . . . Goldschmidt, M. H. (2011). Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Veterinary Pathology*, 48(1):147-155.
- Leach, T. N., Childress, M. O., Greene, S. N., Mohamed, A. S., Moore, G. E., Schrempp, D. R., . . . Knapp, D. W. (2012). Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(2):102-112.
- Matz, B. M. (2015). Current concepts in oncologic surgery in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 45(3):437-449.
- Patnaik, A. K., Ehler, W. J. & MacEwen, E. G. (1984). Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Veterinary Pathology*, 21(5):469-474.
- Pizzoni, S., Sabattini, S., Stefanello, D., Dentini, A., Ferrari, R., Dacasto, M., . . . Tortorella, G. (2018). Features and prognostic impact of distant metastases in 45 dogs with de novo stage IV cutaneous mast cell tumours: A prospective study. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(1):28-36.

- Poggiani, S. S. C., Terra, E. M., Neto, R. T., Costa, M. T. & Amorim, R. L. (2012). Canine cutaneous mast cell tumor: biologic behavior and its correlation with prognostic indicators. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 2255-261.
- Raskin, R. E. & Meyer, D. J. (2011). *Citologia de Cães e Gatos: atlas colorido e guia de interpretação*. Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier Brasil.
- Rodaski, S. (2008). *Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos*. São Paulo: MedVet Livros.
- Sabattini, S. & Bettini, G. (2019). Grading cutaneous mast cell tumors in cats. *Veterinary Pathology*, 56(1):43-49.
- Sledge, D. G., Webster, J. & Kiupel, M. (2016). Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. *The Veterinary Journal*, 21543-54.
- Souza, A. C. F., Pascoli, A. L., Ferreira, M. G. P. A., Reis Filho, N. P., Silva, I. C. R., Santos, R. R., . . . Nardi, A. B. (2018). Mastocitoma cutâneo canino: estudo retrospectivo dos casos atendidos pelo Serviço de Oncologia do Hospital Veterinário da FCAV-Unesp, Campus Jaboticabal, de 2005 a 2015. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38(9):1808-1817.
- Taylor, F., Gear, R., Hoather, T. & Dobson, J. (2009). Chlorambucil and prednisolone chemotherapy for dogs with inoperable mast cell tumours: 21 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 50(6):284-289.
- 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.
- Withrow, S. J., Page, R. & Vail, D. M. (2013). *Small Animal Clinical Oncology-E-Book*. St. Louis Missouri: Elsevier Health Sciences.

**Recebido:** 1 de outubro, 2019.

**Aprovado:** 21 de novembro, 2019.

**Publicado:** 29 de fevereiro, 2020.

**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.