

Universidad Nacional del Nordeste

Facultad de Ciencias Veterinarias

Corrientes – Argentina

PROYECTO FINAL DE GRADUACION

-MODULO DE INTENSIFICACION PRACTICA-

OPCION: Clínica de Pequeños Animales

TEMA: “USO DE INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA EN MASTOCITOMA CUTÁNEO CANINO”

TUTOR EXTERNO: MV. Ferri, Sergio David

TUTOR INTERNO: MV. Cardozo, Roberto Oscar

RESIDENTE: Colque Saavedra, Emiliano

-2020-

Índice

Resumen.....	2
Introducción.....	3
Objetivos.....	6
Materiales y métodos.....	7
Resultados	11
Discusión.....	13
Conclusión.....	16
Bibliografía.....	17

Resumen

El Mastocitoma Cutáneo Canino es una de las neoplasias más frecuentes en piel representando entre un 20% y un 25%. El comportamiento de este tipo de tumor siempre presenta un desafío en la terapéutica. El uso de Inhibidores de Tirocin Quinasa en la actualidad ha ganado terreno en el tratamiento de este tipo de neoplasias. Estos actúan a nivel de los Receptores de Tirocin Quinasa, quienes participan en la diferenciación celular, y al jugar un papel crítico, su desregulación es común en células cancerígenas. Una de las etiologías atribuidas al desarrollo de mastocitomas en caninos esta relacionando a mutaciones en estos receptores. En casos donde el tumor, debido a su posición, no suele permitir una resolución quirúrgica, este es un tratamiento ideal al tener un sitio de acción tan específico. Si bien los fármacos de esta familia aprobados para el uso son Mastinib y Toceranib, el uso de Imatinib, de medicina humana, ha demostrado efectividad. A pesar de su buena respuesta inicial se pueden esperar recaídas. Suele presentar efectos secundarios debido al uso crónico de este fármaco, en estos casos se esperan trastornos gastrointestinales, o hepatotoxicidad, en caso de presentarse es conveniente discontinuar el tratamiento. Si bien el comportamiento de este tumor es impredecible, el diagnóstico citológico es útil para establecer una clasificación y una terapéutica, sin embargo, son necesarios el examen histopatológico y hasta inmunohistoquímico para profundizar en el comportamiento y así elegir el tratamiento adecuado.

Introducción

El cáncer es una de las patologías que más muertes causa en pacientes geriátricos. Su reclasificación como enfermedad crónica, junto con otras como hipertensión, falla renal tienen en común que pueden controlarse sin ser curadas. Oglivie (2008)

Dentro de las neoplasias cutáneas más frecuentes en el perro se encuentra el Mastocitoma, que a su vez es en el gato la segunda en importancia. En lo que respecta a caninos representa entre el 16% y 21% de los tumores cutáneos. A pesar de ser una enfermedad de perros gerontes, se presenta en jóvenes y sin aparente predilección de sexo. La mayoría de los casos se presentan en cruza, sin embargo, muchas razas tienen alto riesgo de padecer esta neoplasia entre ellas descendientes de bulldog (Boxers, Boston Terriers, Bulldog Inglés, Pugs), Labradores y Golden Retrievers, Beagles, Crestado Rodesiano, Weimaraners y Shar peis. Esto sugiere la posibilidad de una causa genética, pero la etiología sigue siendo desconocida, Withrow (2012).

Históricamente fue asociada a inflamaciones crónicas y a la acción de cancerígenos de forma tópica en la piel. Se sugirió también una etiología viral, pero no hay evidencia de transmisión horizontal.

La anormalidad mejor descrita implica a los receptores de la tirosin quinasa. Normalmente estos se encuentran en muchos tipos de células, en conjunto con el factor de células madres (SCF) participan en la generación de promotores intracelulares de proliferación, diferenciación y maduración. La función desregulada de este, asociada a la localización aberrante de los receptores en el citoplasma ha sido demostrada en mastocitomas caninos. Estas mutaciones implican la activación de los receptores independientemente del factor de células madres. Estas están presentes en 20% a 30% de los mastocitomas de intermedio y alto grado, y está asociado a aumentar el riesgo a la recurrencia local, metástasis, y al peor pronóstico.

La mayoría de los mastocitomas caninos (MCT) se presentan en la dermis y tejido subcutáneo, mayormente solitarios, aunque el 11% al 15% son múltiples, un 50% en el tronco, 40% en los miembros y 10% en cabeza y cuello. También fue reportado en otros tejidos como, nasofaringe, laringe, cavidad oral, glándulas salivares y cavidad oral. Una forma diseminada sistémica también ha sido descrita, afectando linfonódulos, bazo, hígado y médula ósea, Withrow (2012).

El MCT puede tener muchas presentaciones clínicas, muchas veces es confundido con otras lesiones no neoplásicas. Estas presentaciones varían de acuerdo a si son únicos o múltiples, su crecimiento, a la presencia o no de ulceraciones. Una forma subcutánea suele tener, a la palpación un aspecto suave y carnoso y confundido con lipoma.

Los signos clínicos pueden tener otros signos asociados a la liberación de histamina y heparina y otras sustancias vasoactivas presentes en los gránulos de mastocitos. Ocasionalmente durante la manipulación del tumor cuando se realiza el examen produce la degranulación y consecuente eritema y formación de ronchas, conocido como Signo de Darier.

Si bien los signos clínicos, su evolución, edad del paciente contribuyen al diagnóstico, este se logra por citología e histopatología. Scarpa (2016) dice: “Punción Aspiración

con Aguja Fina es el método más común en el diagnóstico de mastocitoma en medicina veterinaria. Consecuentemente permite una clasificación citológica confiable para formular un pronóstico y seleccionar el enfoque terapéutico para el diagnóstico, haciéndola un método de gran interés para el clínico”. Sin embargo, su clasificación histológica es la herramienta más poderosa para determinar la actividad proliferativa y márgenes quirúrgicos. Según Ríos (2008): “Los mastocitomas virtualmente nunca invaden la epidermis. Dejan una delgada zona de epidermis no afectada que se denomina la zona de Grenz. No están encapsulados y en general son muy infiltrativos, por lo que la extirpación quirúrgica completa es muy difícil”.

La clasificación histológica de este tipo de tumor fueron varias, pero actualmente se utilizan dos que se complementan en el diagnóstico. Estas dos son Patnaik y Kiupel, Cartagena (2018):

Según Patnaik:

- Grado I: cuando los tumores están compuestos por células cebadas maduras y bien diferenciadas, hecho que se manifiesta por la presencia de gran cantidad de granulaciones intracitoplasmáticas en casi todas las células tumorales.
- Grado II: con células de diferenciación moderada y menor número de mastocitos con granulaciones, y escasas figuras de mitosis.
- Grado III: con células pobremente diferenciadas y pleomórficas y alto índice mitótico, y escasas o a veces ocasionales células que mantienen aún granulaciones citoplasmáticas.

Según Kiupel:

- Alto grado: debe tener al menos 7 mitosis en 10 campos (40x), al menos 3 multinucleadas (3 o más núcleos) en 10 campos (40x), al menos 3 núcleos bizarros (altamente atípicos, segmentados e irregulares) en 10 campos (40x), cariomegalia en al menos el 10% de los mastocitos observados.
- Bajo grado: los tumores que no siguen el criterio anterior.

En cuanto a la terapéutica, el abordaje de estas comprende, dependiendo de sus características, desde la resección quirúrgica completa del tumor, la resección parcial, radioterapia y quimioterapia. Distintas combinaciones se realizan de acuerdo a la presentación clínica.

Dentro de la quimioterapia uno de los fármacos que han ganado lugar en los últimos tiempos son los Inhibidores de Tirocin Quinasa (ITQ). Como se describió anteriormente la mutación de estos receptores causa su activación. Según Plumb (2017): “Estos fármacos se unen competitivamente al sitio de unión de ATP del receptor de dominio intracelular quinasa lo cual inhibe la fosforilación y la activación del receptor”. Casi todas las células tumorales expresan un abanico de diferentes Receptores de Tirocin Quinasa (RTQ), que juegan papeles diferentes e importantes en la patogénesis neoplásica. Los fármacos de esta familia usados en veterinaria son el Toceranib y Mastinib, pero también hay precedente de uso de Imatinib. Whithrow (2012)

En la medicina veterinaria los estudios son pequeños, sin control y de bajo poder estadístico. El uso de esta información hace que el veterinario en la clínica necesite ser

más riguroso en cuanto la evaluación de la misma. Es en este punto donde cobra importancia el concepto de medicina basada en evidencia. Esta se define como la disciplina escrupulosa, explícita y sensata que formaliza el principio ejercido durante muchos años de manejar a los pacientes en base a evidencia científica actual, así como la experiencia personal y de expertos. Esto requiere la integración de la pericia clínica, con la mejor evidencia clínica externa, la información más actualizada al acceso del profesional. En esencia manejar al paciente evoluciona con el tiempo como lo hacen los diagnósticos complementarios, y la terapéutica. Oglivie (2008)

Esto motivó a contribuir desde la experiencia personal, y con la información disponible al tratamiento del MCT con ITQ. El análisis en particular de un caso como este permitió brindarnos información sobre la efectividad del Imatinib, siendo este el fármaco utilizado de esta familia para la realización del estudio.

Objetivos

- Análisis de los métodos complementarios por su valor diagnóstico.
- Análisis y evolución del tratamiento con Imatinib implementado.
- Evaluación de alternativas terapéuticas.

Materiales y métodos

El proyecto se llevó a cabo en el Hospital de Mascotas de la municipalidad de Salta Capital, ubicado en Lavalle 132, provincia de Salta.

Se presentó a la consulta el paciente canino, de nombre Chicho, entero, de raza indefinida y edad de 7 años aproximadamente. Motivaba la consulta del propietario que había notado el crecimiento de una masa en zona lateral de la región del tarso. La consulta se llevó a cabo el 7 de enero del 2020. El paciente había concurrido anteriormente a la consulta de otro médico veterinario a fines de noviembre, pero el propietario había notado el crecimiento de dicha masa en septiembre. Motivó la última consulta al notar nuevas deformaciones en los miembros por detrás a la masa formada en el mismo miembro y a la misma altura en el miembro contralateral.

El paciente se presentó en buen estado, su peso corporal era de 29,5kg, sin otras alteraciones más que la deformación que motivó la consulta. La masa era de consistencia blanda de forma ovoide de 6,6cm en su diámetro mayor, por 5,5cm de ancho y 5,5cm de altura localizada en la zona lateral del tarso derecho. Las nuevas deformaciones citadas por el propietario corresponden al aumento de tamaño los linfonódulos poplíteos, a la palpación estos se encuentran más firmes.



Fig. 1: Medición con calibre del tumor

Se indicó realizar el diagnóstico complementario por medio de la técnica citológica de Punción Aspiración con Aguja Fina, el mismo fue remitido a un laboratorio privado, ya que el hospital carece del mismo. El material aspirado fue extendido sobre portaobjetos de vidrio y teñidos con Giemsa. El criterio para su evaluación fue combinando la clasificación de Patnaik y Kiupel. El informe arrojó los siguientes resultados.

- Citología: Sobre fondo límpido se observa campo cubierto de células redondas de núcleo anisocariótico central o ligeramente excéntrico y citoplasma fuertemente granulado que recuerda a células cebadas. Algunas células muestran binucleación. También se observan abundantes eosinófilos y población fusocelular concomitante.

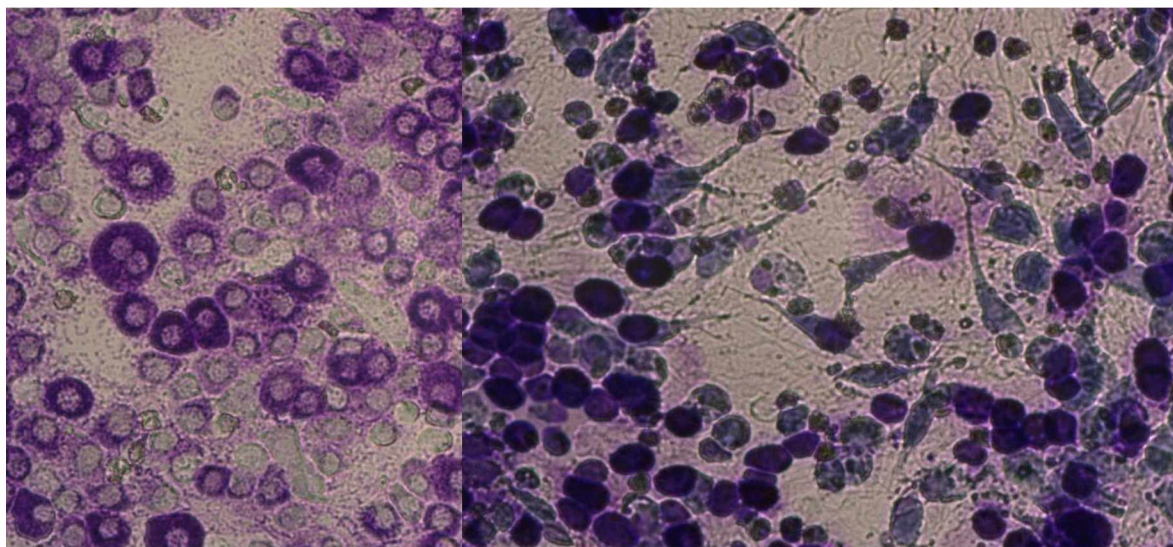


Fig. 2: Izquierda: binucleación (flecha); Derecha: población fusocelular (flechas).

- Diagnóstico: Mastocitoma moderadamente diferenciado.

Con dicho resultado se indica la realización del examen ecográfico en busca de alteraciones de ganglios regionales que indiquen metástasis en linfonódulos regionales. Este examen fue realizado el 11 de enero. Lo detallado en el informe ecográfico fue lo siguiente:

- Linfonódulos ilíacos aumentados de tamaño, redondeados, de bordes definidos, hipoeoicos al tejido circundante. Izquierdo de 1.57 cm de largo x 1.43 cm de ancho, derecho de 2.81 cm de largo x 1.42 cm de ancho. Imagen sugerente de linfonódulo neoplásico.

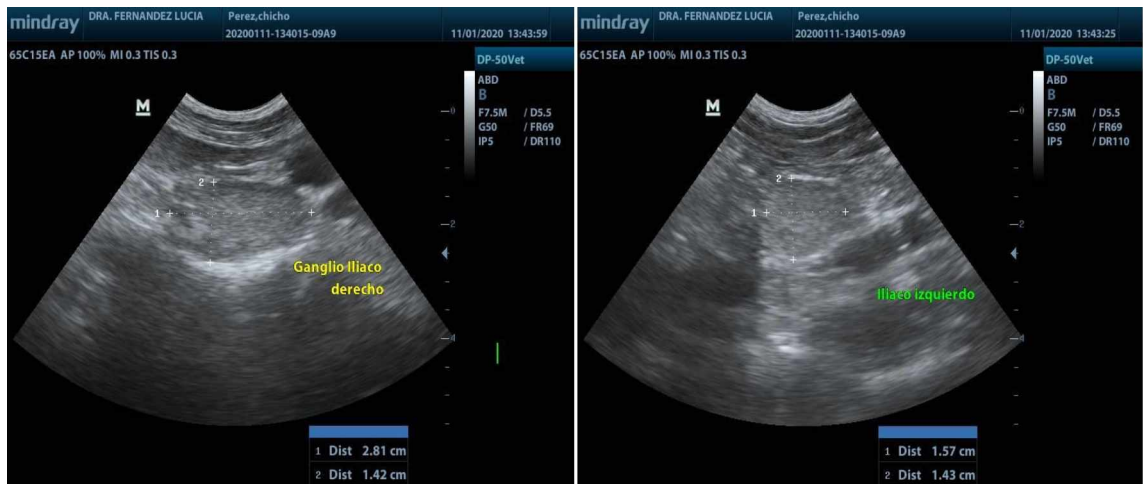


Fig. 3: Imagen ecográfica linfonódulo izquierdo y derecho.

- Linfonódulo inguinal profundo izquierdo aumentado de tamaño y de parénquima heterogéneo. Tamaño: 2.11 cm de largo x 1.18 cm de ancho. Imagen sugerente de linfonódulos neoplásico.



Fig. 4: Imagen ecográfica linfonódulo inguinal profundo izquierdo.

A la par del examen ecográfico se realizó una extracción de sangre y análisis de la misma. El hemograma describe hemoconcentración y eosinofilia.

Con estos resultados se sugiere su estadificación de un mastocitoma cutáneo entre estadio I y II.

Se indicó el tratamiento con ITQ. El fármaco utilizado es Imatinib, y el nombre comercial del mismo es Mesinib® 100mg de laboratorios Varifarma, este es de uso humano, a una dosis de 10mg por kilogramo. Este se administró en conjunto con prednisolona a 1mg por kilogramo. El tratamiento se indicó por 20 días de la siguiente manera:

- Imatinib 10mg/kg cada 48hs vía oral.
- Prednisolona 1mg/kg cada 48hs vía oral.



Fig. 5: Presentación del Imatinib.

Resultados

Se indicó un control a los 20 días. Al examen clínico se presenta en buen estado, una leve disminución de peso y el resto de los parámetros normales. El tumor a la inspección se encuentra disminuido de tamaño y firmeza, a la palpación es blando y fluctuante. Realizando el dimensionamiento sus medidas son 4cm en su diámetro mayor, 4cm en su diámetro menor y 3cm en su espesor.



Fig. 6: Dimensionamiento en el control.

También se realizó el examen ecográfico, encontrándose los linfonódulos afectados con su proyección conservada. Además, se hizo un examen de sangre que se mostró sin particularidades en los mismos valores del análisis anterior.

Para evaluar la efectividad del tratamiento se puede implementar los conceptos de remisión completa y remisión parcial según Oglivie (2008): “La remisión completa existe cuando desaparece toda evidencia clínica del tumor. En contraste, remisión parcial se aplica cuando la suma de los productos de los diámetros más largos disminuye al menos un 50% y no hay evidencia de nuevos tumores. La enfermedad progresiva se produce cuando el tumor aumenta el tamaño al menos un 50% del

producto de sus diámetros más grandes”. Estos aplican a los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos, también conocido como RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

Valiéndonos de estos conceptos podemos decir que:

- Producto de diámetros mayores en la consulta: $6,6\text{cm} \times 5,5\text{cm} = 36.3$
- Producto de los diámetros mayores en el control: $4\text{cm} \times 4\text{cm} = 16$
- El 50% del primer producto es 18.15, por ende, el segundo producto es menor.

Se observó que los linfonódulos afectados se encontraban con sus estructuras conservadas, y además no se presentó a la inspección nuevos tumores.

Discusión

La capacidad de metastatizar del MCT hace que todos los pacientes tengan que ser clasificados en estadios, según Ríos (2008). Las pruebas diagnósticas para llevarlo a cabo son: analítica sanguínea, aspiración de linfonódulos, y evaluación de la cavidad abdominal y torácica.

En la analítica sanguínea se espera tener eosinofilia, la cual el paciente manifestó en su primer análisis, también se puede esperar anemia por hemorragias intestinales.

En el análisis de la cavidad abdominal y torácica, la ecografía está indicada para buscar anormalidades en hígado y bazo, ya que suelen ser los lugares de metástasis, también se debe evaluar los linfonódulos afectados, como en este caso. Se puede realizar radiografías, pero no suelen hacer metástasis en pulmones.

En cuanto a la aspiración de linfonódulos, los regionales suelen ser el sitio primario de metástasis. El examen citológico del linfonódulo puede ser complicado, porque puede haber mastocitos en linfonódulos normales. En general, en los procesos metastáticos, los mastocitos tienden a estar agrupados y suelen estar menos diferenciados que los mastocitos debidos un proceso inflamatorio. Debido a que el linfonódulo es el primer lugar de metástasis, la comprobación del linfonódulo es el procedimiento más importante para ver el estadio clínico. Si no hay afección linfonodular es muy poco probable que bazo, hígado y medula ósea estén afectados. Desafortunadamente, varias zonas del cuerpo (particularmente del tronco) no drenan a un linfonódulo único accesible y periférico. En ese caso el linfonódulo regional puede estar en la cavidad torácica o abdominal y el acceso para citología es muy complicado, Ríos (2008).

Vale la aclaración de que el examen citológico del linfonódulo debe realizarse previo al acto quirúrgico, puesto que en este se puede producir la migración de mastocitos y dificultará la interpretación.

También se cita la aspiración de médula ósea, porque un aumento de 10 mastocitos por cada 1000 células redondas puede indicar una extensión del mastocitoma. Pero una inflamación puede producir la migración de estos, por lo cual no se recomienda este examen.

Junto con la información clínica se puede perfilar los distintos estadios:

- Estadio I: Tumor único limitado a la dermis sin afección ganglionar regional.
- Estadio II: Tumor limitado a la dermis con afección ganglionar regional.
- Estadio III: Tumores múltiples o un tumor grande e infiltrativo con o sin afección ganglionar.
- Estadio IV: Cualquier tumor con metástasis distantes.

Además, se tiene en cuenta otros factores para elevar un pronóstico y su tratamiento. Los factores de pronóstico en el mastocitoma incluyen: el grado histológico, el estadio clínico, la evolución del crecimiento, la raza del animal, y el índice mitótico. Estudios recientes demuestran que los mastocitomas localizados en la zona inguinal, prepucial y perineal, no tienen peor pronóstico que los localizados en otras zonas del cuerpo; sin embargo, los mastocitomas que se originan en las vísceras (bazo, hígado), medula ósea o sangre periférica conllevan un mal pronóstico, Ríos (2008).

Estadio	Grado	Tratamiento recomendado	Seguimiento
I	1, 2	Extirpación quirúrgica	Completa: Observación Incompleta: segunda cirugía o radioterapia
I	1	Extirpación quirúrgica y Quimioterapia	Continuar quimioterapia
II	1, 2, 3	Extirpación quirúrgica o Radioterapia	Quimioterapia
III, IV	1, 2, 3	Quimioterapia	Continuar quimioterapia

El tratamiento indicado en estos casos es de cirugía (escisión del tumor), radioterapia y quimioterapia de seguimiento. Según Mucha (2004): “Es necesario eliminar el tumor con un margen de 3cm de tejido sano para evitar recidivas”. Teniendo en cuenta esto podemos agregar a la descripción del tumor de no reseccionable dada la ubicación sin planos musculares profundos que lo permitan. También se considera la amputación del miembro. La radioterapia no puede ser realizada por falta de disponibilidad de la misma, por eso se decidió realizar un tratamiento solo con quimioterapia.

El comportamiento del MCT, en su carácter impredecible, hace necesario la implementación de un diagnóstico histopatológico, para Ríos (2008): “La gradación citológica no siempre coincide con la histológica, puesto que esta última no sólo considera la morfología celular, sino el grado de infiltración del tumor. Un tumor Grado I citológicamente puede convertirse en uno Grado II después de la valoración histopatológica, con las consiguientes consecuencias terapéuticas y de pronóstico”

Además del diagnóstico histopatológico, se podría implementar el diagnóstico mediante técnicas inmunohistoquímicas para la detección de la mutación en el *c kit*, es decir el RTQ. Si bien, la detección de la mutación para tratamientos con toceranib no es predictiva para la respuesta del MCT, Borrego (2017), en lo que respecta al imatinib se ha descrito la efectividad de este para ciertas mutaciones. Nakano *et al.* (2013)

El uso de imatinib dio buenos resultados en este corto período de tratamiento, Nakano *et al.* (2013), en su estudio con las mismas drogas, y con la misma dosis obtuvo una remisión parcial a los 14 días y una completa a los 33 días, teniendo una recaída a los 74 días. La dosis fue aumentada, teniendo efecto a los 22 días, donde se tornó ineficaz. Luego se cambió a mastinib sin obtener resultados. Esto llevó a tratamientos con otros quimioterápicos, también sin resultados, para terminar con el deceso del paciente a los 233 días.

Si bien el estudio de Nakano *et al.* (2013) cuenta con la identificación de mutaciones en los casos analizados, estos son nuevas mutaciones, pero los datos aportados del tratamiento nos permiten formular un pronóstico para con el implementado en este estudio.

Teniendo en cuenta esto, se puede esperar una remisión completa, como así también una recaída. No presentó efectos secundarios, pero pueden esperarse con el tiempo, como así también la resistencia al tratamiento. Los efectos secundarios que se esperan para el imatinib son trastornos gastrointestinales, y hepatotoxicidad, que resulta en un aumento de ALT y ALP, la presencia de esta lleva a discontinuar el tratamiento. La toxicidad

que presenta estos fármacos está relacionada al efecto crónico sobre tejidos sanos que expresan sus funciones normales a través de estos receptores. Pueden ir desde anorexia, vómito, diarrea, sangrado intestinal, hasta neutropenia (más observados en Mastinib y Toceranib) pero los estudios sobre esto son pocos, London (2009).

Esto nos lleva a evaluar a futuro el tratamiento ya sea al reperfilamiento del mismo o al cambio, ya sea quimioterápico y quirúrgico. Estos cambios en los fármacos pueden ir desde otros ITQ como toceranib o mastinb, dependiendo de la respuesta. En cuanto a la parte quirúrgica se puede ir desde una resección parcial del tumor primario, la exéresis del linfonódulo afectado, en caso de que haya una recaída, pero continuando con la quimioterapia, e incluso la amputación del miembro afectado por el tumor primario.

La evaluación de estos resultados fue realizada por los criterios RECIST, donde solo evaluamos el éxito de la terapéutica mediante el dimensionamiento del tumor, según Borrego y (2017), en estudios avanzados de imágenes se evalúa la respuesta en cuanto a la actividad metabólica del tumor. Algunos tumores que no mostraron reducción, o hasta aumento de tamaño, se observó una disminución de la actividad metabólica. Esto indica que la reducción anatómica tarda más que la respuesta metabólica y muerte celular.

Conclusión

El MCT es una de las neoplasias en piel más comunes en la clínica, aun con su etiología no del todo dilucidada, es tratable. Aunque para el propietario confrontarse con la palabra “cáncer” suele ser devastador, ser claros con el pronóstico y tratamiento del paciente es esencial.

La implementación de técnicas menos invasivas suele ser de mejor aceptación para los propietarios, pero requieren ser más rigurosas en su evaluación para entender el comportamiento del MCT y la implementación de una terapéutica adecuada. El comportamiento impredecible del MCT hace que cada caso sea particular.

La técnica de PAAF para el diagnóstico citológico es de gran utilidad, pero es una herramienta limitada en estos casos.

La terapéutica de ITQ, en este caso, no ha demostrado tener efectos secundarios, pero están documentados. Así también se ha registrado la resistencia a la droga con su consecuente recaída en los signos clínicos. Aun con esto ha demostrado ser eficaz en el control de esta neoplasia.

Si bien los ITQ están en una etapa temprana, son necesarios a futuro más estudios que profundicen en las distintas mutaciones que pueden aparecer, y así realizar un tratamiento más personalizado para los distintos fármacos de este grupo. Así disminuir los efectos secundarios, como generar nuevos tratamientos que puedan combinarse con terapéuticas más tradicionales como quimioterapia y radioterapia.

La oncología ha avanzado en la veterinaria permitiendo avances, que antes eran disponibles en centros avanzados, en el ámbito privado. Su importancia en el consultorio radica en que es la preocupación número uno para los propietarios de las mascotas. Esto motiva seriamente a la búsqueda de desarrollo de programas de salud y bienestar que identifiquen razas y líneas con menor riesgo de cáncer, programas de prevención, detección y diagnóstico temprano. Oglivie (2008)

Bibliografía

- BORREGO, J. F., PORTILLO, I. 2017. Actualización del uso de Inhibidores Tirosín Quinasa en oncología veterinaria. *Revista Científica Española de Medicina Interna en Pequeños Animales*. 1 (5), 6-16.
- CARTAGENA ALBERTUS, J. C., MOYA, S. 2018. Mastocitoma canino. *ARGOS PV*, 35, 1-6.
- LONDON, C. A. 2009. Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. *Topics in Companion Animal Medicine*. 24(3), 106-12.
- MUCHA, C. J. *Consulta rápida en la clínica diaria*. 1ª ed. Buenos Aires: Inter-Medica, 2004.
- NAKANO Y., KOBAYASHI, T., OSHIMA, F., FUKAZAWA, E., YAMAGAMI, T., SHIRAISHI, Y., TAKANOSU, M. 2014. Imatinib Responsiveness in Canine Mast Cell Tumors Carrying Novel Mutations of c-KIT Exon 11. *J. Veterinary Medicine Science*. 76(4), 545–548.
- OGLIVIE, G. K. *Manejo del Paciente Canino Oncológico. Guía práctica para una atención pasiva*. 1ra. Ed. Buenos Aires: Inter-Medica, 2008.
- PLUMB, D. C. *Manual de farmacología veterinaria*. 8va ed. Buenos Aires: Inter-Medica, 2017.
- RIOS, A. 2008. Mastocitoma canino y felino. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*. 28 (2), 135-142.
- SCARPA, F., SABATTINI, S., BETTINI G. 2016. Cytological grading of canine cutaneous mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*. 14(3), 245-51.
- WITHROW, S. J. *Small Animal Clinical Oncology*. 5ta.ed. St. Louis.: Saunders, 2012.