

REPORTE DE CASO

Mastocitoma canino

Canine Mastocitoma

TORRES VIDALES, G.¹; ESLAVA MOCHA, P.R.²

¹MVZ, Especialista en Anatomopatología Profesor, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Escuela de MVZ, Tunja, Boyacá. E-mail: gitovi34@hotmail.com

² MV; M.Sc, Profesor Asociado, Universidad de los Llanos, IALL, Villavicencio, Meta. E-mail: gavilnprimito@yahoo.com

Recibido Agosto 3 de 2006. Aceptado Noviembre 12 de 2006

RESUMEN

Con el propósito de actualizar y orientar a clínicos de pequeños animales así como profesionales interesados en estas áreas de diagnóstico, se describe un caso de un tumor de células mast en un canino adulto de raza bóxer. La neoplasia estaba localizada en la piel a nivel del tórax y tenía apariencia nodular, se clasificó clínicamente como de estado dos (2) e histopatológicamente como grado (III). Además es de interés documentar aspectos relacionados con la etiología, dinámica funcional y de transformación tumoral de las células mast en la especie canina

El mastocitoma es un tumor primario de la piel, localizado especialmente en la cara, cuello, tórax, y me-

nos común en la cavidad oral, en los espacios interdigitales y en la región perineal. Basado en el comportamiento clínico se describen cinco estados (0-IV) en donde el estado IV es el de peor pronóstico. Mediante evaluación histopatológica se han identificado tres grados (I-III) en el cual el grado III presenta mayor malignidad. Las células mast cumplen funciones biológicas muy importantes en fenómenos de hipersensibilidad tipo I y son capaces de mediar algunas reacciones inmunes así mediar reacciones vasculares. Los mastocitomas se presentan con mayor frecuencia en la especie canina y dentro de ella, la raza Bóxer es la más predisuesta.

Palabras claves: Célula mast, mastocitoma.

ABSTRACT

With the aim to update and to give some guidance to small animal professional clinics as well as interested professionals in these diagnosis areas, it describes a case of a mast cell tumor in an adult canine, breed boxer. Neoplasia was localized in the thorax skin and has a nodular appearance. It was clinically classified into stage two (2) and histologically as degree III. Furthermore, it's of interest review the etiology, functional and tumoral transforming dynamics of the mast cells in canine species.

Mastocytoma is a primary tumor of the skin, mainly in face areas, neck, thorax, and less common in oral cavity, interdigital spaces and perineal regions. Based on this

clinical behavior have been described five stages (0-IV) where stage IV is the poor prognostic. Through histopathological evaluation have been identified three degrees (I-III) in which, degree III shows high malignancy. The mast cells have very important biological functions in type I -hypersensibility phenomenon and they are able to mediate some immune reactions as well as to mediate vascular reactions. The mastocytoma presents often in the canine species, especially in boxer breed, which is more predisposed.

Keyword: Mast cell, mastocytoma.

HISTORIA CLÍNICA

Un canino, macho, de raza bóxer entre 5 y 6 años de edad, fue remitido a la clínica veterinaria de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC) en la ciudad de Tunja, Boyacá, se consultó por la presentación de un engrosamiento de la piel localizado en el región torácica anterior izquierda a la altura del codillo, la masa en forma de placa alargada, había tenido un curso aproximado de 8-

10 semanas según el propietario. Al examen clínico se encontró: signos de prurito y enrojecimiento en el área con presencia de dos nódulos de consistencia semi-blanda de aproximadamente 5 x 2 cm acompañados de edema y engrosamiento dérmico. Se observó además; pelaje erizado, inapetencia y leve pérdida de condición corporal.

Se tomaron muestras de sangre y materia fecal las cuales dieron como resultado los siguientes parámetros sanguíneos: Hto.39 Hb14.2 g/dl: Rto-

total de GR: 6.3 millones x μ l; Neutrófilos: 52%; Eosinófilos 7%.; Monocitos: 3%: Linfocitos: 38% y ausencia de huevos de parásitos en las heces.

DIAGNÓSTICO

Al examen clínico se determinó su evolución como de: Estado II (tumores dérmicos, circunscritos con activación de ganglios regionales).

Después del examen clínico completo, se realizó una biopsia de la zona afectada por la formación tumoral, la cual se fijó en formalina buferada al 10%, y procesó para histopatología convencional inclusión en parafina y teñido con hematóxilina-eosina (H-E), posteriormente, del mismo bloque se realizaron cortes para coloración diferencial con Giemsa y otoluidina.

Por evaluación microscópica se determinó una neoplasia conformada por células mast (Figs.1,2) levemente encapsulada por tejido conjuntivo, con presencia de colagenólisis, con presencia de algunos eosinófilos y mostrando figuras mitóticas y anaplasia moderada, cuyas características permiten clasificarlo histológicamente como de categoría III, lo cual se corroboró con la metacromasia de los gránulos celulares coloreados con Giemsa. Se recomendó extirpación quirúrgica radical de las formaciones neoplásicas, lo cual fue realizado, sin que se presentaran recidivas en el paciente llevado al control a los dos y seis meses post intervención.

ANÁLISIS Y REVISIÓN

Los tumores de células de mast se presentan con relativa frecuencia en la población canina, representan entre el 15 al 20% de todos los tumores cutáneos en esta especie (Cohen *et al.*, 1974; Ferreira de la Cuesta & Pedraza, 2003). Por el contrario en las otras especies la ocurrencia es poco común y la especie felina es la segunda en frecuencia de presentación. En nuestro país el tumor de piel más frecuentemente reportado según un estudio de la UDEA (Ferreira de la Cuesta & Pedraza, 2003) fue el mastocitoma con el 14% de los casos, con la mayor casuística entre todas las especies observadas.

Características de las células mast

Las células mast son por lo general de forma redondeada y su tamaño puede alcanzar tres veces el de un polimorfonuclear neutrófilo. Poseen un núcleo oval o redondo basofílico y de posición central o paracentral, el citoplasma cuenta con numerosos gránulos que almacenan sustancias que caracterizan la función de estas células. Con H-E los gránulos no se observan fácilmente, por lo tanto, es necesario utilizar coloraciones como Giemsa, Azul de Metileno y Azul de Toluidina que tienen afinidad por los proteoglicanos ácidos almacenados en los gránulos haciéndolos visibles (Landon & Seguin, 2003). Estas células, tienen origen en precursores de la médula ósea, abandonan la misma sin haber completado su madurez y se dirigen por vía sanguínea a numerosos tejidos, especialmente aquellos que tienen contacto primario con antígenos, particularmente piel, tracto gastrointestinal y tracto respiratorio en donde alcanzan su madurez (Austen & Boyce, 2001).

En el proceso de maduración de estas células cumplen función importante las interleukinas (IL-3, 4 y 6 así como el factor de células progenitoras (FCEP) (Austen & Boyce, 2001). Las características secretoras de las células mast varían de acuerdo a su localización, por ejemplo, las que se localizan en el tracto gastrointestinal secretan principalmente condroitin-sulfato por el contrario, las que se localizan en el pulmón secretan heparina predominantemente y las que se localizan en la piel histamina.

Las células mast juegan un papel importante en las reacciones de hipersensibilidad tipo I (alergias si son locales y anafilaxia si el evento es sistémico). Actividades que son mediadas por inmunoglobulina E (IgE). Se degranulan liberando el contenido de los gránulos que incluye histamina, heparina, condroitin-sulfato, prostaglandina, leucotrienos, factor activador plaquetario y citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), IL-3, IL-4 y IL-6 entre otros.

Crecimiento tumoral de las células mast

El mastocitoma es uno de los tumores más comunes de la piel en caninos, las razas más afectadas son Bóxer, Bulldog, Boston Terrier, Labrador, Cocker Spaniels, Sharpei, Golden Retriever y Schnauzer (Patnaik *et al.*, 1984; Ferreira de La Cuesta & Pedraza, 2003). En cuanto a la edad de presentación, se ha reportado con mayor frecuencia en animales adultos de 8-9 años, aunque ocasionalmente, los animales jóvenes lo desarrollan. Hasta el momento no se ha reportado predisposición por el género (Rotwell *et al.*, 1987).

Aun cuando la etiología es confusa, algunos estudios proponen la posibilidad de un agente viral sin embargo no se ha comprobado la transmisión de un individuo a otro. La mayor incidencia en algunas razas sugiere una causa relacionada con una alteración genética y más específicamente se ha postulado la mutación de un proto oncogén denominado *C-kit*, el cual promueve la expresión de una proteína Kit que sirve de receptor para el factor FECF, que promueve la diferenciación, sobrevivencia y función de las células mast (Ashman, 1999; Lux *et al.*, 2000). Debido a que esta neoplasia se presenta con mayor frecuencia en la piel se ha postulado el contacto con algún tipo de carcinógeno tóxico pero esto no se ha podido comprobar.

Cuadros clínicos

Aunque el mayor número de células de mast se localizan en el pulmón y tracto gastrointestinal, el crecimiento tumoral de este tipo es con frecuencia en dermis y tejido subcutáneo. Es infrecuente la presentación en otros sitios como crecimiento primario, pero se ha reportado en cavidad oral, nasofaringe y laringe (Patnaik *et al.*, 1982; Pollack *et al.*, 1991). La diseminación visceral que involucra hígado y bazo es considerado por lo general un evento metastásico de tumores agresivos de ubicación dérmica o subcutánea (O'Keefe *et al.*, 1987).

Los tumores que se localizan en la dermis por lo general son bien delimitados, ligeramente elevados, firmes y la superficie puede ser eritematosa y ulcerada en tumores grades. Los que se originan en el tejido subcutáneo son blandos, semejando lipomas. En cuanto a la evolución es variada, pero por lo general las de características benignas presentan un crecimiento lento que puede durar 6 meses o más, por el contrario los de características malignas crecen rápidamente.

Los síntomas clínicos que se describen en este tipo de neoplasias se relacionan con la liberación de histamina, heparina y otras aminas vasoactivas a partir de la degranulación de las células mast, posterior a la manipulación o fricción accidental de las masas tumorales, desencadenando eritema y edema local. Algunos animales pueden presentar sintomatología digestiva que incluye vómito, anorexia, melena y dolor abdominal que son desencadenados por los altos niveles circulantes de histamina liberadas que estimulan los receptores H₁ en las células parietales gástricas provocando el incremento en la liberación de ácido clorhídrico y a su vez, úlcera gástrica (Fox *et al.*, 1990).

Criterios clínicos para la clasificación de los tumores de células mast.

En la práctica clínica de pequeños animales se ha utilizado el siguiente sistema de clasificación para los mastocitomas (London & Seguin, 2003).

Estado 0: Tumor único de ubicación dermal, bien circunscrita.

Estado 1: Tumor singular confinado a la dermis sin involucramiento de ganglio linfático regional

Estado 2: Tumor singular ubicado en la dermis involucrando ganglios linfáticos regionales.

Estado 3: Tumores dérmicos múltiples con o sin involucrar ganglios linfáticos regionales.

Estado 4: tumor con metástasis o recurrencia con metástasis que puede involucrar ganglios.

Metodologías de Diagnóstico

Para el diagnóstico de los tumores de las células mast existen varias metodologías las cuales se describen.

Aspirado con aguja fina: es una técnica rápida y sencilla, que permite dar un diagnóstico apropiado sobre todo cuando las muestras se colorean con Giemsa, y Azul de Toluidina que dejan al descubierto los gránulos citoplasmáticos, tiene el inconveniente que no permite realizar una gradación de las células mast dificultando la emisión de un pronóstico

Histopatología: para ello se requiere una biopsia incisional o excisional y fijar la muestra en formalina buferada del 10% posteriormente examen histopatológico se diagnostica y evalúa el grado de benignidad o malignidad del caso, es la técnica recomendada ya que permite conocer la morfología exacta del tumor. A partir de la evaluación histológica se han descrito 3 grados:

Grado I: tumores bien diferenciados, se consideran benignos compuestos por células mast típicas y con mitosis ausentes (fig.3), representan el 30% a 50% de los mastocitomas reportados, presentan una tasa de sobrevivencia entre el 75% al 90% después de la extracción quirúrgica y quimioterapia (Turrel *et al.*, 1988 Hendrick *et al.*, 1998)

Grado II. Tumores de diferenciación intermedia. Las células que lo componen presentan leve pleomorfismo nuclear y el índice mitótico no es mayor de 2 mitosis por campo de 400X (fig.4). Representan entre el 25 al 45% de todos los mastocitomas, la tasa de sobrevivencia es de aproximadamente 28 semanas, pero la radioterapia puede incrementarla, para el diagnóstico histopatológico se recomienda la utilización de coloraciones especiales como Giemsa y Azul de Toluidina (Kravis *et al.*, 1996; Leibman *et al.*, 2000).

Grado III. Tumores mal diferenciados o indiferenciados que se extienden al subcutis, compuesto por células anaplásicas de tamaño variable, núcleo y nucleolo muy prominente, figuras mitóticas frecuentes y aberrantes (Fig. 3) Es habitual la presencia de eosinófilos. Para un diagnóstico preciso es indispensable la utilización

de coloraciones especiales dentro de las que se encuentran Giemsa y azul de toluidina (Fig. 5), representan del 20% al 40% de todos los mastocitomas. Generalmente se acompañan de metástasis, el periodo de supervivencia con tratamiento quirúrgico es de 18 semanas aproximadamente.

Otras posibilidades de apoyo diagnóstico:

Aspirado de médula ósea: En caninos normales la identificación de células mast es poco frecuente, es así que al identificar con continuidad y en alto número estas células en la médula ósea puede ser indicativo de involucramiento sistémico (Mcmanus, 1999)

Evaluación de sangre completa: en la evaluación de caninos con mastocitoma se ha encontrado eosinofilia que se explica por la IL-5 liberada a partir de las células mast, la anemia que se presenta en algunos casos es consecuencia de alteraciones gastrointestinales y esplenomegalia (Cayate *et al.*, 1995)

Pronóstico de los tumores de células mast

Los mastocitomas caninos tienen un amplio rango de comportamiento desde benignos a extremadamente malignos con metástasis, para emitir un pronóstico es necesario tener en cuenta el grado histológico, la clasificación clínica y la localización anatómica. Los ubicados en cavidad oral, espacio interdigital, prepucio y área perianal tienen mal pronóstico. Otros factores a evaluar son: velocidad de crecimiento, raza en la que se presenta, expresión de antígenos para proliferación nuclear y niveles de Ki-67 entre otros (Simoes *et al.* 1994; Abadie *et al.*, 1999)

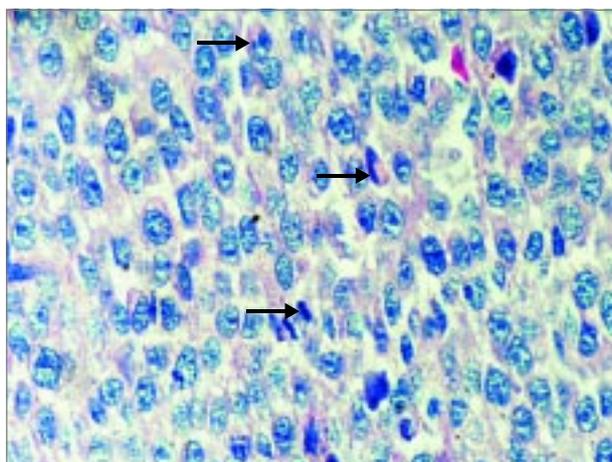


Fig. 1. (caso en cuestión) Mastocitoma grado III, en donde se observa elevada población celular, moderada anaplasia y variada morfología y tamaño nuclear, mitosis (→) 40x) H-E.

Alternativas de tratamiento

La literatura reporta una amplia gama de probabilidades de tratamiento entre las que se encuentran:

Cirugía

Se utiliza para los diferentes tipos de tumores de células mast, sin embargo deben haber amplios márgenes de escisión para evitar la recurrencia. Algunos mastocitomas requieren ayuda de quimioterapia o radioterapia para evitar la recurrencia especialmente aquellos clasificados como grado II o III (Grier *et al.*, 1990; Jaffe *et al.*, 2001)

Radioterapia

Por lo general se ha utilizado para eliminar remanentes de células tumorales que han quedado post intervenciones quirúrgicas, pero ha mostrado escasa efectividad para los tumores grado III. Es recomendable utilizar protocolos de cortos periodos de exposición por varias semanas, (Frimberger *et al.*, 1997)

Quimioterapia

Se considera que la quimioterapia es un coadyuvante después de la extracción quirúrgica de los tumores grado II y III su efectividad como único tratamiento no ha demostrado ser muy importante, entre los fármacos más utilizados están:

Corticoides: Se han descrito variados tratamientos usando corticoides solos o al tiempo con fármacos como la vinblastina, combinados con abordajes quirúrgicos o irradiaciones de ganglios regionales en tumores grado III, en general; con resultados alentadores para el caso de tumores cutáneos y nada promisorios para tumores

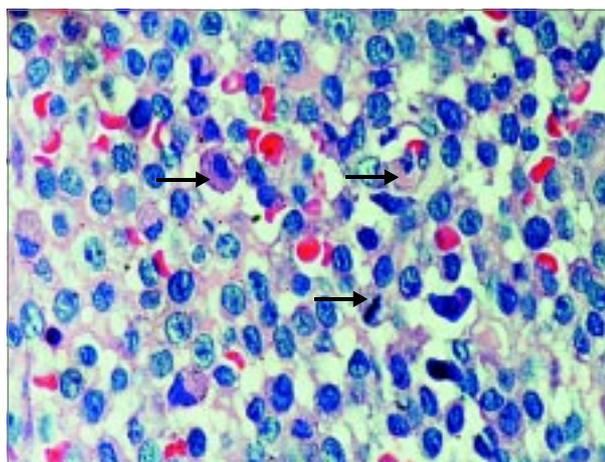


Fig. 2. (caso en cuestión) Mastocitoma grado III, se observan núcleos ovalados y ligeramente alargados de diferente tamaño, con frecuentes figuras mitóticas (Flecha). 40X HE.

asociados a mucosas. Los tumores de la piel respondieron mejor que los del tracto digestivo (Takashashi *et al.*, 1997; Thamm *et al.*, 2006) Se discute sobre el mecanismo exacto de acción para el control del mastocitoma por corticoides, al parecer los receptores de superficie de las células mast varían con el tipo de tumor, siendo diferentes entre tumores dérmicos a los asociados a mucosas, el corticoide mas utilizado es prednisolona que reporta una tasas de respuesta del 20% (McCaw *et al.*, 1994) un estudio más reciente mostró que luego del abordaje quirúrgico y el tratamiento con prednisolona (Grado II) se logró un 100% de remisión a los 3 años y un 65% para el grado III, a los tres años sugiriendo la necesidad de irradiar los ganglios regionales en este grupo (Thamm, 2006).

Lomustine: es una nitrosourea que se ha utilizado con

anterioridad para el tratamiento de linfoma y tumores cerebrales, se ha reportado 2% de efectividad en el tratamiento de mastocitomas grado II (Rassnik *et al.*, 1999)

Vinblastina: se ha utilizado par a tumores grado II y III con metástasis a ganglios linfáticos regionales incrementando la sobrevivencia en 5 meses en el 47% de los casos en tratamientos solos hasta el 100% en tratamientos combinados (cirugía, corticoide, vinblastina) (Thamm *et al.*, 1999; Thamm *et al.*, 2006)

Otros fármacos, como las antagonistas H dentro de los que se encuentran cimetidina o famótidina son indicados en aquellos casos en donde se ha presentado en relación con la mucosa gastrointestinal para mitigar el desarrollo de úlcera gástrica (London & Seguin, 2003).

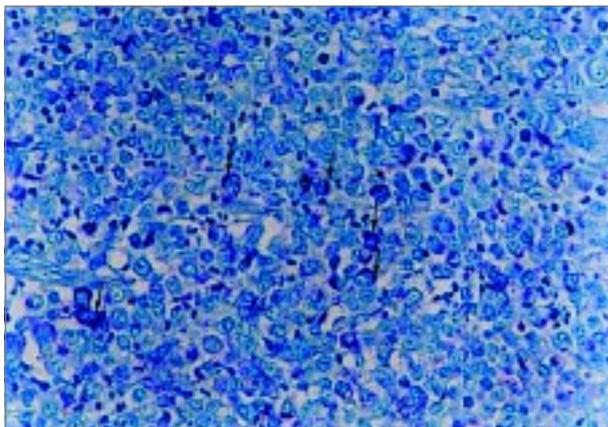


Fig 3. (Caso en cuestión) Mastocitoma grado III, se evidencian gránulos citoplasmáticos con características metacromáticas en algunas células tumorales (Giemsa, 40x).

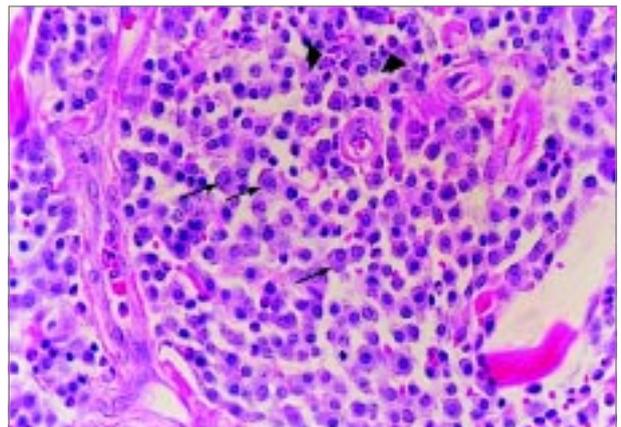


Fig 4. Mastocitoma grado I (H-E, 40x), Se observan células de mast típicas formando cadenas, con citoplasma amplio y núcleo central, es evidente la presencia de eosinofilos (Foto autorizada de un micropreparado de la colección: Anatomía-patológica Vet. Universidad Nacional de Colombia).

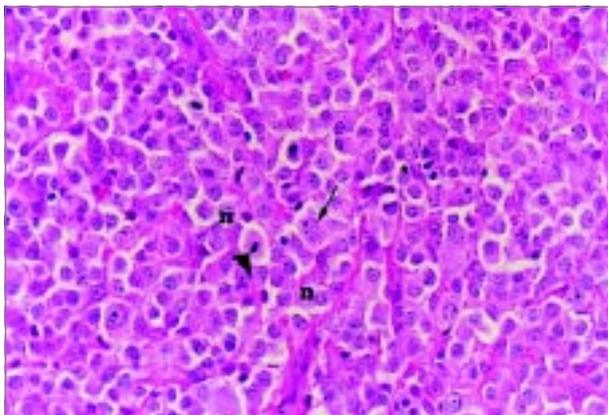


Fig 5. Mastocitoma grado II (H-E, 40X), Se observan células poliédricas con relación núcleo citoplasma superior al 60%, son frecuentes las figuras mitóticas (Foto autorizada de un micropreparado de la colección: Anatomía-patológica Vet. Universidad Nacional de Colombia)

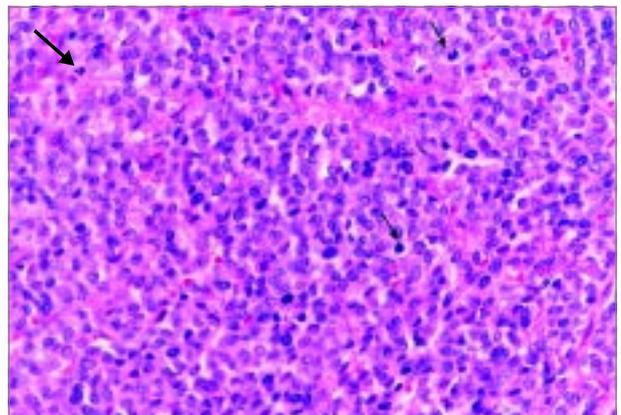


Fig 6. Mastocitoma grado III (H-E, 10X), Se observan células poliédricas alargadas, figuras mitóticas (flechas) (Foto autorizada de un micropreparado de la colección: Anatomía-patológica Vet. Universidad Nacional de Colombia)

CONCLUSIONES

El diagnóstico definitivo del presente caso correspondió clínicamente a un tumor cutáneo por células mast: (clínicamente: mastocitoma en estado 2) el cual por histopatología se clasificó como de grado III. Aunque el pronóstico para este tipo de tumores no es bueno, en este caso el paciente no mostró recidivas seis meses después, justificando que la extirpación quirúrgica con adecuada recesión de los márgenes es de gran utilidad para el tratamiento de mastocitomas que no hayan iniciado crecimiento metastático. La ligera eosinofilia que reporta el cuadro hemático y el eritema de la zona tumoral se explican por la acción quimiotáctica y la degranulación de las células tumorales respectivamente.

Los caninos son los animales domésticos en los que con mayor frecuencia reportan mastocitomas, dentro de ellos las razas que presentan mayor predisposición son el Boxer, Bulldog, Labrador y Cocker Spaniel entre otros, lo que refuerza las teorías de una posible predisposición genética. Nuestro reporte concuerda con esas aseveraciones en cuanto a la predisposición por raza, pero se aleja un poco en cuanto a la edad promedio ya que en este caso el individuo contaba con más de 5 años de edad.

Los métodos usados para el diagnóstico son el aspirado con aguja fina para evaluación citológica y la biopsia para histopatología, siendo este último el más recomendable, aunque autores como Latimer

et.al,(2003) consideran que para el diagnóstico de tumores de células redondas la citología es frecuentemente mejor porque la morfología celular es más claramente visible en frotis que en secciones de tejido.

Algunos autores (Strefezzi *et al.*, 2003) consideran que los criterios: invasividad, celularidad, morfología celular e índice mitótico propuestos por Pannaik para la clasificación histológica de los mastocitomas aunque son los más difundidos y utilizados por los patólogos, no son los más apropiados ya que en muchas ocasiones son subjetivos y dependen del criterio del evaluador. Los mismos autores recomiendan otras técnicas dentro de las cuales están la evaluación morfométrica, citopatología, identificación de marcadores de proliferación celular e identificación de genes supresores de crecimiento tumoral P53, que pueden ser de mayor utilidad a la hora de emitir un pronóstico. Sin embargo, por el acceso a tales técnicas y por los costos de las mismas, la histopatología de rutina mediada por una evaluación seria y juiciosa del patólogo sigue siendo una gran ayuda en nuestro medio.

Por la morfología celular los mastocitomas corresponden a tumores de células redondas por lo tanto; la mayoría de textos sobre patología veterinaria consideran que el diagnóstico diferencial incluye: linfomas, histiocitomas, plasmacitomas, melanoma amelanico y tumor venéreo transmisible.

BIBLIOGRAFÍA

Abadie J. J., Amardeilh M. A. And Delverdier M. E. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 in mat cell tumors from dog. JAVMA; 215:1629-1634, 1999.

Ashman L. K. The biology of stem cell factor and its receptor C-kit. Int J Biochem Cell Biol; 31: 1037-1051, 1999.

Austen K. F. and Boyce J. A. Mast cell lineage development and phenotypic regulation. Leuk Res; 25: 511-518. 2001.

Cayatte S. M., Mcmanus P. M. And Miller W. H. Identification of cell amst in buffy coat preparations from dog with inflammatory skin diseases. JAVMA; 206: 325-326, 1995.

Cohen D., Reif J.S. And Brodey R.S. Epidemiological analysis of the most prevalent sites and types of canine neoplasia observed in a veterinary hospital. Cancer Res; 34: 2859-2868, 1974.

Ferreira de la Cuesta G., Pedraza F. Caracterizacion y analisis de las neoplasias registradas en el laboratorio de patología animal de la Universidad de Antioquia durante 30 años (1968-1998). En: Ferreira de La Cuesta G. Patología Veterinaria . Editorial Universidad de Antioquia. p573. 2003.

Fox L. I., Rosenthal R. C. And Twedt D. C. Plasma histamine and gastrin concentrations in 17 dogs with mast cell tumors. J Vet Intern Med; 4: 242-246, 1990.

Frimberger A. E.; Moore A. S. And Gliatto J. M. Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cell tumors in dog: 37 cases (1989-1993). J Am Anim Hosp Assoc; 33: 320-324,1997.

Grier R.I., D. I. Guardo G And Schaffer C. B. Mast cell tumor destruction by deionized water. AM J Vet Res; 51: 1116-1120, 1990.

- Hendrick M. J., Mahaffe E. A. And Moore F. M. Histological classification of mesenchymal tumors of skin and soft tissues of domestic animals, segunda serie vol 2, ed forces armed USA, 1998.
- Jaffe M. H., Hosgood G. And Taylor H. W. Deionased water as an adjunct to surgery for the treatment of canine cutaneous mast cell tumours. *J Small Anim Pract*; 41: 7-11, 2000.
- Kravis L. D., Vail D. M. And Kisseberrth W. C. Frecuency af argyrophilic nucleolar organizer regions in a fine-needle aspirates and biopsy specimens from mast cell tumors in dog. *JAVMA*; 209: 1418-1420, 1996.
- Latimer K. S., Mahaffey E. A., And Prasse K. W. Cytology. Duncan&Prasse's veterinary laboratory medicine: Clinical pathology. Fourth edition, IOWA State University Press, 2004 p. 311
- London C. A. And Seguin B. S. Mast cell tumors in the dog. *Vet Clin Small Anim*; 33: 473-489, 2003.
- Leibman N. F., Lana S. E. And Hansen R. A. Identification of matrix metalloproteinases in canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med*; 14: 583-586, 2000.
- Lux M. L., Rubin B. P. And Biase T. L. KIT actracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol*; 156: 791-795, 2000.
- McCaw D.L., Miller M.A. and Ogilvie G.K. Response of canine mast cell tumors to treatment with oral prednisone. *J Vet Intern Med*; 8: 406-408, 1994.
- McManus P. M. Frecuency and severity of mastocitemia in dog with and without mast cell tumors: 120 cases (1995-1997). *JAVMA*; 21: 355-357, 1999.
- Meuten D. J. Tumors in domestic animals. Cuarta edición, ed Iowa state press, 2002.
- Okeefe D. A., Couto C. G. And Jacobs R. M. Sistemyc mastocytosis in 16 dogs. *J Vet Intern Med*; 1: 75-80, 1987.
- Patnaik A. K., Ehler W. J. and MacEwen E. G. Canine cutaneous mast cell tumors: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol*; 21: 469-474, 1984.
- Patnaik A. K., Macewen E. G. And Black A. P. Extracutaneous mast cell tumor in the dog. *Vet Pathol*; 19: 608-615, 1982.
- Pollack M. J., Flanders J. A. And Jahnsen R. C. Disseminated malignant mastocitoma in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*; 27: 435-440, 1991.
- Rassnick K. M., Moore A. S. And Williams L. E. Treatment of canine mast cell tumors with lomustine. *J Vet Intern Med*; 13: 601-605, 1999.
- Rothwell T. L., Howlett C. R. And Middleton D. J. Skin neoplasms of dog in Sydney. *Aust Vet J*; 64: 161-164, 1987.
- Simoës J. P., Schoning P. And Butine M. Prognosis of canine mast cell tumors: a comparison of three methods. *Vet Pathol*; 31:637-647,1994.
- Strefezzi R. F., Xavier J. G. And Catao-Dias J. L. Morphometry of canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Pathol*; 40: 268-275, 2003.
- Takahashi T, Kadosawa T, Nagase M, Mochizuki M, Matsunaga S, Nihimura R and Sasaki N. Inhibitory effects of glucocorticoids on proliferation of canine mast cell tumor. *J. Vet. Med. Sci.* 59(11) 995-1001, 1997
- Thamm D. H., Turek M. M. And Vail D. M. Outcome and prognostic factors following adjuvants prednisolone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61 cases. *J. Vet. Med. Sci.* 68(6): 581-587. 2006
- Turrell J. M., Kitchell B. E. and Miller L. M. Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumor in 85 dog. *JAVMA*; 193: 936-940.