BRUNA DE CASTRO MIRANDA

**Quimioterapia metronômica como tratamento adjuvante para o
mastocitoma cutâneo em cães**

SÃO PAULO

2017

BRUNA DE CASTRO MIRANDA

**Quimioterapia metronômica como tratamento adjuvante para o
mastocitoma cutâneo em cães**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Cirurgia

Área de Concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientador:

Prof.^a Dr.^a Julia Maria Matera

SÃO PAULO

2017

RESUMO

MIRANDA, B.C. **Quimioterapia metronômica como tratamento adjuvante para o mastocitoma cutâneo em cães** [Metronomic chemotherapy as adjuvant treatment for cutaneous mast cell tumor in dogs]. 103 p 2017. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

A quimioterapia metronômica é uma modalidade terapêutica onde o agente quimioterápico é administrado em baixas doses, em curtos intervalos e continuamente, diferente da quimioterapia em dose máxima tolerada. Dirigida contra células tumorais e outros tipos de células, como as endoteliais e do sistema imunológico, a metronômica altera o microambiente tumoral e suprime características inatas que apoiam o crescimento dos tumores. O objetivo deste trabalho foi analisar prospectivamente o uso da quimioterapia metronômica com lomustina em pacientes com mastocitoma cutâneo, seus efeitos adversos e comparar com o protocolo de vimblastina e prednisona. Para tanto foram incluídos neste estudo 40 neoplasias obtidas de 32 cães de ambos os sexos e idades variadas, com o diagnóstico citológico e histopatológico de mastocitoma cutâneo, os mesmos foram divididos em dois grupos de forma randomizada. O grupo VP foi tratado com vimblastina na dose de 2mg/m² e prednisona por 12 sessões e o grupo LP foi tratado a metronômica com lomustina na dose de 2,84mg/m²/VO por 4 meses. Quanto à classificação histopatológica dos tumores estudados 67,5% (27/40) das formações mostrou graduação intermediária, correspondendo a grau II/baixo grau. Os efeitos adversos foram avaliados de acordo com os critérios do VCOG. Dos pacientes pertencentes ao grupo VP 62,5% (5/16) apresentaram algum tipo de efeito adverso, sendo os mais frequentes os efeitos sobre o trato gastrointestinal como: disorexia, anorexia, êmese e diarreia ocorrendo em cinco pacientes (5/16), seguido de leucopenia em três animais (3/16). No grupo LP 50% (8/16) dos pacientes tiveram algum tipo de efeito adverso, o mais comum foi êmese, sendo que apenas um cão apresentou efeito adverso classificado em grau III. Os dois protocolos foram bem tolerados pelos pacientes e não houve significância estatística sobre os efeitos adversos de ambos os grupos (p=0,715). A trombocitose foi a síndrome paraneoplásica mais observada, acometendo 25% de todos os animais (8/32), apresentando significância estatística em relação ao tempo de sobrevida global (p=0,000049). A média de sobrevida do grupo VP foi de 404,25 dias (104-815 dias) enquanto que do grupo LP foi de 320,25 dias (83-669). Não houve diferença estatística entre os grupos de acordo com o tempo de sobrevida (p=0,662) e o tempo livre de recorrência (p=1). A quimioterapia metronômica com lomustina teve boa aceitação junto aos proprietários dos animais, já que é administrada por via oral e os efeitos adversos foram toleráveis e pouco frequentes.

Palavras-chave: lomustina, mastócito, toxicidade, oncologia veterinária

ABSTRACT

MIRANDA, B.C. **Metronomic chemotherapy as adjuvant treatment for cutaneous mast cell tumor in dogs** [Quimioterapia metronômica como tratamento adjuvante para o mastocitoma cutâneo em cães]. 103p. 2017. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Metronomic chemotherapy is a therapeutic modality where the chemotherapeutic agent is administered in low doses, continuously for short and regular periods, as opposed to the chemotherapy in maximum tolerated dose. Directed against tumor cells and other cell types, such as endothelial cells and immune system cells, the metronomic chemotherapy alters the tumor microenvironment and suppresses innate features that support the growth of tumors. The aim of this study is to prospectively analyze the use of metronomic chemotherapy with lomustine in patients with mast cell tumors, evaluate the therapeutic action and adverse effects and compare with the chemotherapy protocol with vinblastine and prednisone. For this, 40 neoplasms obtained from 32 dogs of both sexes and varied ages, with cytological and histopathological diagnosis of mast cell tumor, were divided into two groups in a randomized fashion. The VP group was treated with vinblastine at a dose of 2mg/m² and prednisone for 12 sessions and the LP group was treated with metronomic chemotherapy with lomustine at a dose of 2.84mg/m²/ VO for 4 months. Regarding the histopathological classification of the studied tumors, 67.5% (27/40) of the formations showed an intermediate degree, corresponding to grade II / low grade. Adverse effects were assessed according to the VCOG criteria. Of the patients belonging to the VP group 62.5% (5/16) presented some type of adverse effect, being the most frequent the effects under the gastrointestinal tract as: dysorexia, anorexia, emesis and diarrhea occurring in five patients (5/16), Followed by leukopenia in three animals (3/16). In the LP group 50% (8/16) of the patients had some type of adverse effect, the most common was emesis, and only one dog presented grade III adverse effect. The two chemotherapeutic protocols were well tolerated by the patients and there was no statistical significance regarding the adverse effects of both groups ($p = 0.715$). Thrombocytosis was the most observed paraneoplastic syndrome, affecting 25% of all animals (8/32), presenting statistical significance in relation to the overall survival rate ($p = 0.000049$). The mean survival time of the PV group was 404.25 days (104-815 days) while the LP group was 320.25 days (83-669). There was no statistical difference between the groups according to the survival time ($p = 0.662$) and the free time of recurrence ($p = 1$). Metronomic chemotherapy with lomustine was well accepted by animal owners, since it is administered orally and the adverse effects were tolerable and infrequent.

Keywords: lomustine, mast cell, toxicity, veterinary oncology

1 INTRODUÇÃO

A quimioterapia metronômica é uma modalidade terapêutica onde a administração do quimioterápico é realizada em baixas doses diariamente por longos períodos (LOVEN et al., 2013; SCHREMPP et al., 2013; MAITI, 2014). Os mecanismos da quimioterapia metronômica na Medicina Veterinária ainda não estão completamente esclarecidos. Acredita-se que ela atua sobre a angiogênese tumoral de forma direta inibindo células endoteliais progenitoras e de forma indireta promovendo a apoptose de células neoplásicas. A ciclofosfamida foi o quimioterápico mais estudado e atualmente o mais utilizado para esta terapia, estudos comprovam sua ação de inibição da angiogênese tumoral em ratos e humanos (TRIPP et al., 2011; SCHREMPP et al., 2013).

O mastocitoma é a neoplasia cutânea maligna mais comum em cães (KRICK et al., 2009; CASTRO et al., 2012), sua completa etiologia ainda é desconhecida. (THAMM & VAIL, 2007; WELLE et al., 2008; DALECK et al., 2009; COUTO, 2010). Ocorre principalmente em animais sem raça definida de acordo com a literatura nacional (COSTA-CASAGRANDE, 2008; MELO, 2013), porém diversos autores relatam o desenvolvimento desta neoplasia em pacientes com raça definida como: Boxer, Pug, Boston Terrier, Bulldog Inglês, Labrador Retriever, Golden Retriever, Schnauzer, Teckel, Cocker Spaniel, Shar-pei, Bulldog Francês, dentre outras (PINCZOWSKY et al., 2008; DALECK et al., 2009; COUTO, 2010).

As manifestações clínicas geralmente decorrem da degranulação e liberação de histamina, heparina e outras aminas vasoativas. Com isso o paciente pode apresentar êmese, diarreia, ulceração gástrica, hematêmese, dor abdominal, cicatrização retardada, melena além de anorexia e prostração (LONDON; THAMM, 2013).

A excisão cirúrgica é considerada a principal opção terapêutica para os mastocitomas cutâneos. Também são descritas na literatura a quimioterapia, a radioterapia e a eletroquimioterapia associadas ou não ao tratamento cirúrgico (THAMM & VAIL, 2007; VICKERY et al., 2008; DALECK et al., 2009).

A quimioterapia em dose máxima tolerada (DMT) em pacientes com mastocitoma, pode ser utilizada de forma neoadjuvante, ou seja, pré-operatória ou ainda de forma adjuvante, ou seja, após a eliminação loco-regional do tumor pela cirurgia. Os agentes mais comumente administrados em DMT são: a vimblastina associada a

prednisona, lomustina isoladamente e a ciclofosfamida também associada a prednisona e a lomustina (VICKERY et al., 2008; COOPER et al., 2009; RASSNICK et al., 2010).

A lomustina foi avaliada como terapia metronômica de forma retrospectiva no tratamento de neoplasias malignas no cão em apenas um estudo, sendo empregada no tratamento de hemangiossarcoma, melanoma oral, carcinoma de tireoide, sarcoma anaplásico, fibrossarcoma, mastocitoma, carcinoma de glândulas do saco anal, mieloma múltiplo, quimiodectoma, carcinoma nasal, carcinoma basocelular, osteossarcoma e condossarcoma (TRIPP et al., 2011). Até o momento, não existem trabalhos prospectivos de casuística nacional e internacionail com o uso de quimioterapia metronômica com lomustina para pacientes portadores de mastocitoma cutâneo.

7 CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos podemos concluir que:

- A quimioterapia metronômica com lomustina e prednisona não proporcionou superioridade do tempo de sobrevida e do tempo livre de recorrência tumoral comparada aos animais tratados com vimblastina e prednisona. O estadiamento tumoral e o número de pacientes tratados neste estudo pode ter influenciado este resultado.
- A quimioterapia metronômica foi bem tolerada pelos pacientes e foi considerada de fácil adesão do proprietário.
- A trombocitose foi a síndrome paraneoplásica mais frequente, e sua presença acarretou em mau prognóstico e menor tempo de sobrevida nos pacientes que à desenvolveram.
- A quantificação do receptor KIT, do índice de proliferação celular Ki-67 e do VEGF, por imuno-histoquímica não mostrou associação com o grau histopatológico dos tumores e com o tempo de sobrevida dos pacientes.

8 REFERÊNCIAS

- AMORIM, R.L.; PINCZOWSKI, P.; NETO, R.T.; RAHAL, S.C. Immunohistochemical evaluation of prostaglandin E2 and vascular endothelial growth factor in canine cutaneous mast cell tumors. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.8, n.1, p.23-27, 2010.
- AUBRY, O.A.; SPANGLER, E.A.; SCHELEIS, S.E.; SMITH, A.N. Evaluation of bone marrow aspirates from multiple sites for staging of canine lymphoma and mast cell tumors. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.12, n.1, p.58-66, 2014.
- BAHL, A.; BAKSHI, S. Metronomic chemotherapy in progressive pediatric malignancies: old drugs in new package. **Indian Journal Pediatr.**, v.79, n.12, p. 1617-1622, 2012.
- BLACKWOOD, L.; MURPHY, S.; BURACCO, P.; DE VOS, J.P.; DE FORNEL, F.; THIBAUD, P.; HIRSCHBERGER, J.; KESSLER, M.; PASTOR, J.; PONCE, F.; SAVARY-BATAILLE, K.; ARGYLE, D. European consensus document on mast cell tumors in dogs and cats. **Veterinary Comparative Oncology**, v.10, n.3, p.1-29, 2012.
- BOOKBINDER, P.F.; BUTT, M.T.; HARVEY, H.J. Determination of the number of mast cell in lymph node, bone marrow and buffy coat cytologic specimens from dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.200, n.11, p.1648-1650, 1992.
- BRACHA, S.; WALSHAW, R.; HOLLAND, S.; RUAUX, C.; OBRADOVICH, J. Evaluation of toxicities from combined metronomic and maximal-tolerated dose chemotherapy in dogs with osteosarcoma. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, p.369-374, 2014.
- BURTON, J.H.; MITCHELL, L.; THAMM, D.H.; DOW, S.W.; BILLER, B.J. Low-dose cyclophosphamide selectively decreases regulatory T cells and inhibits angiogenesis in dogs with soft tissue sarcoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 920-926, 2011.
- CAHALANE, A.K.; PAYNE, S.; BARBER, L.G.; DUDA, L.E.; HENRY, J.C.; MAUDLIN, G.E.; FRIMBERGER, A.E.; COTTER, S.M.; MOORE, A.S. Prognostic factors for survival of dogs with inguinal and perineal mast cell tumors treated surgically with ou without adjunctive treatment: 68 cases (1994-2002). **Journal American Veterinary Medical Association**, v.225, n.3, p.401-408, 2004.
- CAMPS-PALAU, M.A.; LEIBMAN, N.F.; ELMSLIE, R.; LANA, S.E.; PLAZA, S.; McKNIGHT, RISBON, R.; BERGMAN, P.J. Treatment of canine mast cell tumours with vinblastine, cyclophosphamide and prednisone: 35 cases (1997-2004). **Veterinary and Comparative Oncology**, v.5, n.3, p.156-167, 2007.

CANOLA, J.C.; MEDEIROS, F.P. Radiografia convencional e ultrassonografia no diagnóstico das neoplasias, In: DALECK, C.R.; DENARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. 1.ed. Editora Roca, cap. 5, p.93-114, 2008

CASTRO, T.C.B.; POGGIANI, S.S.C.; GALERA, P.D. Fatores prognósticos no mastocitoma cutâneo canino- revisão da literatura. **Clínica Veterinária**, ano XVII, n. 100, p. 62-70, 2012.

COOPER, M.; TSAI, X.; BENNETT, P. Combination CCNU and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumors: 57 cases. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.7, n.3, p. 196-206, 2009.

COSTA-CASAGRANDE, T. A. Avaliação de indicadores de prognóstico para mastocitoma canino: estudo clínico-cirúrgico, histológico, imunohistoquímico, estereológico e de expressão gênica. 2010. 179 f. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

COSTA-CASAGRANDE, T. A.; ELIAS, D.S.; MELO, S. R.; MATERA, J. M. Estudo retrospectivo do mastocitoma canino no serviço de cirurgia de pequenos animais- Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 3, p. 176-183, 2008.

COSTA-CASAGRANDE, T.A.; OLIVEIRA BARROS, L.M.; FUKUMASU, H.; COGLIATI, B.; CHAIBLE, L.M.; DAGLI, M.L.Z.; MATERA, J.M. The value of molecular expression of KIT and KIT ligand analysed using real-time polymerase chain reaction and immunohistochemistry as a prognostic indicator for canine cutaneous mast cell tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, p.1-10, 2013.

COUTO, C. G. Neoplasias selecionadas em cães e gatos. In: NELSON, R.W; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4.ed. Rio de Janeiro. Elsevier. p. 1197-1205, 2010.

DALECK, C.R.; ROCHA, N.S; FURLANI, J.M.; CESAR, J. R. F. Mastocitoma In: DALECK, C.R.; DENARDI, A.B; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. 1.ed. Editora Roca, cap. 16, p. 282-289, 2009.

DOBSON, J.M.; SCASE, T.J. Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumors in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v.48, p.424-431, 2007.

ELMSLIE, R.E.; GLAWE, P.; DOW, S.E. Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.22, p.1373-1379, 2008.

FOX, L.E.; ROSENTHAL, R.C.; TWEDT, D.; DUBIELZIG, R.R.; MACEWEN, E.G.; GRAUER, G.F. Plasma histamine and gastrin concentrations in 17 dogs with mast cell tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.4, p. 242-246, 1990.

*GARCIA

HANAHAN, D.; BERGERS, G.; BERGSLAND, E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in a mice. **The Journal of Clinical Investigation**, v.105, p. 1045-1047, 2000.

HANAHAN, D.; WEINBER, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v.144, n.5, p. 646-674, 2011.

HAYES, A. ADAMS, V.; SMITH, S.; MAGLENNON, G.; MURPHY, S. Vinblastine and prednisolone chemotherapy for surgically excised grade III canine cutaneous mast cell tumours. **Veterinary Comparative Oncology**, v.5, n.3, p.168-176, 2007.

HEADING, K.L.; BROCKLEY, L.K.; BENNET, P.F. CCNU (lomustine) toxicity in dogs: a retrospective study (2002-07). **Australian Veterinary Journal**, v.89, n.4, p. 109-115, 2011.

KERBEL, R.S.; KLEMENT, G.; PRITCHARD, K.I.; KAMEN, B. Continuous Low-doses anti-angiogenic/metronomic chemotherapy: from the research laboratory into the clinic. **Annals of Oncology**, v.13, n.1, p.12-15, 2002.

KERBEL, R.S.; KAMEN, B.A. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. **Nature Reviews Cancer**, v.4, p.423-436, 2004.

KLEINBAUM, KLEINBAUM, D. G. **Survival analysis: a self-learning text**. 1 ed. New York: Springer, p. 324 1996.

KIKIWOOD; B.R.; STERNE, J.C.A. **Essential medical statistics**. 2nd ed. Massachussets: Blackwell Science, 2006.p502.

KIUPELL, M.; WEBSTER, J.D.; BAILEY, K.L.; BEST, S.; DELAY, J.; DETRISAC, C.J.; FITZGERALD, S.D.; GAMBLE, D.; GINN, P.E.; GOLDSCHMIDT, M.H.; HENDRICK, M.J.; HOWERTH, E.W.; JANOVITZ, E.B.; LANGOHR, I.; LENZ, S.D.; LIPSCOMB, T.P.; MILLER, M.A.; MISDORP, W.; MOROFF, S.; MULLANEY, T.P.; NEYENS, I.; O'TOOLE, D.; RAMOS-VARA, J.; SCASE, T.J.; SCHULMAN, F.Y.; SLEDGE, D.; SMEDLEY, R.C.; SMITH, K.W.; SNYDER, P.; SOUTHORN, E.; STEDMAN, N.L.; STEIFICEK, B.A.; STROMBERG, P.C.; VALLI, V.E.; WEISBRODE, S.E.; YAGER, J.; HELLER, J.; MILLER, R. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. **Veterinary Pathology**, v.8, n.1, p. 147-155, 2011.

KIUPELL, M.; WEBSTER, J.D.; KANEENE, J.B.; MILLER, R.; YUZBASIIYANGURKAN, V. The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumors. **Veterinary Pathology**, v. 41, p. 371-377, 2004.

KRICK, E.L.; BILLINGS, A.P.; SHOFR, F.S.; WATANABE, S.; SORENMO, U. Cytological lymph node evaluation in dogs with mast cell tumors: association with grade and survival. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 7, n.2, p.130-138, 2009.

KRISTAL, O.; RASSNICK, K.M.; GLIATTO, J.M.; NORTHRUP, N.C.; CHRETIN, J.D.; MORRISON-COLLISTER, K.; COTTER, S.M.; MOORE, A.S. Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.18, n.1, p. 75-80, 2004

LANA, S.; U`REN, L.; PLAZA, S.; ELMSLIE, R.; GUSTAFSON, D.; MORLEY, P.; DOW, S. Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy for splenic hemangiosarcoma in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.2, p.764-769, 2007.

LAVALLE, G.E.; CARNEIRO, R.A.; HORIZONTE, B. Punção aspirativa por agulha fina para diagnóstico de mastocitoma em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.55, n.4, p.500-502, 2003.

LEACH T., N.; CHILDRESS, M.O.; GREENE, S.N.; MOHAMED, A.S.; MOORE, G.E.; SCHREMPP, D.R.; LAHRMAN, S.R.; KNAPP, D.W. Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.10, n.2, p. 102-112, 2011

LIEN, K.; GEORGSODOTTIR, S.; SIVANATHAN, L.; CHAN, K.; EMMENEGGER, U. Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis. **European Journal of Cancer**, v.49, p.3387-3395, 2013.

LONDON, C.A.; SEGUIN, B. Mast cell tumors in the dog. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.33, n.3, p.473-489, 2003.

LONDON, C.A.; THAMM, H.D. Mast Cell Tumors. In: WITHROW, S.J.; MACEVEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. 5e.d. Missouri: Elsevier, 2013. P.335-355.

LORIGADOS, C.A.B.; MATERA, J.M.; COPPI, A.A.; MACEDO, T.R.; LADD, F.V.L.; SOUZA, V.A.F. Tomografia computadorizada de mastocitomas em cães: avaliação pré e pós-tratamento quimioterápico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.33, n.11, p.1349-1356, 2013.

LOVEN, D.; HASNIS, E.; BERTOLINI, F.; SHAKED, Y. Low- dose metronomic chemotherapy: from past experience to new paradigms in the treatment of cancer. **Drug Discovery Today**, v.18, n.3/4, p.193-201, 2013.

MACEDO, T.R. Comparação da eficácia dos protocolos com mesilato de imatinib, vimblastina com prednisona e vimblastina, prednisona e mesilato de imatinib no tratamento do mastocitoma canino- estudo clínico-cirúrgico, histopatológico, imunohistoquímico e molecular. 2014. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, 2014.

MAGLENNON, G.A.; MURPHY, S.; ADAMS, V.; MILLER, J.; SMITH, K.; BLUNDEN, A.; SCASE, T.J. Association of Ki67 index with prognosis for intermediate-grade canine cutaneous mast cell tumors. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.6, n. 4, p. 268-274, 2008.

MAITI, R. Metronomic chemotherapy. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapy**, v.5, n.3, p. 186192, 2014.

MALONE, E.K.; RASSNICK, K.M.; BAILEY, D.B.; KISELOW, M.A.; ERB, H.N. Comparison of two questionnaires to assess gastrointestinal toxicity in dogs and cats treated with chemotherapy. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 9, n. 3, p. 225-231, 2011.

MARCHETTI, V.; GIORGI, M.; FIORAVANTI, A.; FINOTELLO, R.; CITI, S.; CANU, B.; ORLANDI, P.; DESIDERO, T.; DANESI, R.; BOCCI, G. First-line metronomic chemotherapy in a metastatic model of spontaneous canine tumors: a pilot study. **Invest New Drugs**, v.30, p. 1725-1730, 2012.

MARCONATO, L.; ZORZAN, E.; GIANTIN, M.; DI PALMA, S.; CANCEDDA, S.; DACASTO, M. Concordance of c-kit mutation status in matched primary and metastatic cutaneous canine mast cell tumors at baseline. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, p. 547-553, 2014.

MELO, S.R. Fatores prognósticos em mastocitoma canino: correlação entre parâmetros clínicos, histológicos, marcadores de proliferação e análise termográfica. 2013. 95f. Tese (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, 2013.

MELO, S.R.; MACEDO, T.R.; COGLIATI, B.; FERRIGNO, C.R.; MATERA, J.M. Thermographic Assessment of Canine Mast Cell Tumours. **Indian Journal of Applied Research**, v.5, p.47-51, 2015.

MICHELS, G.M.; KNAPP, D.W.; DENICOLA, D.B.; GLICKMAN, N.; BONNEY, P. Prognosis following surgical excision of canine cutaneous mast cell tumors with histopathologically tumor-free versus nontumor-free margins: A retrospective study of 31 cases. **Journal of American Animal Hospital Association**, v.38, p. 458–466, 2002.

MICHELL, L.; THAMM, D.H.; BILLER, B.J. Clinical and immunomodulatory effects of toceranib combined with low-dose cyclophosphamide in dogs with cancer. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.26, n.2.p.355-362, 2012.

MULLINS, M. N.; DERNELL, W. S.; WITHROW, S. J.; EHRHART, E. J.; THAMM, D. H.; LANA, S. E. 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). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 1, p. 91-95, 2006.

MURPHY, S.; SPAKERS, A.H.; BLUNDEN, A.S.; BREARLEY, M.J.; SMITH, K.C. Effects of stage and number of tumors on prognosis of dogs with cutaneous mast cell tumours. **The Veterinary Records**, v.158, p.287-291, 2006.

PATNAIK, A.K.; EHLE, W.J.; MACEWEN, E.G. Canine mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary Pathology**, v. 21, n. 5, p. 469-474, 1984.

PINCZOWSKY, P.; NETO, R.T.; FABRIS, V.E.; LAUFER-AMORIM, R. Mastocitoma cutâneo canino: variação da graduação histopatológica entre patologistas. **Clínica Veterinária**, n.77, p.76-78, 2008.

RASSNICK, K.M.; BAILEY, D.B.; RUSSELL, D.S.; FLORY, A.B.; KISELOW, M.A.; INTILE, J.L.; MALONE, E.K.; BALKMAN, C.E.; BARNARD, S.M. A phase II study to evaluation the toxicity and efficacy of alternating CCNU and high-dose vinblastine and prednisone (CVP) for treatment of dogs with high-grade, metastatic or nonresectable mast cell tumors. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.8, n.2, p.138-152, 2010

RECH, R.R.; GRAÇA, D.I.; KOMMERS, G.D.; SALLIS E.S.V.; RAFFI, M.B.; GARMATZ, S.L. Mastocitoma cutâneo canino: estudo de 45 casos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.56, n.4, p.441-448, 2004.

RODASKI, S.; DE NARDI, A.B. **Quimioterapia Antineoplásica em Cães e Gatos**, 3ªe.d. São Paulo, Med.Vet Livros, p.57-101, 2008.

RODRIGHERI, S.M.; DALECK, C.R.; CALAZANS, S.G.; FERNANDES, S.C.; DE NARDI, A.B.; CESAR, J.R.F.; CASTRO, J.H.T. Neuropatia paraneoplásica associada ao mastocitoma canino. **Ciência Rural**, v.8, n.3, p. 819-822, 2008.

ROMANSKI, E.M.; REILLY, C.M.; MOORE, P.F.; LONDON, A. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. **Veterinary Pathology**, v.44, p.335-341, 2007.

ROMITI, A.; COX, M.C.; SARCINA, I.; ROCCO, R.; BARUCCA, C.D.V.; MARCHETTI, P. Metronomic chemotherapy for cancer treatment: a decade of clinical studies. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v.72, p.13-33, 2013.

SABATTINI, S.; SCARPA, F.; BERLATO, D.; BETTINI, G. Histologic grading of canine mast cell tumor: is 2 better than 3?. **Veterinary Pathology**, v.52, n. 1, p. 70-73, 2015

SAILASUTA, A.; KETPUN, D.; PIYAVIRIYAKUL, P.; THEERAWATANASIRIKUL, S. The relevance of CD-117 immunocytochemistry staining patterns to mutational exon-11 in c-kit detected by PCR from fine-needle aspirated canine mast cell tumor cells. **Veterinary Medicine International**, v. 2014, p. 2-8, 2014

SÉGUIN, B.; LEIBMAN, N. F.; BREGAZZI, V.S.; OGILVIE, G. K.; POWERS, B. E.; DERNELL, W. S.; FETTMAN, M. J.; WITHROW, S. J. Clinical outcome of dogs with grade II mast cell tumors treated with surgery alone: 55 cases (1996-1999). **Journal of the Veterinary Medical Association**, v. 218, n. 7, p. 1120-1123, 2001.

SCARPA, F.; SABATTINI, S.; MARCONATO, L.; CAPITANI, O.; MORINI, M.; BETTINI, G. Use of histologic margin evaluation to predict recurrence of cutaneous malignant tumors in dogs and cats after surgical excision. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.240, n.10, p.1181-7, 2012.

SCASE, T.J.; EDWARDS, D.; MILLER, J.; HENLEY, W.; SMITH, K.; BLUNDEN, A.; MURPHY, S. Canine mast cell tumors: correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.20, n.1, p.151-8, 2006.

SCHREMPP, D.; CHILDRESS, M.O.; STEWART, J.C.; LEACH, T.N.; TAN, K.M.; ABBO, A.H.; GORTARI, A.E.; BONNEY, P.L.; KNAPP, D.W. Metronomic administration of chlorambucil for treatment of dogs with urinary bladder transitional cell carcinoma. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.242, n.11, p.1534-1538, 2013.

SCHULTHEISS, P. C.; GARDINER, D.W.; RAO, S.; OLEAO-POPELKA, F.; TUOHY, J.L. Association of histologic tumor characteristics and size of surgical margins with clinical outcome after surgical removal of cutaneous mast cell tumors in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.238, n.11, p.1464-1469, 2011

SFACTERIA, A.; LANTERI, G.; GRASSO, G.; MACRI, B.; MAZULLO, G. Mast cell in canine mammary gland tumor: number, distribution and EPOR positivity. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 9, n.4, p.310-315,2011.

SIMOES, J.P.; SCHONING, P.; BUTINE, M. Prognosis of canine mast cell tumors: a comparison of three methods. **Veterinary Pathology**, v. 31, n. 6, p. 637-647, 1994.

SIMPSON, A.M.; LUDWIG, L.L.; NEWMAN, S.J.; BERGMAN, P.J.; HOTTINGER, H.A.; PATNAIK, A.K. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 224, n.2, p. 236-240, 2004.

SOHAIB, S.A.; TURNER, B.; HANSON, J.A.; FARQUHARSON, M.; OLIVER, R.T.D.; REZNEK, R.H. CT assessment of tumour response to treatment: comparison of linear, cross-sectional and volumetric measures of tumor size. **British Journal of Radiology**, v.73, p.1178-1184, 2000.

STREFEZZI, R. F.; XAVIER, G. J.; CATÃO-DIAS, J. L. Morphometry of canine cutaneous mast cell tumors. **Veterinary Pathology**, v. 40, p. 268-275, 2003.

STREFEZZI, R.F.; KLEEB, S.R.; XAVIER, J.G.; DIAS, J.L.C. Avaliação da proliferação celular como indicador prognóstico para os mastocitomas cutâneos caninos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.30, n.7, p.559-565, 2010.

SZENTIMREY, D. Reconstructive surgery for the tumor patient. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.13, n.1, p. 70-76, 1998.

THAMM, D.H.; VAIL, D.M.G. Mast cell tumors. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. Small Animal Clinical Oncology. 4. ed. Philadelphia:W.B. Saunders, p. 402-424, 2007.

THOMPSON, J.J.; PEARL, D.L.; YAGER, J.A.; BEST, S.J.; COOMBER, B.L.; FOSTER, R.A. Canine cutaneous mast cell tumor: characterization and prognostic indices. **Veterinary Pathology**, v.48, n.1, p.156-168. 2011

THOMPSON, J.J.; YAGER, J.A.; BEST, S.J.; PEARL, D.L.; COOMBER, B.L.; TORRES, R.N.; KIUPEL, M.; FOSTER, R.A. Canine subcutaneous mast cell tumours: cellular proliferation and Kit Expression as prognostic indices. **Veterinary Pathology**, v.48, n.1, p.169-181, 2012

TRIPP, C.D.; FIDEL, J.; ANDERSON, C.L.; PATRICK, M.; PRATT, C.; BRYAN, J.N. Tolerability of metronomic administration of lomustine in dogs with cancer. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25, p. 278-284, 2011.

VETERINARY CO-OPERATIVE ONCOLOGY GROUP (VCOG). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.1, n.2, p.195-213, 2004.

VICKERY, K.R.; WILSON, H.; VAIL, D.M.; THAMM, D.H. Dose escalating vinblastine for the treatment of canine mast cell tumor. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.6, n.2, p.111-119, 2008.

WARLAND, M. A.; DOBSON, J. A novel approach to treatment of lymphangiosarcoma in a boxer dog. **Journal of Small Animal Practice**, v.54, n.6, p. 334-7, 2013.

WEBSTER, J.D.; YUZBASIYAN-GURKAN, V.; MILLER, R.A.; KANEENE, J.B.; KIUPEL, M. Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: association with c-KIT and its role in prognostication. **Veterinary Pathology**, v. 44, p. 298-308, 2007.

WELLE, M.M.; BLEY, C.R.; HOWARD, J.; RUFENACHT, S. Canine mast cell tumor: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. **Veterinary Dermatology**, v. 19, n. 6, p. 321-339, 2008.

WEISSE, C.; SHOFER, F.S.; SORENMO, K. et.al, 2002 Recurrence rates and sites for grade II canine cutaneous mast cell tumors following complete surgical excision. **Journal of American Animal Hospital Association**, v.38, n.1, p.71-73, 2002.

YASBEK, K.V.; FANTONI, D.T. Validity of a health-related quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v.226, n.8, p.1354-1358, 2005.

ZEMKE, D.; YAMINI, B.; YUZBASIYAN-GURKAN, V. Mutations in the juxtamembrane domain of c-Kit are associated with higher grade mast cell tumor. **Veterinary Pathology**, v.39, n.5, p. 529-535, 2002.