



**Universidad** Zaragoza

Autor: OLALLA SÁNCHEZ GÓMEZ

Título: **ESTUDIO CLÍNICO DE LA EFECTIVIDAD DE LOS ITKs EN EL  
TRATAMIENTO DE TUMORES MASTOCITOMAS Y NO MASTOCITOMAS**

---

Memoria Proyecto Fin de Máster (Curso 2012/2013)

Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza

(C/ Miguel Servet 177, 50013, Zaragoza, España)



## TABLA DE CONTENIDO

✓ RESUMEN .....	1
✓ ABSTRACT .....	2
✓ INTRODUCCIÓN .....	3
- OBJETIVOS DE ESTUDIO .....	3
- LUGAR DE REALIZACIÓN .....	3
- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	3
✓ METODOLOGÍA .....	21
- ANIMALES Y DISEÑO DEL ESTUDIO .....	21
- ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS .....	26
✓ RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	27
- EVALUACIÓN DE ITKs EN PERROS .....	27
- EVALUACIÓN DE ITKs EN GATOS .....	36
- COMPARACIÓN DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	41
✓ CONCLUSIONES .....	45
✓ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	46
✓ APÉNDICE I .....	49

---

## RESUMEN

---

Los inhibidores de los receptores de la tirosin kinasa son fármacos usados como terapia dirigida hacia ciertos tumores con anormalidades en determinados receptores celulares, como solución aquellos tumores que no tengan más opción de tratamiento.

El objetivo de este estudio es valorar el potencial de acción del toceranib fosfato (Palladia<sup>®</sup>, Pfizer Animal Health Inc., New Jersey, USA) y del masitinib mesilato (Masivet<sup>®</sup>, AB Science, París, Francia) en tumores mastocitomas y no mastocitomas en perros y gatos, y sus posibles efectos adversos. Se han tenido en cuenta las siguientes variables: especie, raza, sexo, edad, peso, tipo de diagnóstico, tipo y grado histológico, localización tumoral, estadio clínico, tratamientos previos al ITK (médico y quirúrgico), tipo de ITK usado, dosis, pauta de tratamiento, efectos secundarios, motivo de retirada del ITK, valoración de la respuesta y beneficio clínico obtenido a los 30, 60, 120, 180, 240, 300 y 360 días, tiempo de supervivencia desde inicio del ITK y tiempo de supervivencia total.

Se observó beneficio clínico en 5 de 7 perros con mastocitomas, de los cuales hubo 1 respuesta completa al tratamiento y 3 respuestas parciales, y 1 enfermedad estable. La respuesta completa fue de un mastocitoma perianal. En 7 de 11 perros con tumores no mastocitoma se observó beneficio clínico, de los cuales hubo 1 respuesta completa al tratamiento y 1 respuesta parcial, 4 enfermedades estables y 1 progresiva. La respuesta completa fue de un sarcoma oral. En 3 de 5 gatos se observó beneficio clínico de los cuales hubo 1 respuesta parcial al tratamiento y 2 enfermedades estables. La respuesta parcial fue de un sarcoma asociado al punto de inyección. La dosis media de toceranib fue 2,24 mg/kg p.v. en perros con tumores mastocitomas, 2,33 mg/kg p.v. en perros con tumores no mastocitomas y 3,03 mg/kg p.v. en gatos, utilizando mayoritariamente el protocolo lunes-miércoles-viernes. La dosis media de masitinib fue 13 mg/kg p.v. en perros con tumores mastocitomas y 7,4 mg/kg p.v. en gatos, administrado diariamente en todos los casos. Los efectos adversos fueron leves o moderados (grado I o II) y en ningún animal fueron motivo de retirada del fármaco.

A pesar de que se ha demostrado eficacia del tratamiento con ITKs frente a mastocitomas y no mastocitomas, y no se han observado efectos adversos importantes, es necesario realizar más estudios que avalen este hecho.

---

## ABSTRACT

---

Tyrosine kinase receptor inhibitors are used as directed therapy for certain tumours showing abnormalities in particular cellular receptors, as a solution for tumours with no other choice than drug treatment.

The aim of this study is to assess the action potential of toceranib phosphate (Palladia ®, Pfizer Animal Health Inc., New Jersey, USA) and masitinib mesylate (Masivet ®, AB Science, Paris, France) against mast cell and non-mast cell tumours in dogs and cats, as well as their potential adverse effects. The following variables were taken into account: species, breed, sex, age, weight, type of diagnosis, histological type and grade, tumour location, clinical stage, treatment previous to TKI (medical and surgical), type of TKI used, dose, treatment regimen, side effects, reason for removing the TKI, assessment of the response and clinical benefit obtained after 30, 60, 120, 180, 240, 300 and 360 days, survival time since the start of TKI treatment and total survival time.

Clinical benefit was observed in 5 out of 7 dogs bearing mast cell tumors. Among those five, one (suffering perianal mastocytoma) achieved a complete response to treatment, three achieved a partial response and one achieved a stable disease. Clinical benefit was also observed in 7 out of 11 dogs bearing non-mast cell tumors, of which one (suffering oral sarcoma) showed a complete response to treatment, one a partial response, four showed a stable disease and one a progressive disease. Clinical benefit was observed in 3 out of 5 cats, with one case (a feline vaccine-associated sarcoma) achieving a partial response to treatment, and two achieving a stable disease. The average dose of toceranib was 2,24 mg/kg BW in dogs with mast cell tumour, 2.33 mg/kg BW in dogs with non-mast cell tumour, and 3,03 mg/kg BW in cats, most commonly using a Monday-Wednesday-Friday protocol. The average dose of masitinib was 13 mg/kg BW in dogs with mast cell tumour, and 7,4 mg/kg BW on cats, both administered on a daily basis. Adverse effects were either mild or moderate (either grade I or II), and they were not a reason of drug withdrawal in any case.

Despite that it has been demonstrated the efficacy of TKIs against mast cell and non-mast cell tumors, and that no significant adverse effects have been detected, further studies are still necessary to ensure both observations.

---

## INTRODUCCIÓN

---

### ✓ OBJETIVOS DE ESTUDIO

1. Realizar el estudio de la casuística de los tumores mastocitomas y no mastocitomas adecuados para recibir el tratamiento con ITKs.
2. Estudiar la respuesta y el beneficio clínico en el tratamiento con ITKs en tumores mastocitomas y otros tumores no mastocitomas.
3. Valorar los posibles efectos secundarios de este grupo de fármacos.
4. Ampliar el estudio del tratamiento de neoplasias no mastocitomas con este tipo de fármacos, potenciando el uso de los inhibidores de la tirosinkinasa como terapia alternativa a la quimioterapia convencional en determinadas neoplasias.
5. Establecimiento de futuras líneas de investigación en este campo.

### ✓ LUGAR DE REALIZACIÓN

FACULTAD DE VETERINARIA (UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA)

- Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza
- Unidad de Patología Médica del Departamento de Patología animal

### ✓ REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Las neoplasias son “nuevos crecimientos” que se desarrollan de forma incoordinada y persistente, pueden ser benignos o malignos, aunque si usamos el término “cáncer” suele estar limitado a crecimientos malignos. El desarrollo del cáncer es una suma de procesos anormales en el ADN celular, entre los cuales el fundamental es la alteración de los genes que controlan el crecimiento tanto celular con vascular (angiogénesis), la diferenciación, la apoptosis y procesos de migración celular e invasión<sup>1</sup>.

Al igual que en medicina humana, las opciones de tratamiento se resumen en tres grupos: cirugía, radioterapia o quimioterapia. La elección de un tratamiento u otro viene determinada por la biología, histopatología, grado y extensión de cada tipo tumoral.

Centrándonos en el tratamiento con quimioterapia, la base de los quimioterápicos convencionales es su actuación en el proceso de crecimiento y división celular, por lo que su objetivo son aquellas células en división, pero hay más tipos celulares que se dividen rápidamente, por lo que también son objetivo de este tipo de fármaco células de la médula ósea, tracto digestivo, etc<sup>1,2</sup>.

De este hecho viene la necesidad de una terapia dirigida contra ciertos tipos tumorales. Hay algunos mecanismos moleculares comunes en las células tumorales, y uno de ellos en el que se ha puesto especial atención como diana de las nuevas terapias contra el cáncer es la familia de las proteínas kinasa, que se divide en dos grupos<sup>1,3</sup>:

- Proteínas tirosin kinasa (TKs)
  - TKs en membrana o superficie celular, receptores tirosin kinasa (RTKs)
  - TKs citoplasmáticas
  - TKs nucleares
- Proteínas serina/treonina kinasa (STKs)

Las proteínas kinasa influyen en la transducción de señales al interior de la célula a través del receptor tirosin kinasa, mediante fosforilación de las mismas. Es un receptor celular asociado a una señalización intracelular que se activa mediante un estímulo externo concreto, un factor de crecimiento determinado, y se transmite a través del citoplasma mediante las TKs citoplasmáticas enviando una señal al núcleo, donde se encuentran las TKs nucleares, y desencadenándose finalmente la respuesta celular (crecimiento celular, diferenciación, sobrevivencia y muerte programada o apoptosis)<sup>1,4</sup>.

Este es el mecanismo normal de activación (Figura 1), pero en ocasiones, este receptor se activa sin necesidad de esa unión y se produce un crecimiento celular incontrolado, una disminución de la apoptosis e inicio de la angiogénesis imprescindible para la formación de la neoplasia. Estas situaciones se pueden recoger en tres grandes grupos<sup>1,4,5</sup>:

- ⇒ Estimulación por parte de las células, las células tumorales producen el factor de crecimiento necesario para la activación.
- ⇒ Mutación del RTK (receptor de tirosinkinasa), que conlleva un cambio en la estructura del receptor por el cual no necesita el factor de crecimiento para activarse.
- ⇒ Sobreexpresión.

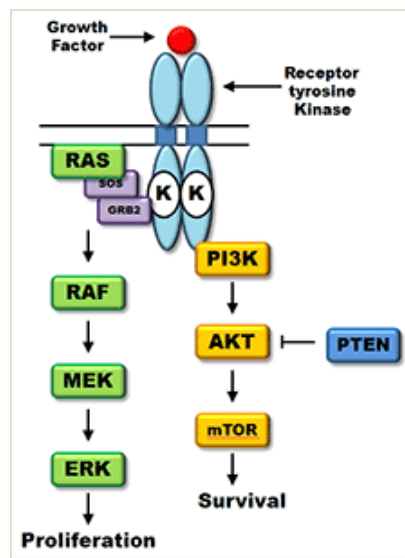


Figura 1. Activación del receptor tirosinkinasa mediante la unión de un factor de crecimiento.

(<http://colectivogist.wordpress.com>)

## INICIO DE LOS ITKS COMO TERAPIA ANTITUMORAL EN MEDICINA HUMANA

Basandose en este hecho, y ante la necesidad de nuevos fármacos, en medicina humana se ha investigado la forma de inhibir estas proteínas implicadas en la formación de la neoplasia. Se han desarrollado varios mecanismos útiles aunque los dos más efectivos han sido el desarrollo de anticuerpos antireceptores e inhibidores de receptores de bajo peso molecular<sup>1,3,4</sup>.

El mecanismo de los anticuerpos antirreceptores es iniciar una respuesta inmune contra las células tumorales así como impedir la unión del RTKs al factor de crecimiento determinado (Tabla I)<sup>5</sup>. Los inhibidores de los receptores de bajo peso molecular actúan deteniendo la transducción de la señal al núcleo, impidiendo la fosforilación, esto se consigue bloqueando el sitio de unión del ATP (Tabla II)<sup>5</sup>.



Tabla I: Anticuerpos antireceptores aprobados para el uso en medicina humana.

PRINCIPIO ACTIVO	DIANA MOLECULAR	TIPOS TUMORALES
<b>Trastuzumab</b>	HER2 (erbb2) EGFR	Cáncer de mama, ovárico, prostático y pulmonar
<b>Cetuximab</b>	EGFR	Cáncer de colon
<b>Anticuerpo monoclonal</b>	VEGFR2	Cáncer de colon
<b>Panitumumab</b>	EGFR	Cáncer de colon

\*HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico. VEGFR2: receptor 2 del factor de crecimiento vascular endotelial.

Tabla II: Inhibidores de bajo peso molecular aprobados para el uso en medicina humana.

PRINCIPIO ACTIVO	DIANA MOLECULAR	TIPOS TUMORALES
<b>Imatinib</b>	Bcr- Abl, Kit, PDGFR	Leucemia mieloide crónica (LMC), tumor estromal gastrointestinal (GIST)
<b>Gefitinib</b>	EGFR	Cáncer de pulmón
<b>Sorafenib</b>	Kit, FLT3, VEGFR2/3, PDGFR	Carcinoma renal
<b>Sunitinib</b>	Kit, FLT3, VEGFR1-3, PDGFR, CSF-1R, RET	CR, GIST
<b>Dasatinib</b>	Bcr-Abl, Src, Kit, EPHA2, PDGFR	LMC, LLA (leucemia linfoblástica aguda)
<b>Nilotinib</b>	Bcr-Abl, Kit, PDGFR	LMC
<b>Lapatinib</b>	EGFR, HER2	Cáncer de mama

PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas. EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico. VEGFR2/3: receptor 2/3 del factor de crecimiento vascular endotelial. VEGFR1-3: receptor 2 del factor de crecimiento vascular endotelial. CSF-1R: factor estimulante de colonias de macrófagos. EPHA2: ephrin receptor A2.

En medicina humana, se demostró la implicación de esta familia de proteínas en un proceso tumoral mediante la fusión de dos proteínas Bcr-Abl, estando presente e induciendo a la neoplasia en un 90% de los casos de leucemia mieloide crónica (lmc). Es una anomalía genética conocida como cromosoma Filadelfia, que afecta a los cromosomas 9 y 22, produciéndose una traslocación entre estos dos cromosomas, intercambiando sus posiciones. El código del gen Abl es capaz de añadir grupos fosfato

a residuos de tirosina, y la fusión de estas dos proteínas da lugar a una proteína activa y capaz de enviar señales de forma constante al núcleo, lo que causa proliferación celular y protección contra la apoptosis<sup>1,3,4</sup>.

A partir de este descubrimiento se diseñó el primer fármaco capaz de inhibir la cascada de señales provocada por la fusión de estas dos proteínas, primero conocido como ST571 y más tarde como imatinib mesilato (Glivec<sup>®</sup>, Novartis AG, Basilea, Suiza). Esto supuso un gran éxito en la terapia anticancerígena y se han intentado desarrollar otros fármacos con las mismas propiedades tanto para la medicina humana como posteriormente para la medicina veterinaria<sup>1,5</sup>.

### INICIO DE LOS ITKS COMO TERAPIA ANTITUMORAL EN MEDICINA VETERINARIA

A la vista de los resultados obtenidos en el campo de la oncología humana, se trasladó el estudio a la oncología veterinaria, y aunque faltan estudios, los RTKs e inhibidores de los mismos están bien estudiados y documentados (Tabla III)<sup>3</sup>.

Tabla III: Nombre de RTKs, factor de crecimiento y tipo tumoral en el que se encuentran.

RTK	FACTOR CRECIMIENTO	TIPO TUMORAL
<b>KIT</b>	Stem Cell Factor	Mastocitoma canino Mastocitoma felino Hemangiosarcoma canino
<b>MET</b>	Hepatocyte Growth Factor	Múltiples tumores caninos (ej. osteosarcoma, melanoma, sarcoma histiocítico, mastocitoma)
<b>IGF-1R</b>	Insulin-like Growth Factor-1	Osteosarcoma canino Melanoma
<b>EGFR</b>	Epidermal Growth Factor	Tumor mamario canino Tumor pulmonar Tumor de células de transición Carcinoma nasal
<b>HER2</b>	Epidermal Growth Factor	Carcinoma mamario canino y felino Osteosarcoma canino

<b>PDGFR</b>	Platelet-derived Growth Factor	Osteosarcoma canino Hemangiosarcoma canino Sarcoma del punto de inyección felino
<b>VEGFR2</b>	Vascular Endothelial Growth Factor	Hemangiosarcoma canino Melanoma Carcinoma nasal Tumor vascular
<b>FGFR1,2</b>	Basic Fibroblast Growth Factor	Hemangiosarcoma canino Tumor vascular
<b>TrkA</b>	Nerve Growth Factor	Osteosarcoma Canino

En oncología veterinaria contamos con dos fármacos comercializados para inhibir específicamente determinados receptores tirosin kinasa, cuyos principios activos son toceranib fosfato y masitinib, los cuales se ha comprobado su eficacia en ciertos tipos tumorales y en otros continúa en estudio<sup>1,3</sup>.

#### ➤ **Uso de toceranib**

El toceranib fosfato se comercializó con el nombre de Palladia<sup>®</sup> (Pfizer Animal Health Inc., New Jersey, USA) en 2009 y un año más tarde se extendió a Europa. Es una molécula pequeña que tiene actividad en la angiogénesis patológica, en la proliferación y crecimiento tumoral, y en la progresión metastática del cáncer, bloqueando selectivamente varios miembros del grupo de RTKs<sup>6,7,8</sup>:

- ⇒ VEGFR2 (receptor del factor de crecimiento vascular endotelial) localizado en las células endoteliales.
- ⇒ PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas) localizado en los pericitos.
- ⇒ KIT (receptor del factor de células madre) localizado en las células tumorales.

Estos RTKs son los principales, aunque también actúa frente a CSF-1, FLT-3 y probablemente Ret. Los dos primeros son responsables de la angiogénesis tumoral, lo que conllevaría secundariamente al crecimiento del tumor, mientras que el tercero es

responsable de forma directa del crecimiento tumoral y de la protección frente a la apoptosis<sup>5</sup>.

El toceranib muestra un efecto antiproliferativo sobre las células endoteliales *in vitro* e induce la parada del ciclo celular y posterior apoptosis en líneas celulares tumorales que expresan mutaciones activadoras en el RTK, c-Kit<sup>8,9</sup>.

La inhibición simultánea de los tres receptores bloqueados por el toceranib inhibe múltiples procesos, llegando a detener el crecimiento del tumor (enfermedad estable) o incluso inducir la regresión tumoral (remisión parcial o completa)<sup>9</sup>.

En un principio, Palladia<sup>®</sup> fue comercializado como terapia frente a tumores mastocitomas poco diferenciados o indiferenciados por su capacidad de inhibición del RTK Kit, pero debido a que actúa sobre otros RTKs su espectro de actividad aumenta frente a otros tipos tumorales, ya que en la mayoría de las neoplasias es imprescindible la angiogénesis mediada por los RTKs antes nombrados.

La dosis recomendada por la Agencia Europea del Medicamento (EAM) es de 3,25 mg/kg p.v. cada dos días durante 2 semanas (7 dosis), con la posibilidad de reducirla hasta 2,2 mg/kg p.v. si aparecieran efectos adversos, que deben ser valorados por el veterinario<sup>6</sup>.

En el estudio preliminar realizado para comercializar el producto, en la fase I, los perros tratados con dosis menores a las recomendadas (2,5 mg/kg p.v.) presentaron un mayor porcentaje de beneficio clínico, entendiendo como beneficio clínico la suma de los perros con enfermedad estable, respuesta parcial y completa, que aquellos a los que se le dio la dosis indicada (3,25 mg/kg p.v.), un 68% frente a un 60%<sup>6</sup>.

Además, esto va unido a una disminución de los efectos adversos por dosis menores y a una mayor posibilidad de combinarlo con otras drogas<sup>9</sup>. Actualmente, se están realizando estudios para valorar la eficacia y los efectos secundarios a dosis menores.

#### ➤ **Uso de masitinib**

El masitinib se comercializó con el nombre de Masivet<sup>®</sup> en 2008 (AB Science, París, Francia) y tres años más tarde en 2011 se extendió a Estados Unidos. Es un inhibidor de los receptores tirosin kinasa, que inhibe de forma potente y selectiva la

forma mutada en la región yuxtamembranosa del receptor c-Kit<sup>6,10-12</sup>. Además, también actúa sobre:

⇒ PDGF (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas).

⇒ FGFR3 (receptor del factor de crecimiento fibroblástico).

Su comercialización tenía como destino su uso exclusivo frente a mastocitomas poco diferenciados o indiferenciados no extirpables (grado II o III) que expresen el receptor tirosin kinasa c-Kit mutante, para lo que se debe confirmar la presencia de dicho receptor. Debido a su especificidad, también se pueden beneficiar de sus efectos enfermedades en las que estén implicadas mastocitos de este tipo, como puede ser el asma felino o la dermatitis atópica canina<sup>5,13</sup>.

Aunque no fue su objetivo principal, la evidencia científica y estudios publicados con posterioridad, indican que puede ser el tratamiento de otros tipos tumorales debido a su mecanismo antiangiogénico al bloquear el RTK PDGF y por su capacidad de inhibir a los mastocitos muchas veces implicados en los infiltrados inflamatorios que preceden al tumor<sup>7,10-12,14,15</sup>.

La dosis recomendada por la Agencia Europea del Medicamento (EAM) es de 12,5 mg/kg p.v. diariamente. Esta dosis es más elevada comparada con la del toceranib, ya que debido a su gran especificidad frente a los RTK le permite tener un perfil de toxicidad más seguro<sup>5,6</sup>. A diferencia del toceranib, no hay estudios que justifiquen el uso de este inhibidor a dosis más bajas o en días alternos.

#### ➤ **Toxicidad de los ITKs**

Al igual que ocurre con todos los quimioterápicos, el tratamiento con inhibidores de los receptores de la tirosin kinasa presenta reacciones adversas, siendo más comunes las alteraciones gastrointestinales<sup>5,7,8</sup>. En la Tabla IV se describen los efectos adversos observados clasificados por su frecuencia, entendiendo como “muy frecuente” aquellos que han aparecido en un animal por cada diez durante el periodo de tratamiento, y como “frecuentes” aquellos que han aparecido en más de un animal pero en menos de diez por cada cien<sup>6,16</sup>.

Además de la clasificación por prevalencia, también se clasifican según la severidad de estos efectos adversos, clasificados en grados del 1-5 (VCOG-CTCAE)<sup>16</sup>:

- Grado 1: asintomáticos o leves signos clínicos, tratamiento no indicado.
- Grado 2: síntomas moderados, tratamiento ambulatorio o intervención no invasiva, limitación de las actividades diarias moderada.
- Grado 3: graves signos clínicos significativos sin riesgo para la vida, hospitalización inmediata o prolongación de la hospitalización, animal incapacitado y con limitación de las actividades diarias moderadas.
- Grado 4: se requiere intervención urgente, efectos secundarios con consecuencias potencialmente mortales.
- Grado 5: muerte relacionada con los efectos adversos.

Tabla IV: Efectos adversos de toceranib y masitinib clasificados en grados según su frecuencia.

ITK	EA MUY FRECUENTES	EA FRECUENTES	GRADO
<b>Toceranib</b>	<b>Leves a moderados</b> Diarrea, neutropenia, pérdida de peso, sangre en las heces diarrea hemorrágica hemorragia gastrointestinal, anorexia, sopor, vómitos, cojera, trastorno músculo esquelético, deshidratación, dermatitis, prurito, incremento de alaninaaminotransferasa, trombocitopenia, disminución de albúmina, disminución del hematocrito.	<b>Leves a moderados</b> Dolor localizado o generalizado, náuseas, taquipnea, polidipsia, flatulencia, pirexia, despigmentación nasal, cambios en el color de la capa, alopecia, infección del tracto urinario, incremento de bilirrubina, incremento de creatinina.	<b>Grado 1 y 2</b>
		<b>Graves</b> Vómitos, diarrea, anorexia, sopor,	<b>Grado 3</b>

		deshidratación, pirexia, sangre en heces, diarrea hemorrágica, hemorragia gastrointestinal, úlcera duodenal, náuseas, septicemia, necrosis de la piel, pérdida de peso, incremento de alaninaaminotransferasa, disminución del hematocrito.	
<b>Masitinib</b>	<b>Leves a moderados</b> Reacciones gastrointestinales (diarreas y vómitos), alopecia.	<b>Leves a moderados</b> Anemia, síndrome de pérdida de proteínas, elevación de las aminotransferasas.	<b>Grado 1 y 2</b>
		<b>Graves</b> Nefrotoxicidad en perros con alteraciones renales previas, neutropenia.	<b>Grado 3</b>

A diferencia de la quimioterapia convencional, la resolución de los efectos de la toxicidad de los ITKs lleva más tiempo, los efectos adversos pueden durar hasta 45 días, por lo que si no son tratados pueden evolucionar de grado 1 a grados 3 y 4<sup>6,16</sup>.

No hay demasiados estudios que nos informe sobre ITKs en la especie felina ni sus efectos secundarios, pero en un estudio de Daly y cols.(2009)<sup>10</sup> se valoró la tolerancia de los gatos sanos a la administración de mastinib y los efectos adversos clínicamente

relevantes. Para ello, a veinte gatos sanos libres de patógenos de colonias específicas de investigación se les administró mastinib vía oral con una dosis de 50 mg diaria durante 4 semanas. Los resultados obtenidos indicaron proteinuria clínicamente relevante en 2/20 (10%), neutropenia en 3/20 (15%), aumento de la concentración de creatinina sérica y efectos gastrointestinales adversos en algunos gatos. En general el mastinib fue tolerado en la mayoría de los gatos, aunque se necesitan estudios de administración y farmacocinéticos a largo plazo para evaluar más los efectos de su uso en gatos.

#### ➤ **Efectividad de los ITKs frente a tumores mastocitomas**

Los mastocitomas son proliferaciones neoplásicas de células cebadas de los tejidos en la dermis y los tejidos subcutáneos. Generalmente son tumores únicos aunque una proporción significativa de los perros se presentan con tumores múltiples. Suelen ocurrir en perros de edad avanzada (edad media 9 años), pero también puede ocurrir en perros de menos de un año. No hay predilección de sexo, y razas como Boxer, Retriever, Boston Terrier y otros Terriers, Pit-Bull y Shar-pei tienen un mayor riesgo de desarrollar mastocitoma. Se puede desarrollar en cualquier lugar del cuerpo del animal y se diferencian en tres grados histológicos según el sistema Patnaik<sup>1,2,3,17</sup>.

- Grado I: Mastocitoma bien diferenciado. Grupos celulares monomórficos, gránulos citoplasmáticos grandes y abundantes de tamaño medio-grande. No evidencia de figuras mitóticas. Se encuentran grupos compactos o filas de células neoplásicas limitadas a la dermis.
- Grado II: Mastocitoma de diferenciación intermedia. Algunas células redondas con forma ovoide pleomórficas. Se observan algunas células con citoplasma menos claro, con gránulos citoplasmáticos grandes e hipercromáticos, aunque algunos tienen citoplasma con gránulos. Áreas finas de edema o necrosis. Hay 0-2 figuras mitóticas por campo de alta definición. El tumor infiltra la dermis y el tejido subcutáneo.
- Grado III: Mastocitoma no diferenciado. Grupos densos de células pleomórficas con citoplasma indiferenciado sin gránulos intracitoplasmáticos evidentes. Hay 3-6 figuras mitóticas por campo de alta definición. Edema, hemorragia, necrosis y ulceración común. El tumor infiltra la dermis y el tejido subcutáneo.



Las opciones de tratamiento dependen de las características clínicas, el estadio clínico y grado. La cirugía es el tratamiento de elección en los mastocitomas caninos localizados y no metastáticos. A veces es necesario una segunda cirugía si en la primera la escisión ha sido incompleta, en este caso también se puede utilizar radioterapia adyuvante o quimioterapia dependiendo del grado histológico del mastocitoma. La radioterapia también se puede utilizar para tratar las metástasis nodales locales y regionales, o adyuvante posquirúrgica después de la escisión incompleta.

La quimioterapia se puede utilizar cuando se requiere terapia sistémica para tratar, retrasar o prevenir la metástasis diseminada en los tumores de alto grado. Tanto la quimioterapia como la radioterapia neoadyuvante previa a la cirugía, permite reducir la carga tumoral y mejorar la probabilidad de lograr una escisión completa.

El tratamiento sistémico con quimioterapia es el más apropiado para los tumores con un alto riesgo de metástasis, grado II y III. Los protocolos de quimioterapia convencional más utilizados son vimblastina con prednisolona; lomustina; vimblastina y lomustina con prednisolona<sup>1,17</sup>.

Los mastocitomas fueron los primeros tumores a los que se destinó el uso de ITKs, debido tanto a su alta prevalencia (16-21%) dentro de los tumores de piel en los perros<sup>17</sup>, como a que en un 15-40% de los mastocitomas caninos el receptor tirosin kinasa c-Kit esta mutado, lo que conlleva mala evolución clínica, aumento del riesgo de metástasis, de la recidiva local y del índice de proliferación del tumor<sup>18,19</sup>.

#### \*Toceranib

El toceranib fue comercializado para el tratamiento de mastocitomas cutáneos caninos no extirpables recurrentes, grado II o grado III (según clasificación Patnaik). La eficacia y seguridad fue evaluada en un estudio clínico de campo multicéntrico, aleatorizado, controlado con un grupo placebo, con enmascaramiento doble, que se llevó a cabo en 10 centros oncológicos de referencia y en el que se incluyeron 151 perros con mastocitomas, con o sin afectación de ganglios linfáticos regionales. El estudio comprendió una fase controlada doble ciego que duró 6 semanas, seguida por una fase no ciega en la que los perros recibieron Palladia<sup>®</sup> durante 144 días<sup>9</sup>. Los resultados del estudio mostraron que los perros tratados con Palladia<sup>®</sup> presentaron una respuesta objetiva significativamente mayor (37,2%) en comparación con los perros

tratados con placebo (7,9%), y en los que hubo respuesta la calidad de vida mejoró significativamente. Tras 6 semanas de tratamiento con Palladia<sup>®</sup> se observó respuesta completa a éste en el 8,1% y parcial en el 29,1%. Los perros con c-Kit mutados presentaron mayor tasa de respuesta (82%) que en los que no se detectó mutación del c-Kit (55%), aunque la duración de la respuesta objetiva no se relacionó significativamente con la situación de mutación c-Kit. La media TPT (tiempo de progresión del tumor) para los perros tratados con Palladia<sup>®</sup> fue de 9 a 10 semanas y para los perros tratados con placebo de 3 semanas. Además, se ha demostrado eficacia del toceranib en tumores mastocitomas tanto con afección de ganglios linfáticos como sin ella<sup>5,6,9,17,20</sup>. Algunos estudios han intentado comprobar la efectividad de combinaciones de ITKs y otros fármacos citotóxicos, o combinados con radioterapia, frente a los tumores mastocitomas, en los que se han obtenido buenos resultados<sup>5</sup>. En un estudio de toceranib con vimblastinase obtuvo una respuesta objetiva del 71%, y en un estudio de toceranib combinado con radioterapia un 78%, aunque no son suficientes, se abre un campo de investigación en el que los resultados están siendo prometedores.

#### \*Masitinib

El masitinib fue comercializado para el tratamiento de mastocitomas caninos no extirpables, grado II o III (según clasificación Patnaik), con el receptor de tipo tirosina quinasa c-Kit mutante confirmado. La eficacia y seguridad fue evaluada en un estudio clínico de campo donde se trató aleatoriamente a 202 perros de diversas razas, de 2 a 17 años, con Masivet<sup>®</sup> a una dosis de 12,5mg/kg p.v. o con placebo, siendo perros con mastocitomas no extirpables de grado II o III que expresaban un receptor de tipo tirosina-quinasa c-Kit mutante y sin evidencia de metástasis<sup>6</sup>. A las 6 semanas de tratamiento no se demostró una mayor tasa de respuesta entre el grupo placebo (15%) y masitinib (16%). En la valoración a los 6 meses se encontró diferencia significativa entre ambos grupos, con un 29% de respuesta para el grupo placebo y un 50% para el grupo con masitinib. El grupo con mastocitoma c-Kit mutado tratado con masitinib mostró un tiempo de progresión tumoral (TPT) significativamente mayor, con una media de 241 días en comparación a los 83 días del grupo placebo, que el grupo con mastocitoma c-Kit no mutado, que mostró un TPT de 140 días respecto a 75 días en el grupo placebo. La respuesta al tratamiento con masitinib se expresó como enfermedad estable, es decir, respuesta estática parcial o completa. El tratamiento con masitinib sólo

debe utilizarse en perros con mastocitomas no extirpables que expresen el receptor de tipo tirosina kinasa c-Kit mutante, por lo que antes del tratamiento debe confirmarse la presencia de este receptor<sup>5,6,17</sup>. Un estudio de Hahn y cols. (2010)<sup>12</sup> corroboró estos resultados y concluyó que la respuesta al tratamiento a las 6 semanas no era predictiva, pero que a los 6 meses el control que había del mastocitoma por parte de los ITKs era altamente predictivo de la supervivencia del animal a largo plazo.

➤ **Efectividad de los ITKs frente a tumores no mastocitomas**

Son varios los motivos por los cuales parece razonable estudiar la actividad de los dos ITKs registrados para veterinaria en tumores no mastocitomas, la obtención de respuestas a estos ITKs durante los primeros estudios clínicos en tumores distintos a mastocitomas, su eficacia en tumores humanos similares a los caninos, la respuesta biológica obtenida tratando varias neoplasias malignas y/o sus metástasis, así como el hecho de que su estudio *in vitro* ha demostrado actividad en varios receptores más. Este último punto es importante ya que además de inhibir los receptores c-Kit, ambos ITKs también inhiben el receptor PDGF y el VEGFR2 en el caso del toceranib, ambos receptores muy implicados en el proceso de la angiogénesis, imprescindible en el desarrollo de cualquier tipo tumoral<sup>5,9,20</sup>. En un estudio de Newman y cols. (2011)<sup>21</sup>, en el que se evaluó a 75 perros con melanoma, se demostró que la expresión del receptor c-Kit era fuerte y difusa por todo el citoplasma de los melanocitos dérmicos, identificándose en diferentes tipos de melanocitos. La expresión c-Kit en cualquier lugar de los melanomas esta correlacionada con una tasa de supervivencia significativamente mayor. Los resultados sugieren que la expresión c-Kit puede estar alterada en melanomas caninos, por lo que se podría probar un tratamiento con ITKs y ser indicador de mejor pronóstico en ciertos tipos de melanomas caninos.

**\*Toceranib**

Actualmente hay varios estudios que avalan la eficacia del toceranib frente a tumores no mastocitomas. A continuación se hace un resumen de los resultados obtenidos en los estudios de London y cols. (2011)<sup>22</sup> en perros y gatos, (Tabla V), Domingo y cols. (2013) en perros (Tabla VI)<sup>8</sup> y Domingo y cols. (2013)<sup>7</sup> en gatos (Tabla VII).

Tabla V: Resumen del estudio de London y cols. (2011).

TIPO TUMOR	PACIENTES	DOSIS	RESPUESTA
<b>Carcinoma de tiroides (n=15 perros)</b>	Cirugía en 5 Radioterapia en 3 Quimioterapia en 7 Tumor primario en 13 y metástasis en 10 (1 en hígado/bazo y 9 en pulmón)	2,75mg/kg p.v. (2,47-3,25) 9/15 casos L-M-V	4 RP; 8 EE BC 80% Duración tratamiento (n=12) 24,5 semanas (11-50)
<b>Carcinoma de cabeza y cuello (n=8 perros)</b> <b>CCE nasal (n=3 perros)</b> <b>CCE oral (n=4 perros)</b> <b>Carcinoma de gls. ceruminosas (n=1 perros)</b>	Cirugía o radioterapia en 3 Metástasis en 3 (2 en nódulo linfáticos y 1 en pulmón)	2,87 mg/kg p.v. (2,5-3,2) 4/8 casos L-M-V	1 RC; 5 RP BC 75% Duración tratamiento (n=6) 19,5 semanas (19-48)
<b>Osteosarcoma con metástasis pulmonar (n=23 perros)</b>	Cirugía y quimioterapia en 21	2,7mg/kg p.v. (2,3-3,25) 13/23 casos L-M-V	1 RP; 10 EE BC 47,8% Duración tratamiento (n=11) 24 semanas (10-42)
<b>Carcinoma nasal (n=7 perros)</b>	Radioterapia en 4 Metástasis en 3	2,67mg/kg p.v. (2,4-3,2) 5/7 casos L-M-V	1 RC; 1 EE BC 71,4% Duración tratamiento (n=6) 18 semanas (12-20)

<b>Carcinoma de sacosanales (n=32 perros)</b>	Terapias distintas en 25 Metástasis en 28 (25 en nódulos linfáticos, 9 en pulmón, 2 en hígado y 11 en otros lugares)	2,81 mg/kg p.v. (2,2-3,25) 22/32 casos L-M-V	8 RP; 20 EE BC 87,5% Duración tratamiento (n=32) 25 semanas (0-47)
<b>CCE (n=13 gatos) SAPI (n=8 gatos) MCT (n=6 gatos)</b>	Efectos adversos: anorexia/pérdida peso 6, vómitos 5, necrosis del tumor 2, enzimas hepáticas elevadas 1, cojera 1, fiebre 1, diarrea 1	2,8 mg/kg p.v. (1,67-4) 3-4 v/semana	CCE RO 8%; BC 54% ISS RO 43%; BC 71% MCT RO 33%; BC 100%

CCE: carcinoma de células escamosas. MST: mastocitoma. SAPI: sarcoma asociado al punto de inyección. RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. EE: enfermedad estable. RO: respuesta objetiva (RC+RP). BC: beneficio clínico (RC+RP+EE). L-M-V: terapia lunes-miércoles-viernes.

Tabla VI: Resumen del estudio de Domingo y cols. (2013).

TIPO TUMOR	PACIENTES	DOSIS	RESPUESTA
<b>Tumor de origen epitelial (n= 71 perros)</b>	En 49, ITK primera opción En 54, ITK segunda opción (tratamiento anterior quirúrgico o citotóxico)	2,58 mg/kg p.v. L-M-V70% Días alternos 30%	17: RC+RP 44: RC+RP+EE 14: EP
<b>Tumor de origen mesenquimal (n=28perros)</b>			2: RC+RP 12: RC+RP+EE 10: EP
<b>Tumor de origen hemolinfático (n= 4perros)</b>			NR

RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. EE: enfermedad estable. EP: enfermedad progresiva. L-M-V: terapia lunes-miércoles-viernes.

Tabla VII: Resumen del estudio de Domingo y cols. (2013).

TIPO TUMOR	PACIENTES	DOSIS	RESPUESTA
<b>Tumor de origen mesenquimal (SAPI) (n=11 gatos)</b>	En 9, ITK primera opción	2,97 mg/kg p.v. L-X-V 60%	Mejor tasa de respuesta (RC/RP) a 30 días 3 SAPI (2 RC y 1 RP)
<b>Tumores de origen epitelial (n=9 gatos)</b>	En 11, ITK segunda opción (tratamiento anterior quirúrgico o citotóxico) 10% no recibieron otra terapia antineoplásica adyuvante al ITK.	Días alternos 20% Cada 72 horas 20%	y 3 CCE nasales (1 RC y 2 RP).

CEE: carcinoma de células escamosas. SAPI: sarcoma asociado al punto de inyección. RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. L-M-V: terapia lunes-miércoles-viernes.

Además, en un estudio de Drut y cols. (2011)<sup>23</sup> con cinco casos de perros con sarcomas en estado terminal, se utilizó toceranib a 2,5 mg/kg p.v. a días alternos con prednisona a 0,5mg/kg p.v., usando esta combinación como último recurso debido a que la invasión tumoral había agotado todas las posibilidades de tratamiento oncológico. Se consiguió estabilización e incluso una regresión temporal de los sarcomas y de sus metástasis pulmonares. Con un tiempo medio de respuesta objetiva de 109 días, el mejor resultado se obtuvo en un perro con sarcoma infraorbitario con lisis ósea, sin extensión metastática, en el que a fecha del estudio llevaba 252 días de respuesta objetiva y continuaba en tratamiento. Un estudio ha intentado comprobar la efectividad de combinaciones de toceranib (2,75 mg/kg p.v.) y ciclosporina (15 mg/m<sup>2</sup>)<sup>24</sup> administrados diariamente en perros con tumores de diferente origen demostrando un aumento de las concentraciones en suero de IFN- $\gamma$ , inversamente proporcional al número de reguladores de células T, después de 6 semanas del tratamiento combinado, concluyendo el efecto inmodulador de esta combinación de fármacos.

\*Masitinib:

Actualmente hay varios estudios que avalan la eficacia del masitinib frente a tumores no mastocitomas. Lawrence y cols. (2011)<sup>11</sup> realizaron dos líneas celulares a

partir de un tumor primario (sarcoma asociado al punto de inyección) y de las lesiones metastáticas de un mismo paciente, demostrando la eficacia del masitinib para inhibir la proliferación celular principalmente asociada al receptor PDGF de una manera dosis-dependiente.

Así mismo, a continuación se hace un resumen de los resultados obtenidos en el estudio de Domingo y cols. (2013) en perros tratados con masitinib (Tabla VIII)<sup>8</sup>.

Tabla VIII: Resumen del estudio de Domingo y cols. (2013).

TIPO TUMOR	PACIENTE	DOSIS	RESPUESTA
<b>Tumores de origen epitelial</b>	Carcinoma hepático (n=1 perro) CCE cutáneo (n=2 perros)	11 mg/kg p.v. Cada 24 horas	Respuesta clínica favorable en 7 (5 de los 7 presentaban un linfoma cutáneo)  De las cuales 1 RC a los 180 días de un linfoma cutáneo.
<b>Tumores de origen mesenquimal</b>	Fibrosarcoma esplénico (n=2 perros) Hemangiosarcoma (n=2 perros)		
<b>Tumores de origen hemolinfático</b>	Linfoma (n=11 perros)		

CEE: carcinoma de células escamosas. RC: respuesta completa.

## METODOLOGÍA

### ✓ ANIMALES Y DISEÑO DEL ESTUDIO

En el presente estudio se incluyeron 18 perros y 5 gatos de distinto sexo, peso, edad y raza, que acudieron al Servicio de Oncología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza durante el periodo 2011-2013 (Tabla I). En todos ellos se confirmó la presencia de algún tipo de neoplasia, bien tumores mastocitomas o tumores no mastocitomas, localizados en distintas regiones anatómicas, y se seleccionaron aquellos en los que por evidencia científica se pensó que el tratamiento con ITKs podían funcionar manteniendo una buena calidad de vida ya sea como enfermedad progresiva, estable, con remisión parcial o total.

Tabla I. Número de animales estudiados (especie y sexo).

ESPECIE	Machos	Hembras	TOTAL
<b>Perros</b>	6	12	18
<b>Gatos</b>	2	3	5

Para el diagnóstico, en todos los casos se hizo una punción con aguja fina (PAF) y estudio citológico de la muestra. En los que fue posible, también se realizó una biopsia para confirmar el grado histológico. En algunos casos, en los que la citología no fue concluyente o no pudo tomarse biopsia, el diagnóstico se llevó a cabo mediante análisis histológico post-mortem.

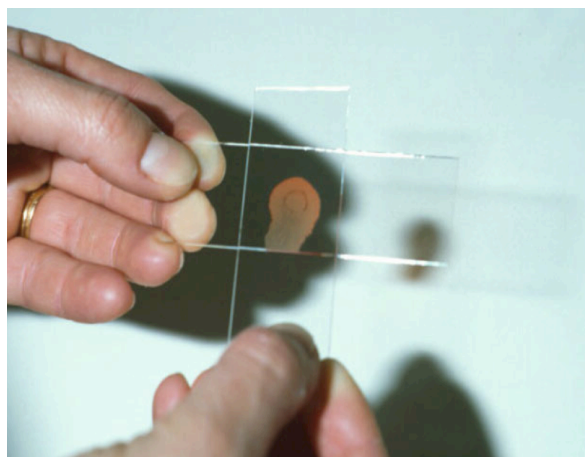


Figura 2. Extensión de una muestra tomada por punción con aguja fina (citología).



El grado histológico de los mastocitomas fue clasificado según el criterio histológico recogido en el Consenso Europeo (Clasificación Patnaik) (Tabla IX).

Tabla IX. Criterios histológicos para determinación del grado de los tumores mastocitomas (Patnaik).

GRADO	CRITERIO HISTOLÓGICO
<b>1: Bien diferenciado</b>	Grupos celulares monomórficos, gránulos citoplasmáticos grandes y abundantes de tamaño medio-grande. No evidencia de figuras mitóticas. Se encuentran grupos compactos o filas de células neoplásicas limitadas a la dermis.
<b>2: Diferenciación intermedia</b>	Algunas células redondas con forma ovoide pleomórficas. Se observan algunas células con citoplasma menos claro, con gránulos citoplasmáticos grandes e hipercromáticos, aunque algunos tienen citoplasma con gránulos. Áreas finas de edema o necrosis. Hay 0-2 figuras mitóticas por campo de alta definición. El tumor infiltra la dermis y el tejido subcutáneo.
<b>3: No diferenciado</b>	Grupos densos de células pleomórficas con citoplasma indiferenciado sin gránulos intracitoplasmáticos evidentes. Hay 3-6 figuras mitóticas por campo de alta definición. Edema, hemorragia, necrosis y ulceración común. El tumor infiltra la dermis y el tejido subcutáneo.

El tipo y grado histológico de los tumores no mastocitomas fue determinado por análisis y estudio anatomopatológico en la Unidad de Anatomía Patológica del Departamento de Patología Animal (Universidad de Zaragoza), según la clasificación propia de cada tipo tumoral.

Para determinar el estadio clínico de las diferentes neoplasias se utilizó el método desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en colaboración con la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) (Tabla X).

Tabla X. Estadaje de las neoplasias por la AJCC en colaboración con la UICC.

<b>T</b>	<b>TUMOR PRIMARIO</b>
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor
<b>T1</b>	Tumor confinado al sitio primario
<b>T2</b>	Tumor confinado al sitio primario pero rupturas
<b>T3</b>	Tumor que invade estructuras adyacentes
<b>N</b>	<b>GANGLIOS LINFÁTICOS</b>
<b>N0</b>	Ganglios no afectados
<b>N1</b>	Ganglios regionales afectados
<b>N2</b>	Ganglios a distancia afectados
<b>M</b>	<b>METÁSTASIS</b>
<b>M0</b>	Sin evidencia de metástasis
<b>M1</b>	Con evidencia de metástasis

Según dicha clasificación se establecieron tres estadios clínicos, donde dependiendo del tipo tumoral, su tamaño (T) posee diferentes límites y algunos de ellos tienen su propia clasificación, aunque siempre basada en esta.

- Estadio clínico I: T0 o T1, N0, M0.
- Estadio clínico II: T1 o T2, N0 o N1, M0.
- Estadio clínico III: T2 o T3, N1 o N2, M1.

Para establecer el estadio y valorar la eficacia del tratamiento, se realizaron analíticas sanguíneas completas periódicas (hemograma y bioquímica). La sangre fue recogida por venopunción yugular directa en tubos con EDTA para el hemograma y tubos con heparina para la bioquímica. Se llevó a cabo en el analizador hematológico LaserCyteDx<sup>®</sup> y bioquímico CatalistDx<sup>®</sup> (IDEXX Laboratories Inc., Barcelona, España) inicialmente en el momento del diagnóstico y en los días determinados para seguimiento del paciente (30, 60, 120, 180, 240, 300 y 360). Además, en algunos pacientes fue necesaria la realización de radiografías, ecografías y ecocardiografías.

Como tratamiento, los animales recibieron toceranib y/o masitinib, que pertenecen a la familia de los inhibidores de la tirosin kinasa (ITKs). Además de estos, algunos pacientes recibieron otro tipo de tratamiento médico necesario para paliar los efectos secundarios o complicaciones derivadas de la enfermedad. La toxicidad provocada por los ITKs está clasificada según la VCOG-CTCAE (Veterinary Cooperative Oncology Group-Common Terminology Criteria for Adverse Events) dentro de la que se incluyen los efectos observados en nuestro estudio (Tabla XI).

Tabla XI. Criterio común sobre la terminología de los efectos adversos (VCOG-CTCAE).

<b>GRADOS EFECTOS</b>	<b>Gr. 1</b>	<b>Gr. 2</b>	<b>Gr. 3</b>	<b>Gr. 4</b>	<b>Gr. 5</b>
<b>Vómitos</b>	< 3 episodios en 24h	3-10 episodios en 24 h o < 5 episodios al día en < de 48h	Múltiples episodios en < de 48h	Peligro de muerte (ej. shock hemodinámico)	Muerte
<b>Diarreas</b>	≤2 deposiciones/ día sobre la línea base. Frecuencia no incrementada, consistencia disminuida	≥3-6 deposiciones/ día sobre la línea base	>6 deposiciones/ día sobre la línea base. Incontinencia de > de 48 h	Peligro de muerte (p.ej. shock hemodinámico)	Muerte
<b>Anorexia</b>	Necesidad de cambio de dieta para mantener el apetito	< 3 días de duración sin pérdida de peso reseñable	3-5 días de duración con pérdida de peso reseñable (> de 10%) o malnutrición	> 5 días de duración. Sin tratamiento peligro de muerte	Muerte

<b>Neutropenia</b>	>1500 $\mu\text{L}^{-1}$	1000-1499 $\mu\text{L}^{-1}$	500-999 $\mu\text{L}^{-1}$	< 500 $\mu\text{L}^{-1}$	Muerte
--------------------	-----------------------------	---------------------------------	-------------------------------	-----------------------------	--------

La pauta de tratamiento estándar usada está basada en la farmacocinética de las drogas usadas y en los estudios publicados. En ambos fármacos la administración se realiza por vía oral, a una dosis de 2,5 mg/kg el Toceranib y 12,5 mg/kg el Masitinib, con variaciones inevitables en función de la respuesta y debido a la imposibilidad de dividir los comprimidos. El protocolo inicial de administración establecido fue lunes-miércoles-viernes, aunque se adaptó a cada paciente en función de las necesidades. El tiempo de administración varió en función de la evolución del caso.

La determinación de la respuesta clínica está basada en los llamados índices de remisión según la clasificación por el Small Animal Clinical Oncology:

- ✓ EP (Enfermedad Progresiva): incremento de más del 25% del tamaño del tumor o desarrollo de nuevas lesiones.
- ✓ EE (Enfermedad Estable): reducción de menos del 50% del tamaño del tumor o incremento de menos del 25% del mismo, sin desarrollo nuevo de lesiones tras el inicio del tratamiento con quimioterapia.
- ✓ RP (Remisión Parcial): reducción de más del 50% del tamaño del tumor, sin desarrollo de nuevas lesiones tras el inicio del tratamiento con quimioterapia
- ✓ RC (Remisión Completa): resolución completa del tumor medible basada en el examen físico o el diagnóstico por imagen tras el inicio del tratamiento con quimioterapia.

El beneficio clínico de este tratamiento se ha clasificado en dos variables (sí o no) en base al estado clínico general del animal, considerando beneficio clínico en todos aquellos pacientes que no tuvieran sintomatología clínica independientemente de la evolución de la neoplasia.

Para la recogida de datos se completó una ficha clínica en la que se indicó la reseña del paciente, los datos de la neoplasia, la historia clínica previa, los datos del tratamiento con ITKS, y la valoración del tratamiento (Apéndice I).

## ✓ ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

La totalidad de los datos recogidos se registra según las variables categóricas (cualitativas) y numéricas (cuantitativas) establecidas para llevar a cabo el análisis estadístico de forma estandarizada según los objetivos previamente planteados. Para ello, se utilizan los programas informáticos Microsoft Excel 2011 (Microsoft Corp., Redmond, USA) y SPSS para Macintosh version 19.0 Software (SPSS Inc., Chicago, USA).

Se realiza un análisis descriptivo y de frecuencias de los datos (n de muestras y porcentaje), separado para cada especie y variable. Dentro de la especie canina se realiza también un análisis independiente entre tumores mastocitomas y tumores no mastocitomas. Las variables registradas son: raza, sexo, edad, peso, método de diagnóstico, tipo y grado histológico, localización de la neoplasia, estadio clínico del paciente, tratamiento médico citotóxico anterior al uso de ITKs, tratamiento quirúrgico, otros tratamientos, tipo de ITK, dosis y pauta de administración, efectos secundarios relacionados con el ITK, uso de fármacos adicionales, motivo de retirada del ITK, valoración de la respuesta clínica (EE, EP, RC y RP), beneficio clínico del tratamiento con ITKs y tiempo de supervivencia (desde inicio del tratamiento con ITKs y total desde el diagnóstico inicial de la neoplasia). Como complemento a dicha información, se incluyen gráficas circulares y de columnas apiladas para las distintas variables analizadas.

Los resultados que se muestran a continuación expresan inicialmente un análisis de los datos epidemiológicos, seguido de la valoración del método de diagnóstico, los tipos tumorales y el tratamiento, y por último se realiza una evaluación de la tolerancia y respuesta clínica al tratamiento con ITKs.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### ✓ EVALUACIÓN DE ITKs EN PERROS

#### • TUMORES MASTOCITOMAS

En este estudio se han incluido un total de 7 perros con proliferación neoplásica de mastocitos, incluyendo 3 machos y 4 hembras. La edad media fue de  $6,00 \pm 1,71$  años (edad mínima registrada 2 y máxima 9). La distribución racial se muestra en la Figura 3. El peso medio fue de  $13,97 \pm 8,45$  kg (peso mínimo registrado 2,7 y peso máximo 28,5).

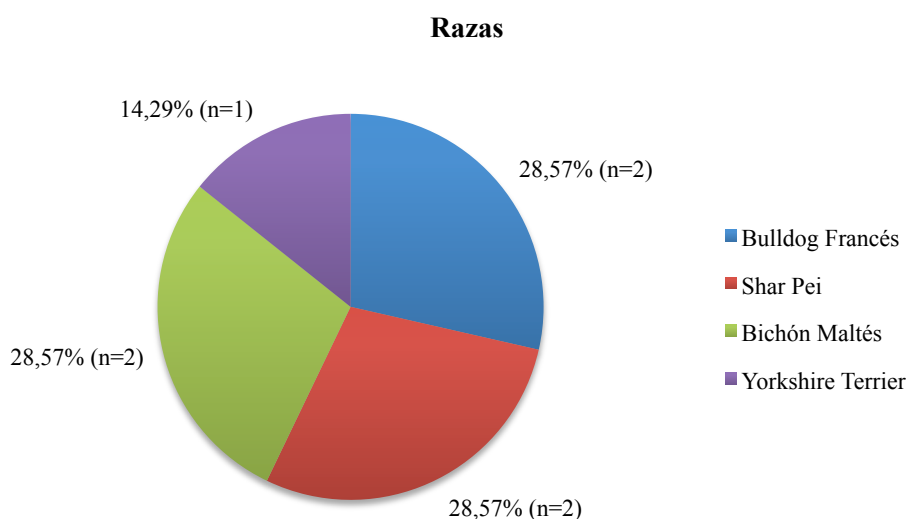


Figura 3. Distribución racial de los 7 perros estudiados con tumores mastocitomas.

#### ⇒ Diagnóstico y tipos tumorales

De los 7 casos analizados, 5 perros (71,43%) padecían una proliferación de mastocitos a nivel local (mastocitoma cutáneo), y 2 perros (28,57%) de forma sistémica (mastocitosis sistémica o mastocitoma diseminado). El diagnóstico se realizó por citología en todos los casos. En 1 caso (14,29%) la citología fue compatible con grado I (diferenciado), en 1 caso (14,29%) fue compatible con grado II-III (poco diferenciado) y en 5 casos (71,49%) compatible con grado III (indiferenciado) (Figura 4). La localización de las neoplasias fue en una extremidad en 3 casos (42,86%), perianal en 1

(14,29%), en el labio superior en 1 (14,29%) y diseminado en 2 (28,57%) (Figura 5). La clasificación según el estadio clínico fue I en 1 animal (14,29%), III en 5 (71,42%) y no pudo ser determinado en 1 con mastocitoma cutáneo (14,29%) (Figura 6).

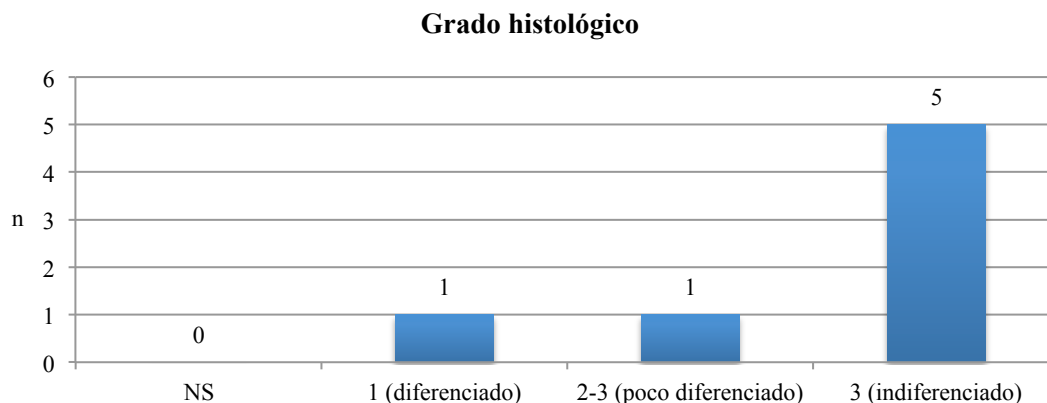


Figura 4. Grado histológico de los tumores mastocitomas en los 7 perros estudiados.

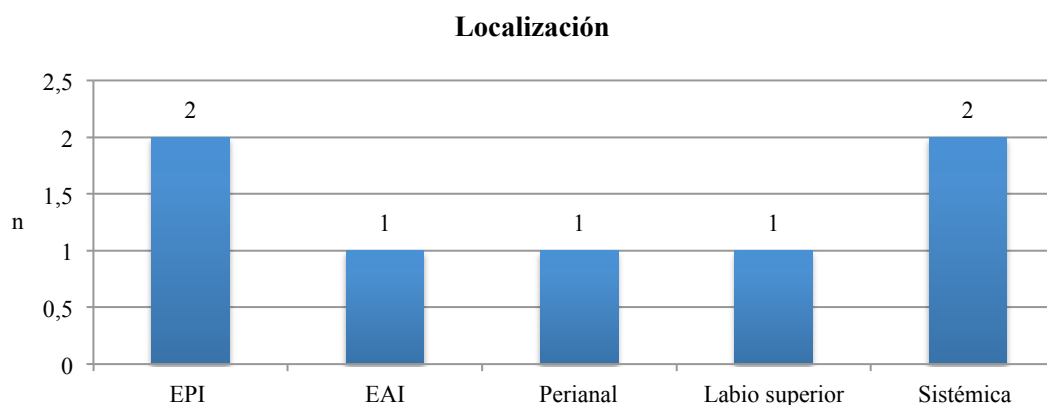


Figura 5. Localización anatómica de los tumores mastocitomas en los 7 perros estudiados.

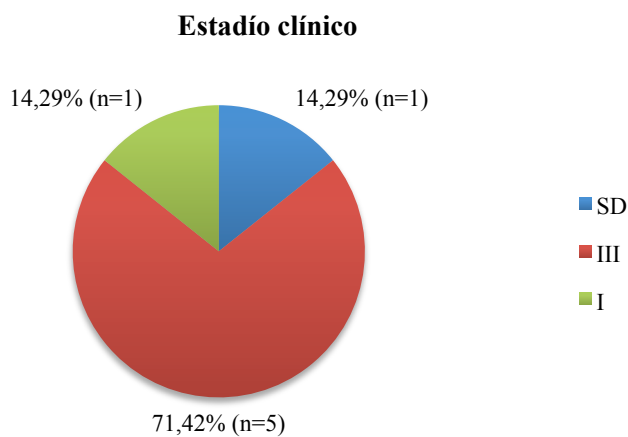


Figura 6. Estadío clínico de los tumores mastocitomas en los 7 perros estudiados.

### ⇒ Tratamiento

De los 7 casos, 3 animales (42,86%) recibieron algún tipo de tratamiento médico citotóxico (dos pacientes lomustina, vimblastina y prednisona, y un paciente vimblastina y prednisona), y otros 3 (42,86%) tratamiento quirúrgico, anteriores al inicio del ITK. Además, 4 animales (57,14%) recibieron otro tipo de tratamiento médico complementario/sintomático. El ITK más utilizado fue el toceranib, en 5 casos (71,42%), mientras que un único animal recibió masitinib (14,29%), y otro caso ambos ITKs consecutivamente (Figura 7).

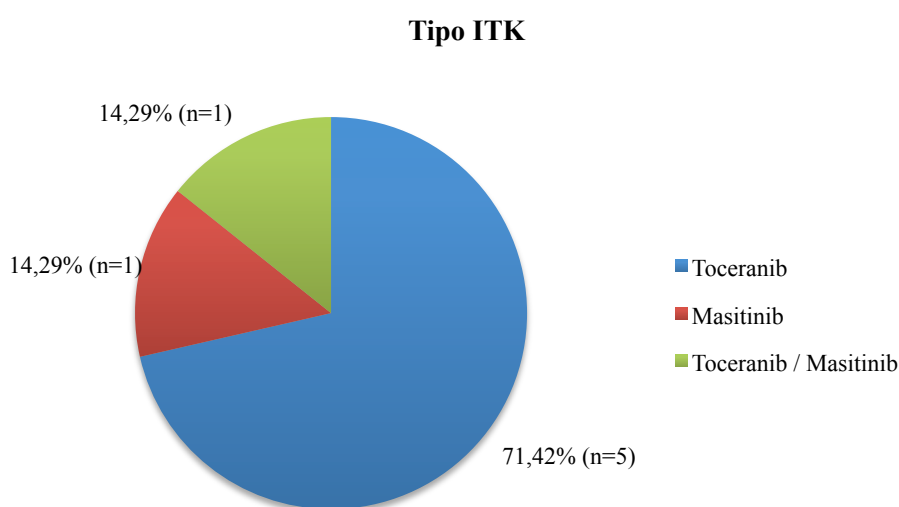


Figura 7. Tipo de ITK usado en los 7 perros estudiados con tumores mastocitomas.

La dosis media de toceranib fue de  $2,24 \pm 0,18$  mg/kg p.v. (dosis mínima 1,8 y máxima 2,5). La pauta más utilizada fue en protocolo de lunes-miércoles-viernes (L-X-V), en 3 casos (60%), seguido de la administración lunes y jueves (L-J) en 1 y cada 48 horas en 1. El perro que recibió sólo masitinib tomó 13 mg/kg p.v. y la pauta de administración fue cada 24 horas. El animal que recibió ambos ITKs recibió 3,1 mg/kg p.v. de toceranib y 15 mg/kg p.v. de masitinib en protocolo lunes-miércoles-viernes (L-M-V) el toceranib, y diariamente el masitinib.

La mayoría de los animales (71,43%) fueron tratados con prednisona como agente adicional. Tan solo 2 casos (28,57%) no recibieron ninguna otra terapia antineoplásica adyuvante al ITK.



### ⇒ Evaluación de la tolerancia al tratamiento

De los animales que fueron tratados con toceranib, 3 presentaron efectos secundarios (diarrea grado I y II, y vómitos grado I y II). El perro que tomó masitinib no manifestó efectos secundarios. El perro que recibió ambos ITKs sufrió vómitos (grado II), diarrea (grado II) y desarrolló neutropenia (grado II) con toceranib mientras que con masitinib no presentó estos efectos adversos.

El motivo de retirada del ITK fue por progresión de la enfermedad en 1 caso (14,29%), por otros motivos no relacionados con el tratamiento en 2 casos (28,57%), y en 3 casos (42,85%) no se retiró hasta el momento de su eutanasia por pérdida de calidad de vida relacionada con la neoplasia. En ningún caso el motivo de retirada del tratamiento fueron los efectos adversos del mismo. En 1 caso el animal continúa con el tratamiento a día de hoy (Figura 8).

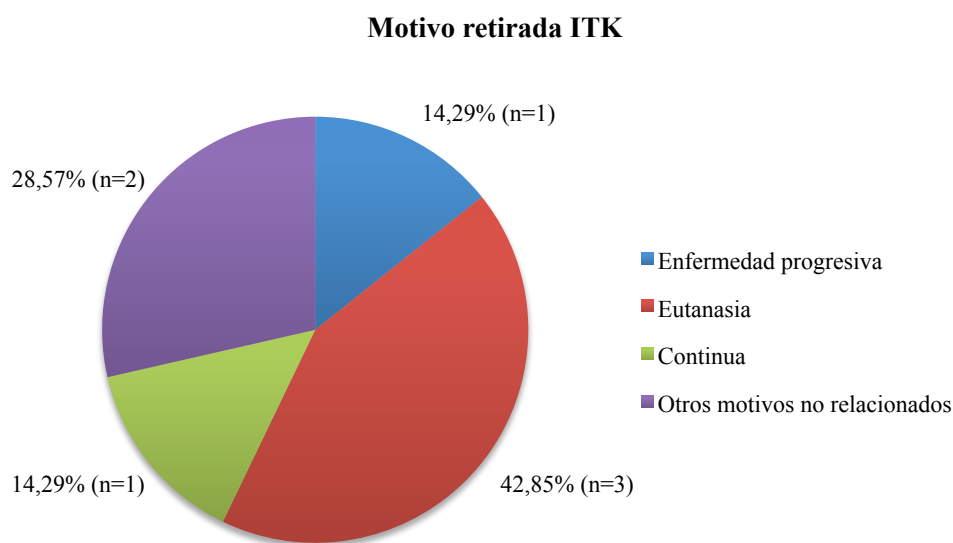


Figura 8. Motivo de retirada del ITK usado en los 7 perros estudiados con tumores mastocitomas.

### ⇒ Evaluación de la respuesta clínica al tratamiento

La valoración de la respuesta clínica según los criterios RECIST (Therasse y cols. 2000) se recogen en la Figura 9.

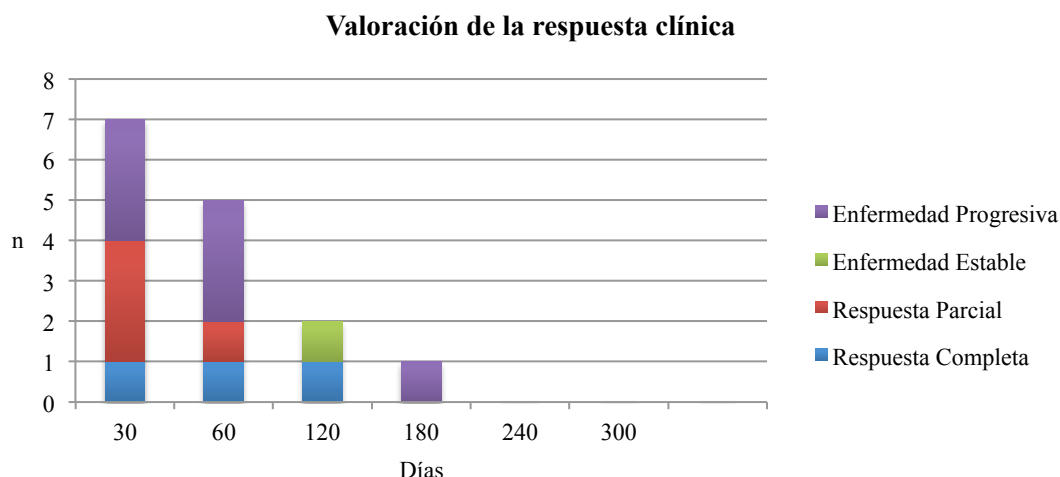


Figura 9. Valoración de respuesta clínica en los 7 perros estudiados con tumores mastocitomas.

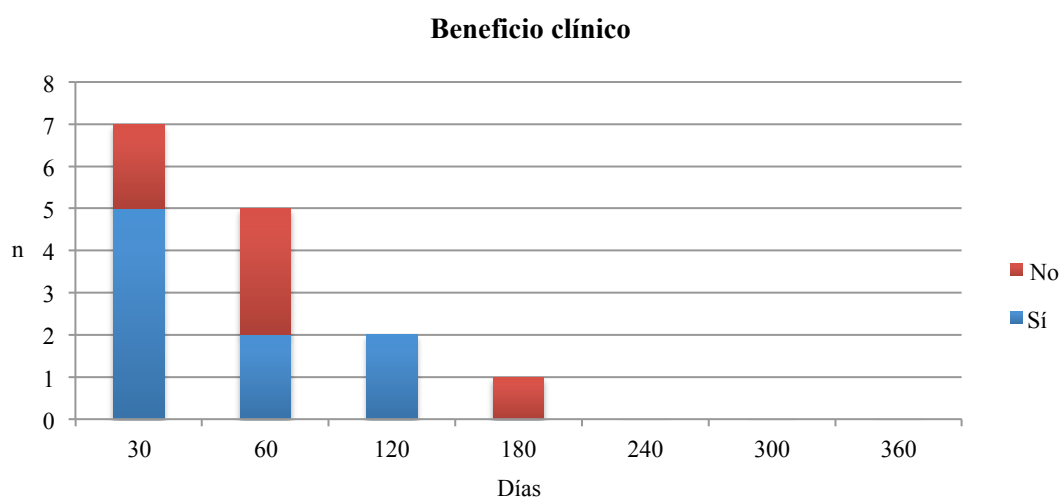


Figura 10. Beneficio clínico en los 7 perros estudiados con tumores mastocitomas.

Es interesante destacar que el grado de respuesta al día 30 de tratamiento, es predictivo de la respuesta general. De esta forma, ningún animal con respuesta parcial, respuesta completa o enfermedad progresiva al final del primer mes mejoró el grado de respuesta a los 60 días de tratamiento. El caso con mejor tasa de respuesta (RC) a los 30 días corresponde al animal con mastocitoma recidivante de localización perianal, que se encontraba en estadio clínico I y que a fecha de hoy continúa en remisión completa.

En el día 30, 5 de los 7 animales presentaban beneficio clínico, 1 con respuesta completa (RC), 3 con respuesta parcial (RP) y 1 con enfermedad progresiva (EP), que a pesar de ello obtuvo beneficio clínico. A los 60 días, 2 de las 3 RP pasaron a ser EP y

perdieron el beneficio clínico del tratamiento. A los 120 días, los 2 casos que mantenían el tratamiento presentaban beneficio clínico y a los 180 días no obtuvo ningún caso beneficio clínico, salvo el que se mantiene con el tratamiento en RC y está esperando a ser valorado en el día 180 (Figura 10).

El tiempo medio de supervivencia desde el inicio del tratamiento con ITK fue de  $92,50 \pm 72,50$  días, mientras que el tiempo medio total de supervivencia desde el diagnóstico inicial de la neoplasia fue de  $107,50 \pm 71,67$  días. Dos de los animales todavía siguen vivos y con tratamiento a día de hoy.

#### • TUMORES NO MASTOCITOMAS

En este estudio se han incluido un total de 11 perros con proliferación neoplásica no mastocitoma, incluyendo 3 machos y 8 hembras. La edad media fue de  $11,27 \pm 1,70$  años (edad mínima registrada 8 y máxima 14). La distribución racial se muestra en la Figura 11. El peso medio fue de  $18,67 \pm 10,22$  kg (peso mínimo registrado 3,7 y peso máximo 43).

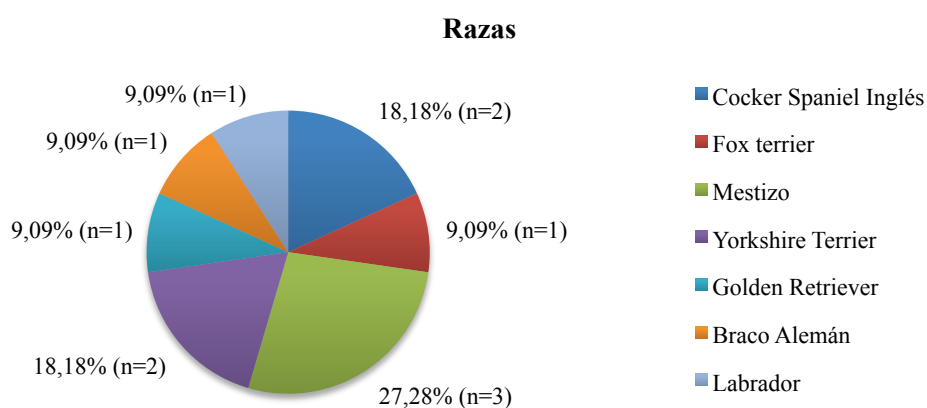


Figura 11. Distribución racial de los 11 perros estudiados con tumores no mastocitomas.

#### ⇒ Diagnóstico y tipos tumorales

De los 11 casos analizados, 4 perros (36,35%) padecían un tumor maligno de origen mesenquimal (sarcoma, melanoma maligno, osteosarcoma), 6 perros (54,56%) padecían un tumor maligno de origen epitelial (adenocarcinoma, carcinosarcoma, carcinoma hepatocelular e inflamatorio de mama) y 1 perro (9,09%) padecía un tumor

neuroendocrino (Figura 12). En 8 casos (72,73%) el diagnóstico se llevó a cabo mediante citología y en 3 (27,27%) por histología con toma de biopsia. En estos 3 casos (carcinoma inflamatorio de mama, melanoma maligno y carcinosarcoma) se conoce el grado histológico (III indiferenciado), en el resto no se ha podido determinar (Figura 13). La localización de las neoplasias fue mamaria en 3 casos (27,28%), oral en 2 (18,18%), hepática en 2 (18,18%), nasal en 1 (9,09%), pulmonar en 1 (9,09%), adrenal en 1 (9,09%) y 1 en las vainas nerviosas (9,09%) (Figura 14). El estadio clínico fue I en 1 animal (9,09%), II en 4 (36,36%), III en 2 (18,18%) y no pudo ser determinado en 4 (36,36%) (Figura 15).

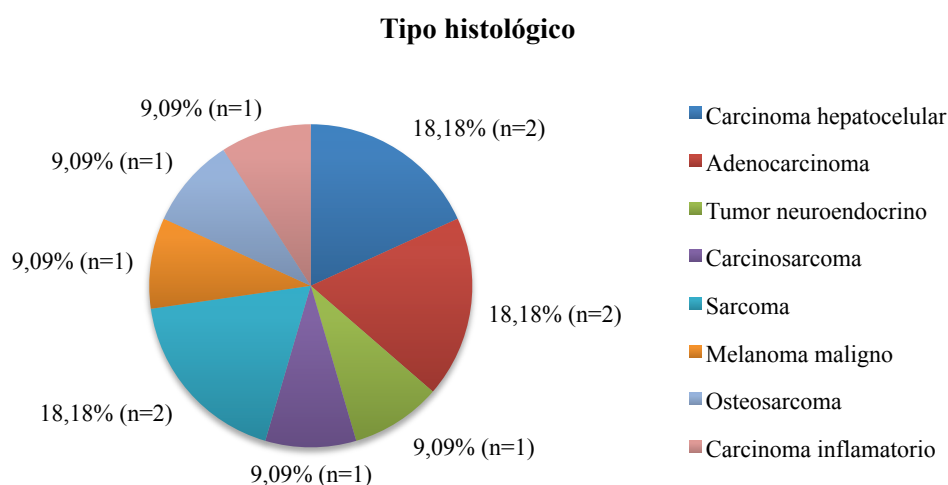


Figura 12. Tipo histológico de los tumores no mastocitomas en los 11 perros estudiados.

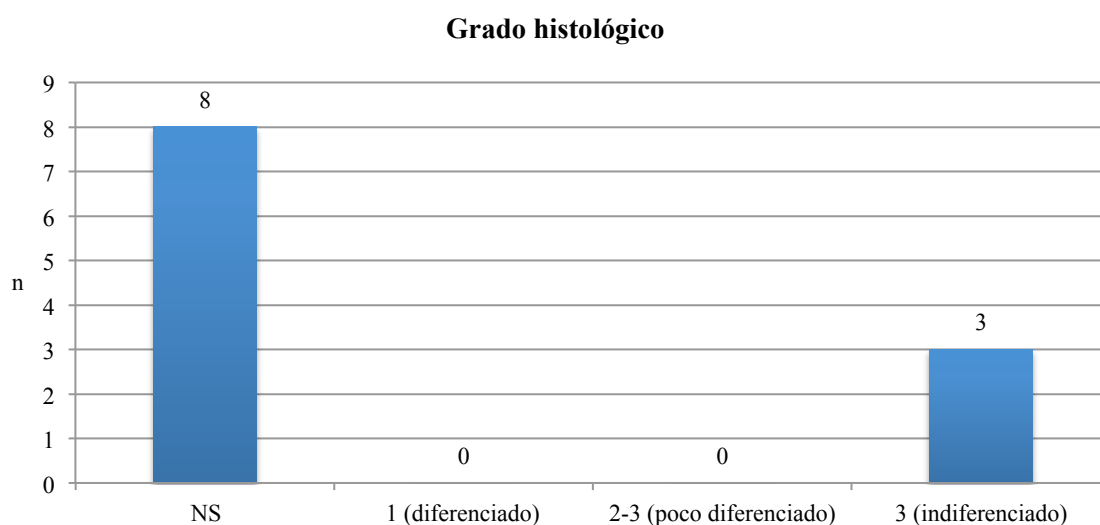


Figura 13. Grado histológico de los tumores no mastocitomas en los 11 perros estudiados.

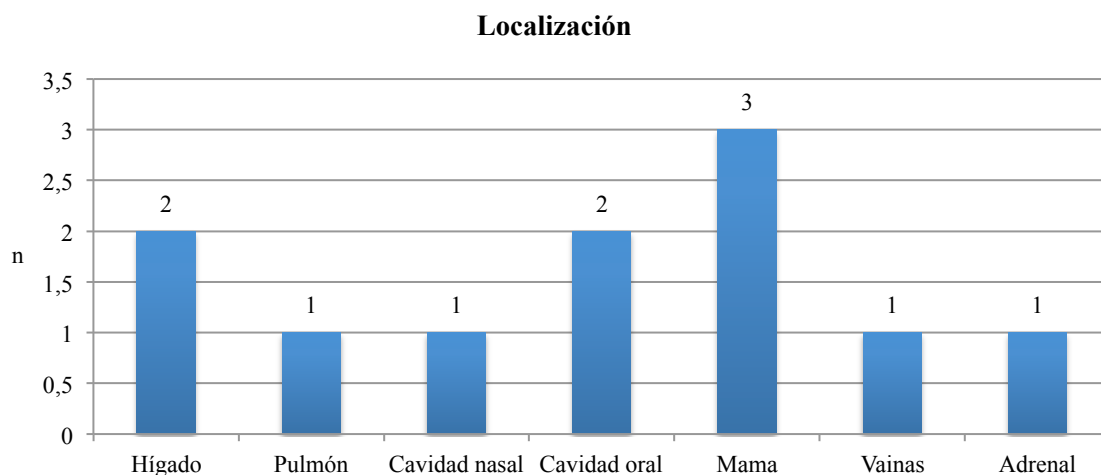


Figura 14. Localización anatómica de los tumores no mastocitomas en los 11 perros estudiados.

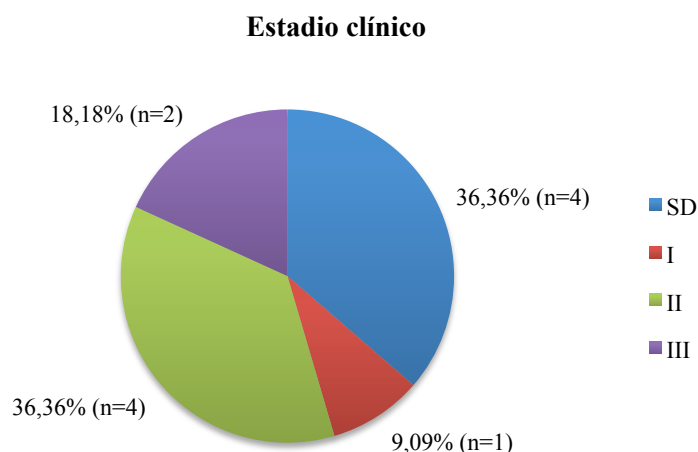


Figura 15. Estadío clínico de los tumores no mastocitomas en los 11 perros estudiados.

### ⇒ Tratamiento

De los 11 casos, 1 animal (9,09%) recibió algún tipo de tratamiento médico citotóxico (mitoxantrona) y 4 (36,36%) tratamiento quirúrgico, anteriores al inicio del ITK. Además, 9 animales (81,82%) recibieron otro tipo de tratamiento médico complementario/sintomático. El único ITK utilizado fue el toceranib. La dosis media de toceranib fue de  $2,33 \pm 0,09$  mg/kg p.v. (dosis mínima 2,1 y máxima 2,5). La pauta utilizada en todos los casos fue en protocolo de lunes-miércoles-viernes (L-X-V). Todos los animales recibieron otra terapia adyuvante al ITK (firocoxib, firocoxib y ciclofosfamida, y cimicoxib).

### ⇒ Evaluación de la tolerancia al tratamiento

De los 11 animales 3 sufrieron efectos secundarios derivados del tratamiento (diarrea grado I y II, vómitos grado I y II, y anorexia grado II). El motivo de retirada del ITK fue por progresión de la enfermedad en 3 casos (27,28%), por otros motivos no relacionados con el tratamiento en 1 caso (9,09%), en 2 casos (18,18%) no se retiró hasta el momento de su eutanasia por pérdida de calidad de vida relacionada con la neoplasia y en otros 2 casos (18,18%) por efectos secundarios. En 3 casos (27,28%) los animales continúan con el tratamiento a día de hoy.

### ⇒ Evaluación de la respuesta clínica al tratamiento

La valoración de la respuesta clínica según los criterios RECIST (Therasse y cols. 2000) se recoge en la Figura 16.

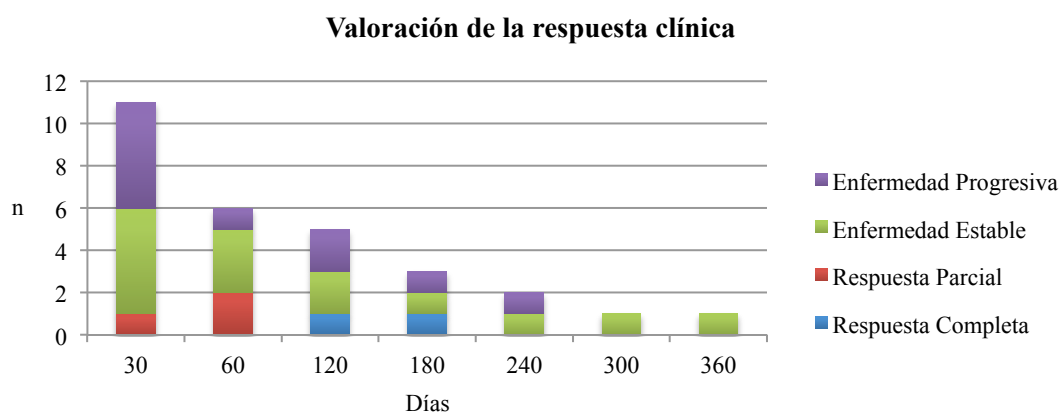


Figura 16. Valoración de respuesta clínica en los 11 perros estudiados con no tumores mastocitomas.

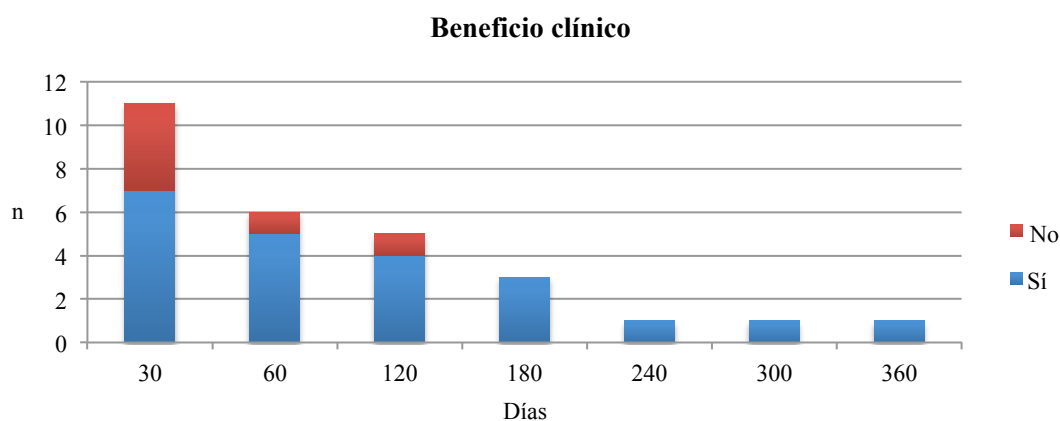


Figura 17. Beneficio clínico en los 11 perros estudiados con tumores no mastocitomas.

Es interesante destacar que el grado de respuesta al día 30 de tratamiento, es predictivo de la respuesta general. De esta forma, ningún animal con respuesta parcial, enfermedad estable o progresiva al final del primer mes mejoró el grado de respuesta a los 60 días de tratamiento. El caso con mejor tasa de respuesta (RP) a los 30 días corresponde al animal con sarcoma de localización oral.

A los 30 días, 7 de los 11 animales presentaban beneficio clínico, 1 con respuesta parcial (RP), 5 con enfermedad estable (EE) y 1 con enfermedad progresiva (EP), que a pesar de ello obtuvo beneficio clínico. A los 60 días, 5 de los 6 casos presentaron beneficio clínico, 2 casos con RC y 3 con EE. A partir de los 180 días, el 100% de los casos que seguía con tratamiento tenía beneficio clínico (Figura 17).

El tiempo medio de supervivencia desde el inicio del tratamiento con ITK fue de  $107,22 \pm 86,52$  días, mientras que el tiempo medio total de supervivencia desde el diagnóstico inicial de la neoplasia fue de  $127,00 \pm 82,00$  días. Uno de los animales todavía sigue vivo y en tratamiento a día de hoy.

## ✓ **EVALUACIÓN DE ITKS EN GATOS**

En este estudio se han incluido un total de 5 gatos con diversos tipos de tumores de aparición espontánea, incluyendo 2 machos y 3 hembras. La edad media fue de  $10,60 \pm 1,68$  años (edad mínima registrada 7 y máxima 14). La raza fue en todos los casos común europeo. El peso medio fue de  $3,97 \pm 1,11$  kg (peso mínimo registrado 2,5 y peso máximo 6,75).

### ⇒ **Diagnóstico y tipos tumorales**

De los 5 casos analizados, 2 gatos (40%) padecían un tumor maligno de origen mesenquimal (fibrosarcoma), 1 gato (20%) padecía un tumor maligno de origen epitelial (adenocarcinoma) y otro gato (20%) padecía un tumor maligno de origen hemolinfático (linfoma) (Figura 18). El diagnóstico se realizó por citología en todos los casos. Sólo del adenocarcinoma se conoce el grado histológico (III indiferenciado), el resto no se han podido determinar (Figura 19). La localización de las neoplasias fue interescapular en 2 casos (40%), retrobulbar en 1 (20%), mamario en 1 (20%) y nasal en 1 (20%),

coincidiendo los tumores de origen mesenquimal en la localización interescapular (Figura 20). El estadio clínico fue I en 1 animal (20%), II en 2 (40%), III en 1 (20%) y no pudo ser determinado 1 con sarcoma (20%) (Figura 21).

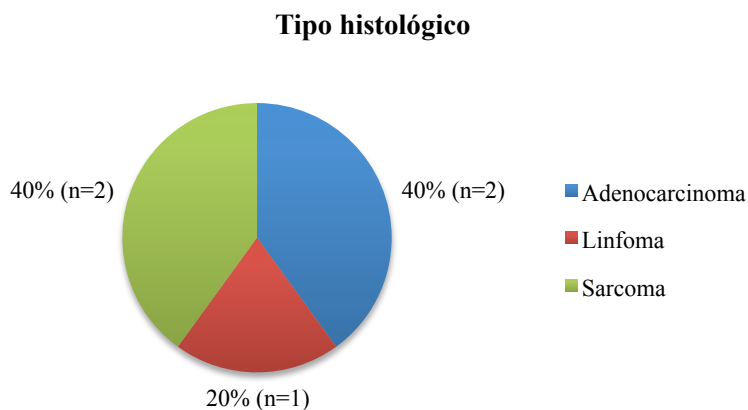


Figura 18. Tipo histológico de los tumores en los 5 gatos estudiados.

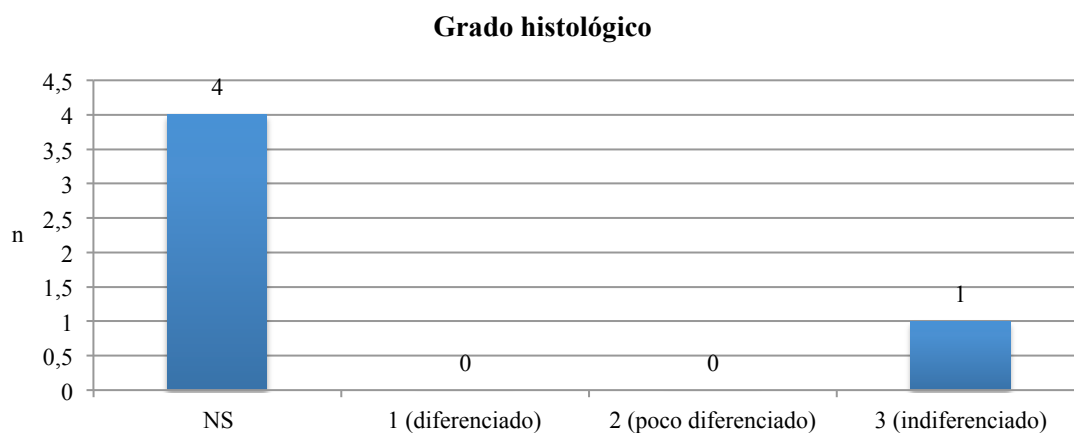


Figura 19. Grado histológico de los tumores en los 5 gatos estudiados.

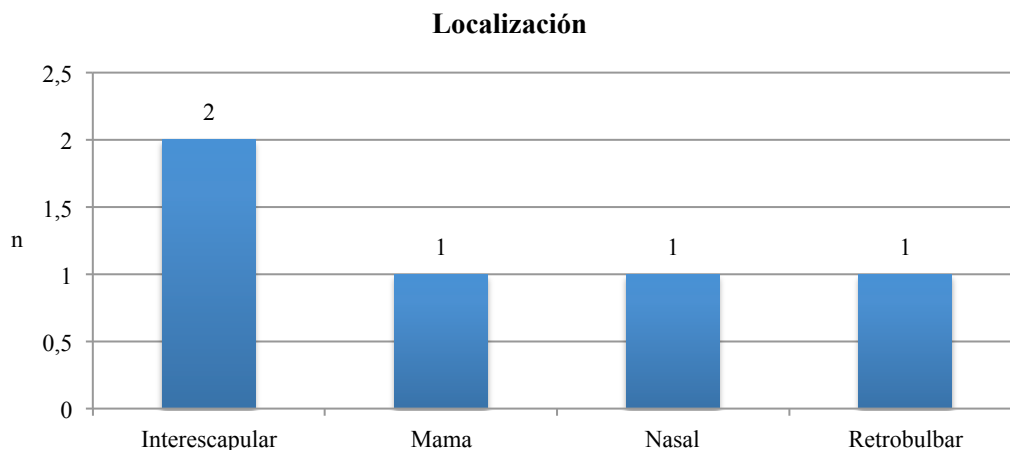


Figura 20. Localización anatómica de los tumores en los 5 gatos estudiados.



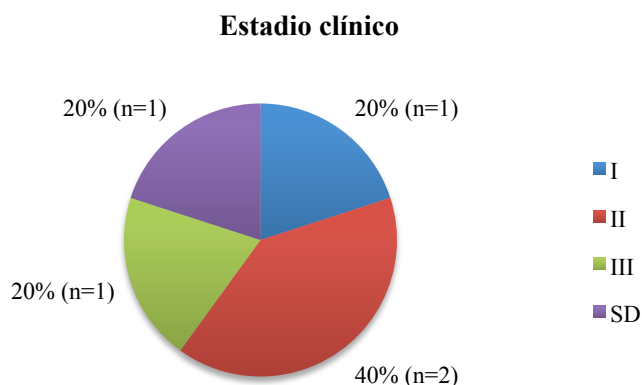


Figura 21. Estadio clínico de los tumores en los 5 gatos estudiados.

### ⇒ Tratamiento

De los 5 casos, 1 animal (20%) recibió algún tipo de tratamiento médico citotóxico (protocolo COP de linfoma y lomustina) y 1 (20%) tratamiento quirúrgico (mastectomía radical), anteriores al inicio del ITK. Además, 2 animales (40%) recibieron otro tipo de tratamiento médico complementario/sintomático. El ITK más utilizado fue el toceranib, en 4 casos (80%), mientras que un único animal recibió masitinib (20%) (Figura 22).

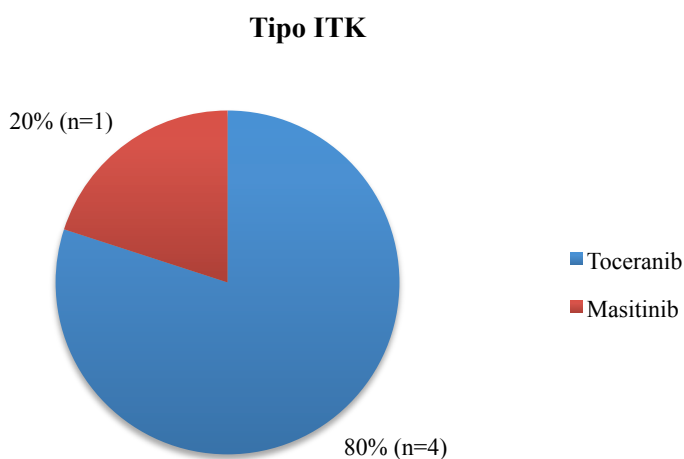


Figura 22. Tipo de ITK usado en los 5 gatos estudiados.

La dosis media de toceranib fue de  $3,03 \pm 0,58$  mg/kg p.v. (dosis mínima 2,4 y máxima 4). La pauta de administración más utilizada fue en protocolo de lunes-miércoles-viernes (L-X-V), en 3 casos (80%), solo en un caso (20%) se administró en

pauta de lunes y jueves (L-J). El gato que recibió masitinib tomó 7,4 mg/kg p.v. y la pauta de administración fue cada 24 horas.

La mayoría de los animales (60%) fueron tratados con firocoxib como agente adicional. Tan solo 2 casos (40%) no recibieron ninguna otra terapia antineoplásica adyuvante al ITK.

### ⇒ Evaluación de la tolerancia al tratamiento

La tolerancia general fue muy buena, ninguno de los animales que recibieron toceranib sufrieron efectos secundarios derivados del tratamiento. El gato que tomó masitinib, manifestó disminución del apetito y un episodio de anorexia de grado II. El motivo de retirada del ITK fue por progresión de la enfermedad en todos los casos que recibían toceranib (80%), mientras que en el caso del gato que recibía masitinib (20%) no se retiró hasta el momento de su eutanasia por pérdida de calidad de vida relacionada con la neoplasia (Figura 23).

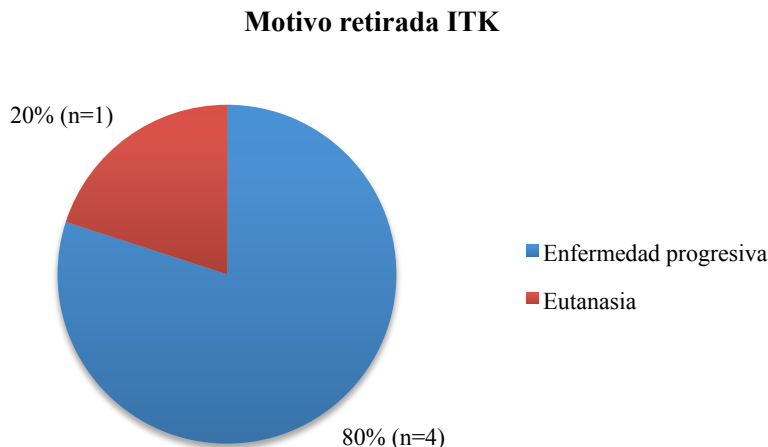


Figura 23. Motivo de retirada del ITK usado en los 5 gatos estudiados.

### ⇒ Evaluación de la respuesta clínica al tratamiento

La valoración de la respuesta clínica según los criterios RECIST (Therasse y cols. 2000) se recoge en la figura 24.

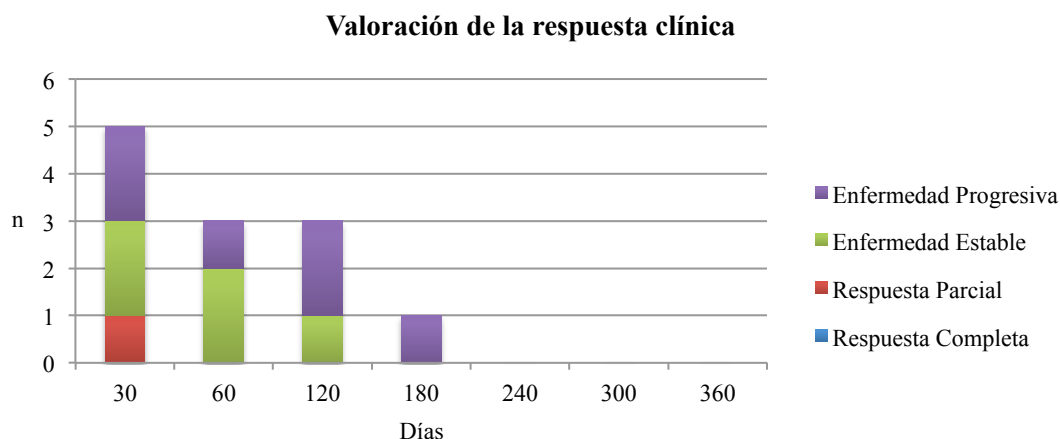


Figura 24. Valoración de respuesta clínica en los 5 gatos estudiados.

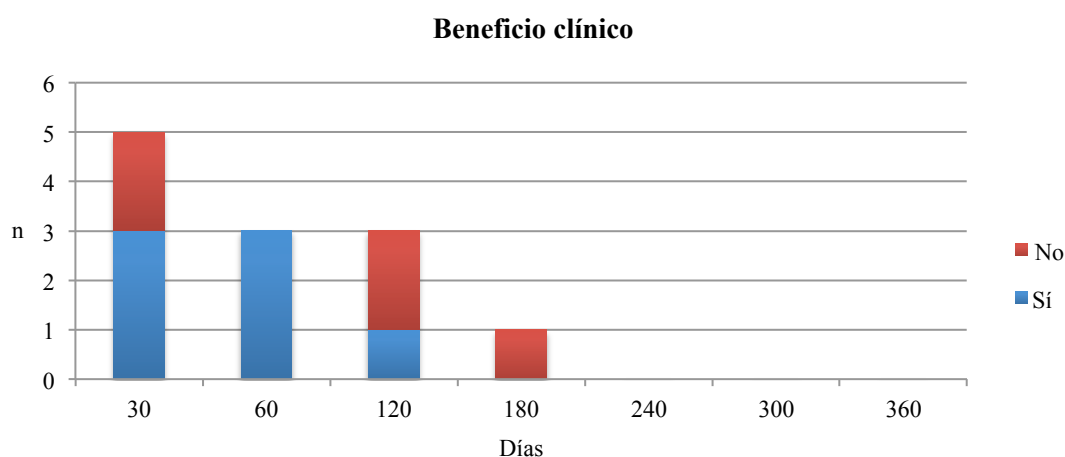


Figura 25. Beneficio clínico en los 5 gatos estudiados.

Es interesante destacar que el grado de respuesta al día 30 de tratamiento es predictivo de la respuesta general. De esta forma, ningún animal con respuesta parcial, enfermedad estable o enfermedad progresiva al final del primer mes mejoró el grado de respuesta a los 60 días de tratamiento. El caso con mejor tasa de respuesta (RP) a los 30 días corresponde al animal con sarcoma de localización interescapular, que se encontraba en estadio clínico II.

En el día 30, 3 de los 5 animales presentaban beneficio clínico, 1 con respuesta parcial (RP) y 2 con enfermedad estable (EE). A los 60 días, de los 3 animales que continuaban con el tratamiento, todos presentaron beneficio clínico. Es interesante destacar que 1 de los 3 padecía enfermedad progresiva, pero a pesar de ello obtuvo

beneficio clínico, ya que sintomatológicamente el animal estaba bien. A partir de los 120 días, sólo uno se beneficiaba clínicamente del tratamiento con ITKs (Figura 25).

El tiempo medio de supervivencia desde el inicio del tratamiento con ITK fue de  $84,14 \pm 43,92$  días, mientras que el tiempo medio total de supervivencia desde el diagnóstico inicial de la neoplasia fue  $140,40 \pm 47,68$  días.

## ✓ COMPARACIÓN DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El principal ITK utilizado en nuestro estudio fue toceranib, sobre todo en el caso de tumores no mastocitomas, debido a que éste tiene capacidad de inhibir más tipos de receptores<sup>5,6,20,25</sup>. En los animales en los que se utilizó masitinib fue por facilidad del propietario para conseguir el fármaco. El caso en el que se emplearon los dos fármacos fue un mastocitoma, el tratamiento se inició con toceranib pero el animal presentaba efectos adversos y al bajar la dosis, progresó la neoplasia, por lo que se decidió cambiar a masitinib.

La dosis utilizada de toceranib fue  $2,24 \pm 0,18$  mg/kg p.v. en los casos de tumores mastocitomas en perros,  $2,33 \pm 0,09$  mg/kg p.v. en los tumores no mastocitomas en perros y  $3,03 \pm 0,58$  mg/kg p.v. en los tumores felinos. Estas dosis son superiores a las indicadas para el fármaco ( $3,25$  mg/kg p.v.)<sup>6</sup>, pero hay estudios que avalan el uso de dosis más bajas obteniendo igualmente buen resultado, ya que se reducen los efectos secundarios y es más fácil combinarlo con otro tipo de tratamiento citotóxico<sup>5</sup>.

La dosis utilizada de masitinib fue  $13$  mg/kg p.v. en los casos de tumores mastocitomas en perros y de  $7,4$  mg/kg en el único caso de neoplasia felina. Esta dosis es la recomendada<sup>6</sup>. Aunque hay teorías de que su uso a dosis más bajas también podría ser satisfactorio, no hay suficientes estudios al respecto. Al ser un inhibidor de los receptores tirosin kinasa más específico que el toceranib, se permite un aumento de la dosis empleada<sup>5,6</sup>.

Los efectos adversos presentados durante el tratamiento con toceranib en perros fueron mayoritariamente de tipo gastrointestinal, y un sólo caso presentó neutropenia. Ningún gato manifestó efectos adversos por toceranib. En los tratamientos con masitinib no hubo reacciones adversas en los perros tratados. Sin embargo, el gato que recibió masitinib tuvo episodios de disminución del apetito y anorexia, aunque en

ningún caso estos síntomas superaron el grado II, ni fueron el motivo de retirada, por lo que la seguridad de estos fármacos parece también confirmada en nuestro estudio al igual que en los estudios realizados hasta el momento. No obstante, hacen falta más estudios sobre todo de su toxicidad en gatos<sup>6,7,10</sup>.

En nuestro estudio la duración de los efectos adversos provocados por los ITKs no se prolongó más allá de 7 días, mientras en otros estudios realizados afirman que la resolución de la toxicidad de los ITKs conlleva más tiempo<sup>6,16</sup>.

En cuanto a los mastocitomas en perros, la edad media de presentación son 9 años (7 meses a 15 años). En nuestro estudio la edad media fue menor,  $6,00 \pm 1,71$  años (2 a 9 años). Esto podría explicarse por el bajo número de casos y porque los perros con mastocitomas elegidos debían reunir una serie de cualidades (tratamiento con ITKs), por lo que no representan a la media habitual de presentación del mastocitoma. Lo mismo ocurre en la distribución racial, aunque en este sentido es importante señalar que los dos casos de raza Shar-pei tuvieron un tiempo de supervivencia total desde el diagnóstico del mastocitoma de 40 y 80 días, ambos por debajo de la media ( $107,50 \pm 71,67$  días). Esto puede ser debido a la gran agresividad del mastocitoma cuando afecta a esta raza canina<sup>17</sup>. En cuanto al grado histológico, 5 de los 7 animales presentaban un grado histológico III y estadio clínico III, es decir, con peor pronóstico, siendo seleccionados este tipo de mastocitomas para el tratamiento con ITKs por ser el objetivo de tratamiento del toceranib y masitinib<sup>5,6</sup>.

### ➤ ITKs como tratamiento en perros con tumores mastocitomas

Con el tratamiento con toceranib frente a tumores mastocitomas tenemos un tiempo medio de progresión del tumor de 92,50 días, y dos de ellos continúan en tratamiento a día de hoy. En la bibliografía se recogen tiempos de progresión tumoral de entre 63 y 70 días<sup>9,18</sup>. Aunque nuestra casuística es menor a la recogida en estos estudios, se obtuvieron tiempos medios de progresión tumoral mayores. En el presente estudio, a los 60 días en mastocitomas tratados con toceranib hubo un 14% de RC y un 14% de RP, mientras que en el estudio referencia de London y cols. (2009)<sup>9</sup> la RC es de 8,1% y la RP de 29,1%, mientras que en el caso tratado con masitinib, el tiempo medio de progresión tumoral es mucho menor (40 días), que el obtenido por dichos investigadores

(241 días). Esto podría ser debido a que dicho caso correspondía con un mastocitoma agresivo en un perro de raza Shar-pei<sup>17</sup>.

#### ➤ **ITKs como tratamiento en perros con tumores no mastocitomas**

Es difícil hacer una comparación con los estudios de respuesta al tratamiento con ITKs en tumores no mastocitomas publicados, ya que en cada estudio los tipos tumorales son diferentes, por lo que la comparación debe hacerse entre cada tipo tumoral. Si se realiza de forma general, el tiempo de supervivencia desde el inicio del tratamiento con ITKs es similar en nuestro estudio (107 días de media) al observado en otros estudios, que varían desde 18 semanas<sup>8</sup> a las 30,5 semanas<sup>22</sup>. En cuanto al osteosarcoma con metástasis pulmonar, en la bibliografía<sup>22</sup> se recogen tiempos de supervivencia media de 24 semanas y beneficio clínico en un 47,8%, mientras que en nuestro caso el animal aún continúa en tratamiento, y aunque la enfermedad es progresiva, clínicamente esta bien. El animal con melanoma oral maligno respondió muy bien al tratamiento con toceranib, y durante 180 días tuvo beneficio clínico, lo que puede ser debido a que los melanomas caninos expresan el receptor c-Kit y por eso podrían responder mejor al tratamiento<sup>21</sup>. El animal que padecía un carcinoma inflamatorio de mama no respondió del todo bien al tratamiento con ITKs, tuvo un tiempo de supervivencia desde el inicio del ITK de 60 días, por debajo de la media (107,22 días), que concuerda con la experiencia clínica llevada a cabo en la Universidad Complutense de Madrid (Martínez-Merlo EM, comunicación personal). Los dos casos con sarcomas han respondido bien al tratamiento, con 120 días de supervivencia desde el inicio de éste mientras que el segundo aún continúa en tratamiento después de 180 días. Este hecho concuerda con lo observado en este tipo tumoral en un estudio de Drut y cols. (2011)<sup>23</sup>.

#### ➤ **ITKs como tratamiento antineoplásico en gatos**

Dos de los gatos que mejor respuesta han tenido al tratamiento con ITKs corresponden a animales con sarcomas asociados al punto de inyección. En los pocos estudios realizados en gatos, este tipo tumoral suele presentar las mejores respuestas al tratamiento<sup>7,22</sup>. No obstante, el conocimiento sobre el tratamiento con estos fármacos

dirigido a la especie felina aún es escaso, es más, ni Palladia® ni Masivet® están comercializados para gatos.

- **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Al tratarse de un estudio clínico, la obtención y seguimiento de los casos ha estado supeditado a la voluntad de los propietarios a administrar, seguir y controlar el tratamiento. Conviene señalar además que el tratamiento con ITKs resulta de alto coste económico, sobre todo para perros de talla grande o alto peso.

El número de casos estudiados es bajo así como la representatividad de los mismos, sobre todo de tumores no mastocitomas caninos y felinos.

No se ha podido establecer con seguridad la posible interferencia de las terapias adyuvantes utilizadas en algunos casos.

Hemos evaluado la calidad de vida según nuestro criterio personal, aunque en el mercado existen test para evaluar la calidad de vida objetivamente, aunque su coste extra y su falta de disponibilidad nos impidió su utilización.

---

## CONCLUSIONES

---

1. Este estudio sugiere que los ITKs toceranib y masitinib pueden ser efectivos frente a tumores mastocitomas y frente a algunos tipos tumorales no mastocitomas en la especie canina.
2. La mayor parte de los animales toleró muy bien el tratamiento tanto con toceranib como con masitinib, y en ningún caso se presentaron efectos adversos graves.
3. Los ITKs toceranib y masitinib pueden ser una buena alternativa en la terapia antineoplásica en la especie canina.
4. Son necesarios más estudios para definir cuáles son los tipos tumorales que responden al tratamiento con ITKs y para valorar la toxicidad en la especie felina.



---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. London CA. **Signal transduction and cancer**. En: Withrow y MacEwen's, editores. *Small Animal Clinical Oncology*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunder Elsevier; 2007. p.402-24.
2. Couto CG. **Oncología**. En: Nelson RW y Couto CG, editores. *Manual de medicina interna en pequeños animales*. Madrid: Elsevier; 2006. p.665-701.
3. Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG. **Canine cutaneous mast cell tomour: Morphologic grading and survival time in 83 dogs**. *Vet Pathol* 1984;21:469-474.
4. Morris J, Dobson J. **Patogénesis y biología molecular**. En: Morris J y Dobson J, editores. *Oncología en pequeños animales*. Buenos Aires: Intermédica; 2002. p.1-4.
5. Lara A. **Uso de los inhibidores de la tirosin kinasa en oncología veterinaria**. XI Congreso de Especialidades Veterinarias (CGTA-AVEPA); Córdoba: 2012.
6. EMA: **Palladia, toceranib phosphate y Masivet, masitinib mesylate - European Medicines Agency**. Disponible en: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
7. Domingo V, Ruano R, Martínez de Merlo E, Rodriguez E, Rollon E, Aceña MC, Arconada L. **Clinical response and adverse effects assessment in cats bearing tumors treated whit toceranib**. Annual ESVONC Congress; Lisboa: 2013.
8. Domingo V, Ruano R, Martínez de Merlo E, Rodriguez E, Rollon E, Aceña MC, Arconada L, De Andrés J, Del Castillo N. **Clinical response and adverse effects assessment in dogs bearing non-mast cell tumors treated whit toceranib**. Annual ESVONC Congress; Lisboa: 2013.
9. London CA, Malpas PB, Wood-Follis SL, Boucher JF, Rusk AW, Rosenberg MP, *et al*. **Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phoshase (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision**. *Clin Cancer Res* 2009;15(11):3856-3865.
10. Daly M, Sheppard S, Cohen N, Nabity M, Moussy A, Hermine O, Wilson H. **Safety of masitinib mesylate in healthy cats**. *J Vet Intern Med* 2011;25(2): 297-302.
11. Lawrence J, Saba C, Gogalur R, Lamberth O, Vandenplas ML, Hurley DJ, Dubreuil P, Hermine O, Dobbin K, Turek M. **Masitinib demonstrates anti-proliferative and pro-apoptotic activity in primary and metastatic feline injection-site sarcoma cells**. *Vet Comp Oncol* 2011;10(2):143-154.

12. Hahn KA, Legendre AM, Shaw NG, Phillips B, Ogilvie GK, Prescott DM, Atwater SW, Carreras JK, Lana SE, Ladue T, Rusk A, Kinet JP, Dubreuil P, Moussy A, Hermine O. **Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with non resectable mast cell tumors.** Am J Vet Res 2010; 71(11):1354-1361.
13. Cadot P, Hensel P, Bensignor E, Hadjaje C, Marignac G, Beco L, Fontaine J, Jamet JF, Georgescu G, Campbell K, Cannon A, Osborn SC, Messinger L, Gogny-Goubert M, Dubreuil P, Moussy A, Hermine O. **Masitinib decreases signs of canine atopic dermatitis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 trial.** Vet Dermatol 2011;22(6):554-564.
14. London CA. **Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine.** Top Companion Anim Med 2009;24(3):106-112.
15. Castells M. **Mast cells mediators in allergic inflammation and mastocytosis.** Immunol Allergy Clin North Am 2006;26:465-485.
16. **Veterinary cooperative oncology group- common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic in dogs and cats v1.1.** Vet Comp Oncol 2011; DOI: 10.1111/J.1476-5829.2011.00283.X
17. Blackwood L, Murphy S, Buracco P, De Vos JP, De Fornel-Thibaud P, Hirschberger J, Kessler M, Pastor J, Ponce F, Savary-Bataille K, Argyle DJ. **European consensus document on mast cell tumors in dogs and cats.** Veterinary Comp Oncol 2012;10(3):e1-e29.
18. Zembe D, Yamini B, Yuzbasiyan-Gurkan V. **Mutations in the juxtamembrane domain of KIT are associated with higher grade mast cell tumours in dogs.** Vet Pathol 2002;39:529-535.
19. Webster JD, Kiupel M, Kaneene JB, Miller R, Yuzbasiyan-Gurkan V. **The use of KIT and tryptase expression patterns as prognostic tools for canine cutaneous mast cell tumours.** Vet Pathol 2004;41:371-377.
20. Potapova O, Douglas A, Nannini MA, Barone A, Li G, Moss KG, *et al.* **Contribution of individual targets to the antitumor efficacy of the multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor SU11248.** Mol Cancer Ther 2006;5:1280-1289.
21. Newman SJ, Jankovsky JM, Rohrbach BW, LeBlanc AK. **C-kit expression in canine mucosal melanomas.** Vet Pathol 2011;49(5):760-765.

22. London C, Mathie T, Stingle N, Clifford C, Haney S, Klein MK, *et al.* **Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours.** Vet Comp Oncol 2011;10(3):194-205.
23. Drut A, Floch F, Ponce F, editores. **Traitement palliative avec du toceranib: à propos de 5 cas de sarcomes chez le Chien.** Proceedings del Congrès annuel AFVAC-Journée sannuelles AVEF-Journée du SNVEL Lyon-Programme AFVAC; Lyon: 2011.
24. Mitchell L, Thamm DH, Biller BJ. **Clinical and immunomodulatory effects of toceranib combined with low-dose cyclophosphamide in dogs with cancer.** J Vet Intern Med 2012;26(2):355-362.
25. Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, Bergsland E, Hanahan D. **Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors.** J Clin Invest 2003;111(9):1287-1295.

# APÉNDICE I

**ESTUDIO CLÍNICO DE LA EFECTIVIDAD DE LOS ITKS EN EL  
TRATAMIENTO DE TUMORES MASTOCITOMAS  
Y TUMORES NO MASTOCITOMAS**

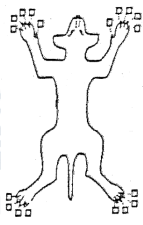
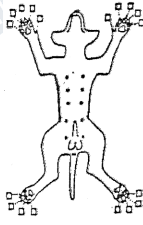
Nombre: \_\_\_\_\_ NHC: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Nº Estudio: \_\_\_\_\_  
Raza: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

• **Diagnóstico:** Citología Histología Biopsia

• **Tipo Histológico:** \_\_\_\_\_


• **Grado Histológico:** 1 (diferenciado) 2 (poco diferenciado) 3 (indiferenciado) NS

• **Localización:** \_\_\_\_\_

• **Estadio clínico:** I II III Sin Definir

• **Tratamiento médico antineoplásico antes de ITKs:** Si No  
¿Cuál?: \_\_\_\_\_

 Hospital Veterinario  
Universidad Zaragoza

• **Tratamiento quirúrgico:** Si No

• **Radioterapia:** Si No

• **Otros tratamientos:** Si No  
¿Cuál?: \_\_\_\_\_


• **Tipo de ITK:** Masitinib Toceranib Dosis: \_\_\_\_\_  
Pauta: L-X-V L-J 48 h 24 h

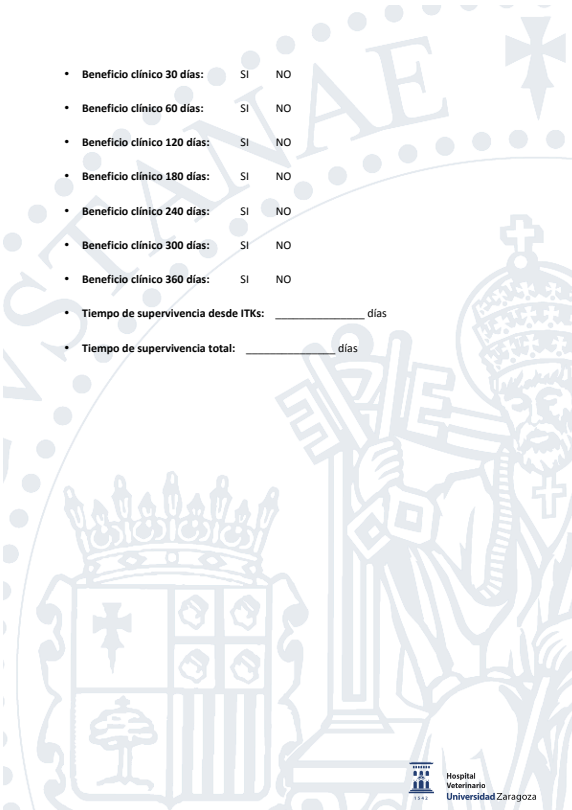
• **Fármacos adicionales:** Si No  
¿Cuál/es?: \_\_\_\_\_

• **Efectos secundarios:** Si No  
¿Cuál/es?: \_\_\_\_\_


• **Motivo retirada ITK:** ☒ Continúa con tratamiento  
☒ Eutanasia  
☒ Efectos secundarios  
☒ Enfermedad progresiva  
☒ Otros motivos no relacionados

• <b>Respuesta clínica 30 días:</b>	EE	EP	RC	RP
• <b>Respuesta clínica 60 días:</b>	EE	EP	RC	RP
• <b>Respuesta clínica 120 días:</b>	EE	EP	RC	RP
• <b>Respuesta clínica 180 días:</b>	EE	EP	RC	RP
• <b>Respuesta clínica 240 días:</b>	EE	EP	RC	RP
• <b>Respuesta clínica 300 días:</b>	EE	EP	RC	RP
• <b>Respuesta clínica 360 días:</b>	EE	EP	RC	RP

 Hospital Veterinario  
Universidad Zaragoza



- Beneficio clínico 30 días:    SI    NO
- Beneficio clínico 60 días:    SI    NO
- Beneficio clínico 120 días:    SI    NO
- Beneficio clínico 180 días:    SI    NO
- Beneficio clínico 240 días:    SI    NO
- Beneficio clínico 300 días:    SI    NO
- Beneficio clínico 360 días:    SI    NO
- Tiempo de supervivencia desde ITKs:    \_\_\_\_\_ días
- Tiempo de supervivencia total:    \_\_\_\_\_ días

 Hospital Veterinario Universidad Zaragoza