



Artículo original

Evaluación de la eficacia terapéutica de un protocolo alternado de vinblastina/lomustina en el tratamiento del mastocitoma canino de alto grado: un estudio prospectivo de 48 semanas

Evaluation of the therapeutic efficacy of an alternating vinblastine/lomustine protocol in the treatment of high-grade canine mast cell tumor: a 48-week prospective study

Carlos Eduardo Martínez Trejo^{1*}; Viviana De Palma²; Mariana Machuca³

<https://orcid.org/0009-0004-9489-8823>; <https://orcid.org/0009-0005-7109-3210>;
<https://orcid.org/0000-0002-5474-9418>

¹Hospital Veterinario VeterPet, Calle de la Toronjas N46F y Calle de los Melones.
Sector El Inca, Quito, Ecuador.

²Cátedra de Semiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata,
60 y 118, La Plata, Argentina

³Laboratorio de Patología Especial Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata,
60 y 118, La Plata, Argentina
*carloseduvet2@gmail.com

RESUMEN

El mastocitoma cutáneo de alto grado representa la neoplasia cutánea maligna más frecuente en la especie canina, caracterizándose por un pronóstico reservado tras la escisión quirúrgica si no se implementa un tratamiento sistémico complementario. A pesar de que la quimioterapia adyuvante con vinblastina y lomustina ha demostrado actividad terapéutica frente a esta entidad, la evidencia científica respecto a la eficacia de protocolos alternados posquirúrgicos en poblaciones latinoamericanas es aún limitada. El presente estudio evaluó la eficacia de un esquema adyuvante de vinblastina/lomustina, analizando la sobrevida global, remisión clínica y la recidiva tumoral en pacientes con diagnóstico histopatológico de alto grado según la clasificación de Kiupel. Se desarrolló un estudio prospectivo y longitudinal sobre una muestra de 33 caninos divididos en dos cohortes: un grupo tratado (n=17), que recibió administración alternada de lomustina (60 mg/m² PO) y vinblastina (2 mg/m² IV) cada 15 días durante seis ciclos o meses, acompañado con prednisona a 1mg/kg por 15 días, con reducción a la mitad de la dosis durante otros 15 días y su posterior retiro; y un grupo control (n=16) sin quimioterapia posquirúrgica. Todos fueron previamente intervenidos quirúrgicamente con técnicas oncológicas y márgenes adecuados de seguridad según su ubicación. La sobrevida al año fue del 82,4 % en el grupo tratado frente al 56,3 % en el control (p=0,103; OR: 3,63; IC 95 %: 0,74–17,81). La remisión clínica fue mayor en los pacientes quimiotratados (70,6 % vs. 50,0 %; p=0,226; OR: 2,40) y la recurrencia tumoral notablemente menor (17,6 % vs. 37,5 %; p=0,201; OR: 2,80). Aunque ningún resultado superó el umbral de significancia estadística convencional (p>0,05), la magnitud de los estimadores de efecto señala un beneficio terapéutico clínicamente relevante. El protocolo alternado de vinblastina/lomustina constituye una opción adyuvante viable, segura y

ABSTRACT

High-grade cutaneous mast cell tumor represents the most frequent malignant skin neoplasm in dogs, characterized by a guarded prognosis after surgical excision if complementary systemic treatment is not implemented. Although adjuvant chemotherapy with vinblastine and lomustine has demonstrated therapeutic activity against this entity, scientific evidence regarding the efficacy of alternating postsurgical protocols in Latin American populations is still limited. The present study evaluated the efficacy of an alternating adjuvant vinblastine/lomustine scheme, analyzing overall survival, clinical remission, and tumor recurrence in patients with a histopathological diagnosis of high-grade mast cell tumor according to the Kiupel classification. A prospective, longitudinal study was conducted on a sample of 33 dogs divided into two cohorts: a treated group (n=17), which received alternating administration of lomustine (60 mg/m² PO) and vinblastine (2 mg/m² IV) every 15 days for six cycles (approximately six months), accompanied by prednisone at 1 mg/kg for 15 days, followed by a 50% dose reduction for another 15 days before discontinuation; and a control group (n=16) without postsurgical chemotherapy. All patients had previously undergone oncological surgery with adequate safety margins according to tumor location. One-year survival was 82.4% in the treated group compared to 56.3% in the control group (p=0.103; OR: 3.63; 95% CI: 0.74–17.81). Clinical remission was higher in chemotherapy-treated patients (70.6% vs. 50.0%; p=0.226; OR: 2.40), and tumor recurrence was notably lower (17.6% vs. 37.5%; p=0.201; OR: 2.80). Although no result exceeded the conventional threshold for statistical significance (p>0.05), the magnitude of the effect size estimators indicates a clinically relevant therapeutic benefit. The alternating vinblastine/lomustine protocol constitutes a viable, safe, and promising adjuvant option

prometedora para el control del mastocitoma cutáneo de alto grado en el período posquirúrgico.

Palabras clave: mastocitoma canino, quimioterapia adyuvante, vinblastina, lomustina, clasificación de Kiupel

for the control of high-grade cutaneous mast cell tumors in the postsurgical period.

Keywords: canine mast cell tumor, adjuvant chemotherapy, vinblastine, lomustine, Kiupel classification

INTRODUCCIÓN

El mastocitoma cutáneo canino (MCC) es la neoplasia cutánea maligna más prevalente en los perros, con estimaciones que oscilan entre el 7 y el 21 % de todos los tumores cutáneos diagnosticados¹. Esta neoplasia prolifera a partir de mastocitos dérmicos, células que desempeñan funciones clave en la respuesta inmunitaria innata y cuya desgranulación espontánea libera histamina, heparina y citocinas proinflamatorias, dando lugar a los síndromes paraneoplásicos frecuentemente asociados a su presentación clínica².

La estratificación pronóstica del MCC se sustenta histológicamente en dos sistemas de gradación internacionalmente reconocidos: el sistema trifásico de Patnaik³, que clasifica los tumores en grados I, II y III según criterios de diferenciación celular y compromiso tisular, y el sistema simplificado de dos categorías propuesto por Kiupel⁴, que distingue entre mastocitomas de bajo grado y de alto grado aplicando criterios de actividad mitótica, multinucleación y pleomorfismo nuclear. En la actualidad, el sistema de Kiupel cuenta con una mayor aceptación internacional por su mayor reproducibilidad entre observadores^{2,5}. Los mastocitomas de alto grado, se asocian con tiempos de supervivencia mediana inferiores a cuatro meses cuando no reciben tratamiento adyuvante a la cirugía⁴, y una tasa de metástasis en linfonodos regionales que puede alcanzar el 55–96 %⁶.

Aunque la resección quirúrgica oncológica con márgenes adecuados constituye el tratamiento de primera línea para el MCC localizado, la cirugía por sí sola resulta insuficiente para garantizar el control de la enfermedad en los mastocitomas de alto grado. En su estudio, Ong y col.⁷ observaron que el 79 % de los caninos con mastocitoma cutáneo de alto grado, escala de Kiupel⁴, inicialmente libres de metástasis, presentaron progresión de la enfermedad tras el tratamiento multimodal. Esto demuestra que, si bien la quimioterapia adyuvante prolonga la supervivencia, no erradica por completo el riesgo de recidiva. En este contexto, la quimioterapia adyuvante posquirúrgica se ha consolidado como práctica recomendada para reducir la carga de enfermedad mínima residual y prolongar los períodos de remisión^{8,9}.

Entre los agentes quimioterápicos de primera línea, la vinblastina (alcaloide de la Vinca con acción antimitótica), los protocolos que la incluyen en el contexto adyuvante han reportado supervivencias medianas de 1.374 días para mastocitomas de alto grado^{9,11} y la lomustina (CCNU, agente alquilante del grupo de las nitrosoureas), han demostrado actividad clínica documentada frente al MCC⁸. La lomustina es un agente alquilante bifuncional del grupo de las nitrosoureas con eficacia documentada en el mastocitoma canino con tasas de respuesta objetiva del 42 %^{8,10}. Su principal toxicidad dosis-limitante es la hepatotoxicidad acumulativa, por lo que se requiere monitoreo periódico del perfil hepático. Según lo reportado por Hay y Larsson⁸, el uso del protocolo lomustina/prednisona en mastocitomas de alto grado con escisión completa permite alcanzar una mediana de

supervivencia de 904 días, con una tasa de supervivencia del 60 % al año. En este sentido, Anderson y col.⁵ reportaron un intervalo libre de progresión mediano de 920 días en 90 perros con MCC tratados con cirugía y vinblastina adyuvante, confirmando que el grado histológico de Kiupel⁴ y el índice mitótico constituyen factores pronósticos independientes. Además, Soussa y col.⁹, concluyeron que la mielosupresión es frecuente, en el 80 % de los casos, pero manejable, y que la tolerancia general respalda el uso del esquema en el ámbito posquirúrgico.

Ante la escasez de estudios prospectivos latinoamericanos, el presente trabajo aporta datos originales desde una cohorte de pacientes atendidos en Ecuador, contribuyendo al conocimiento regional sobre el manejo posquirúrgico del MCC de alto grado.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto del tratamiento combinado de cirugía y quimioterapia adyuvante a base de un protocolo con vinblastina, lomustina y prednisolona, en comparación con la cirugía exclusiva, sobre la supervivencia, la recurrencia tumoral y la remisión clínica durante un período de seguimiento de 48 semanas en perros con mastocitoma cutáneo de alto grado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y selección de pacientes

El estudio se realizó en el Hospital Veterinario VeterPet (Quito, Ecuador) durante el período 2020–2023. De una cohorte inicial de 38 caninos con diagnóstico citológico presuntivo de mastocitoma cutáneo, se seleccionaron 33 individuos que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico citológico de mastocitoma previo a la cirugía y confirmación histopatológica posterior de mastocitoma cutáneo de alto grado según el sistema de Kiupel⁴.
- Realización de resección quirúrgica oncológica con márgenes de seguridad planificados de 2 a 3 cm según la factibilidad anatómica.
- Recepción de medicación prequirúrgica estandarizada que incluyó protector gástrico (omeprazol 1 mg/kg VO), corticoide (dexametasona 1 mg/kg IV/SC), analgesia (butorfanol 0,2 mg/kg IV/IM) y antibióticos profilácticos (ceftriaxona 20 mg/kg IV).
- Estabilidad sistémica confirmada mediante hemograma completo, perfil bioquímico sérico y ecografía abdominal basal.
- Ausencia de comorbilidades graves que contraindicaran la administración de agentes citostáticos.
- Consentimiento informado escrito firmado por el tutor para participar en el protocolo y seguimiento.

El diagnóstico histopatológico se realizó en muestras de piezas quirúrgicas fijadas en formol al 10 %, con márgenes identificados mediante puntos de sutura de colores. La gradación se aplicó sobre secciones teñidas con hematoxilina-eosina siguiendo los criterios

de Kiupel⁴. Todos los procedimientos se ejecutaron respetando las normas de bienestar animal y con los permisos institucionales pertinentes (CICUAL 88-1-18T FCV UNLP).

Se diseñó un estudio clínico prospectivo, longitudinal y con grupo control no aleatorizado. La asignación de los pacientes a los grupos dependió de la decisión informada del tutor. Los grupos se distribuyeron de la siguiente manera:

- Grupo Tratado (n=17): Pacientes cuyos tutores autorizaron el inicio del protocolo quimioterápico adyuvante entre los 12 y 15 días posteriores a la cirugía, una vez confirmada la cicatrización completa.
- Grupo Control (n=16): Pacientes sometidos a seguimiento clínico posquirúrgico exclusivo durante las 48 semanas de observación, evaluados con la misma periodicidad que el grupo tratado.

Protocolo quimioterápico

El protocolo adyuvante consistió en un esquema alternado quincenal de dos agentes citostáticos con prednisolona oral durante seis ciclos (duración total de 24 semanas de tratamiento) (Tabla 2):

- Lomustina (CCNU®): dosis de 60 mg/m² de superficie corporal por vía oral (PO), administrada cada 30 días bajo supervisión clínica.
- Vinblastina (sulfato de vincalcoblastina): dosis de 2 mg/m² de superficie corporal por vía intravenosa (IV), administrada cada 30 días (alternada a los 15 días de la lomustina) mediante infusión lenta de 30 minutos a través de catéter endovenoso periférico (20–24G).
- Prednisolona: dosis de 1 mg/kg/día PO durante los primeros 15 días, con reducción a 0,5 mg/kg/día durante los siguientes 15 días, procediéndose a su posterior retiro.

Evaluación del protocolo, controles y seguimiento

El monitoreo clínico y laboratorio de ambos grupos se extendió durante 48 semanas mediante evaluaciones mensuales. Para el control del perfil hematológico y la detección de mielosupresión, se realizó una biometría hemática completa de rutina antes de cada administración de vinblastina, aprovechando la canalización endovenosa.

En la semana 12 (tercer bloque quimioterápico), se llevó a cabo un control ampliado que incluyó:

1. Examen físico detallado y registro fotográfico serial con medición del área quirúrgica mediante calibrador.
2. Perfil bioquímico sérico enfocado en la función hepática y renal.
3. Ecografía abdominal completa dirigida al rastreo de visceromegalia o alteraciones parenquimatosas en hígado y bazo.

Las variables principales de resultado se evaluaron a las 48 semanas de la siguiente manera:

- Sobrevida a las 48 semanas: Proporción de pacientes vivos al término del período protocolizado de observación.
- Remisión clínica: Ausencia completa de signos clínicos o evidencia de enfermedad neoplásica activa local o sistémica.
- Recurrencia tumoral y progresión: Evaluada mediante inspección y palpación mensual del lecho quirúrgico. Ante la aparición de cualquier neoformación o nódulo en la zona intervenida, la recurrencia local se confirmó mediante punción/

aspiración con aguja fina (PAAF o PAF) para análisis citológico. La progresión sistémica o metástasis se evaluó mediante seguimiento ecográfico abdominal (principalmente parénquima hepático y esplénico) y punción citológica de linfonodos regionales aumentados de tamaño.

Análisis estadístico

Una vez cumplidas las 12 semanas se comenzaron a valorar las variables principales: (a) sobrevida global (SG): proporción de pacientes con supervivencia igual o superior a 48 semanas; (b) remisión clínica (RC): ausencia de signos clínicos activos de enfermedad neoplásica al término de las 48 semanas; (c) recurrencia tumoral (RT): reaparición local o sistémica del mastocitoma durante el período de observación.

El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS Statistics® v.28 (IBM Corp., 2021). Se utilizaron la prueba de Chi-cuadrado de Pearson con corrección de continuidad de Yates y la Prueba Exacta de Fisher. La magnitud del efecto terapéutico fue cuantificada mediante el Odds Ratio (OR) con intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). El nivel de significancia estadística fue $p < 0,05$.

Declaración de uso de Herramientas de Inteligencia Artificial

En cumplimiento de las directrices éticas editoriales relativas al uso de tecnologías emergentes, se declara explícitamente que se utilizaron herramientas de Inteligencia Artificial generativa (Gemini y NotebookLM, de Google) exclusivamente para tareas de asistencia en la revisión de estilo, traducción del *abstract* y verificación de la consistencia tipográfica del manuscrito. Los autores asumen la total responsabilidad por la rigurosidad científica, la veracidad de los datos presentados y la interpretación de los resultados de este estudio, garantizando que el material generado fue revisado y editado cuidadosamente por el equipo de investigación.

RESULTADOS

Características basales de la cohorte

La distribución de las características demográficas, clínicas, estadios tumorales y variables quirúrgicas basales de ambos grupos de estudio se detalla en la Tabla 1. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la edad, diámetro tumoral ni distribución por estadios entre el grupo tratado (n=17) y el grupo control (n=16).

El esquema del manejo quimioterápico en los grupos se presenta en la Tabla 2.

Supervivencia a las 48 semanas

El 82,4 % de los caninos del grupo tratado (n=14/17) completó el período protocolizado de seguimiento de 48 semanas, frente al 56,3 % del grupo control (n=9/16). Los pacientes que recibieron el protocolo quimioterápico adyuvante presentaron 3,63 veces más probabilidades de estar vivos a las 48 semanas en comparación con los sometidos a cirugía exclusiva (OR: 3,63; IC 95 %: 0,74–17,81; $p=0,103$) (Tabla 3). El análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier no alcanzó significancia estadística entre ambas curvas de acumulación durante el período de observación (log-rank $p=0,218$) (Figura 1).

Remisión clínica y control de recurrencia

La tasa de remisión clínica al término de las 48 semanas fue del 70,6 % en el grupo tratado (n=12/17) en

TABLA 1. Características clínicas, demográficas y tumorales basales de los caninos con mastocitoma de alto grado según el grupo de estudio (N=33).

Variable	GRUPO TRATADO (n=17)	GRUPO CONTROL (n=16)
Edad (años), mediana (rango)	8 (3–13)	7,5 (2–14)
Diámetro tumoral máximo (cm)		
Media (rango)	3,71 (0,7–10,5)	3,91 (1,3–8,2)
Mediana	3,20	3,60
Estadio clínico (oms / horta)		
Estadio I (tumor solitario sin compromiso nodal)	12 (70,6 %)	12 (75,0 %)
Estadio II (solitario con linfonodo regional positivo)	2 (11,8 %)	2 (12,5 %)
Estadio III (lesiones múltiples / infiltrantes)	No determinado	No determinado
Estadio IV (metástasis a distancia confirmada)	3 (17,6 %)	2 (12,5 %)
Linfonodos regionales positivos	2	2
Metástasis visceral registrada	3	2
Razas predisponentes (boxer, labrador, golden, pug, etc.)	8 (47,1 %)	7 (43,8 %)
Margen quirúrgico planificado	2–3 cm (según región)	2–3 cm (según región)
Margen histológico definitivo	No evaluado	No evaluado

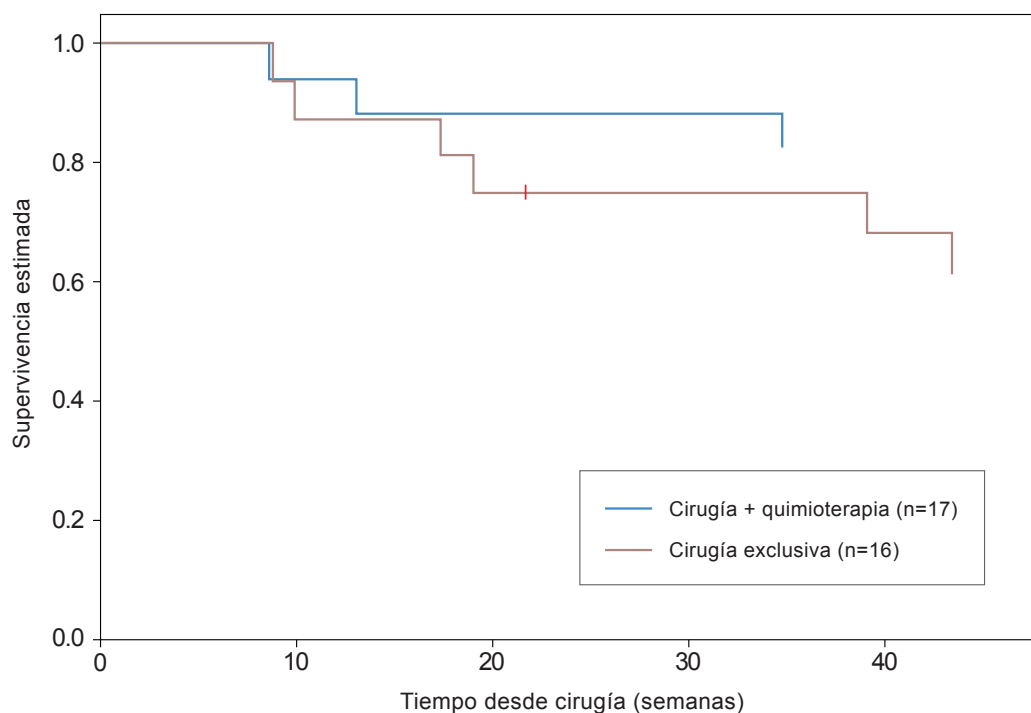
Tabla 2. Esquema de manejo protocolo quimioterápico.

Momento	Fármaco	Dosis	Vía	Frecuencia/ observación
Inicio del protocolo	Lomustina (CCNU)	60 mg/m ²	VO	Administración alternada
15 días después	Vinblastina	2 mg/m ²	IV	Administración alternada; hemograma previo
Cada 15 días	Lomustina / vinblas- tina	Según arriba	VO / IV	Seis ciclos alternados
Primeros 15 días	Prednisolona	1 mg/kg/día	VO	Posteriormente reducción
Días 16–30	Prednisolona	0,5 mg/kg/día	VO	Luego suspensión

Tabla 3. Comparación de variables de resultado clínico entre el Grupo Tratado (n=17) y el Grupo Control (n=16). Mastocitoma cutáneo canino de alto grado de Kiupel. Seguimiento de 48 semanas.

Variable	Grupo Tratado (n=17)	Grupo Control (n=16)	Valor p	OR (IC 95 %)
Sobrevida global	82,4 %	56,3 %	0,103	3,63 (0,74–17,81)
Remisión clínica	70,6 %	50,0 %	0,226	2,40 (0,57–10,04)
Recurrencia tumoral	82,4 %	62,5 %	0,201	2,80 (0,56–13,95)

Nota: OR = Odds Ratio; IC 95 % = Intervalo de Confianza al 95 %. Prueba de Chi-cuadrado de Pearson con corrección de continuidad y Prueba Exacta de Fisher. Nivel de significancia: $p < 0,05$.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia durante 48 semanas.

Los signos + representan observaciones censuradas. La comparación entre grupos mediante log-rank fue no significativa ($p=0.218$).

comparación con el 50,0 % en el grupo control (n=8/16), registrándose un OR de 2,40 (IC 95 %: 0,57–10,04; $p=0,226$) (Tabla 3).

La recurrencia tumoral local se documentó en el 17,6 % de los pacientes del grupo tratado (n=3/17) y en el 37,5 % del grupo control (n=6/16). Esto representa que los caninos bajo quimioterapia mostraron 2,80 veces más probabilidades de no experimentar recaída local durante el período de observación (OR: 2,80; IC 95 %: 0,56–13,95; $p=0,201$) (Tabla 3).

El análisis detallado de los tres casos con recurrencia en el grupo tratado reveló que todos correspondieron

a neoplasias de localización anatómica compleja con márgenes quirúrgicos planificados subóptimos, lo que refuerza el papel determinante del control locorregional sobre el pronóstico, tal como observaron Ong y col.⁷ en su cohorte. En el grupo control, las recurrencias locales ocurrieron en un rango de 2 a 12 meses posquirúrgicos, confirmándose además compromiso metastásico esplénico por ecografía en dos de estos seis pacientes.

DISCUSIÓN

La divergencia en la evolución clínica entre los

pacientes tratados con esquemas quimioterápicos sistémicos y aquellos que dependen exclusivamente del control locorregional (cirugía) subraya la naturaleza sistémica y agresiva del mastocitoma de alto grado. En el presente estudio, la cirugía por sí sola muestra una tasa de recurrencia inaceptablemente alta (37,5 %) y una caída drástica en la supervivencia a las 48 semanas (56,3 %), lo que concuerda con las observaciones de Ong y col.⁷, quienes demostraron que una gran proporción de pacientes inicialmente libres de metástasis experimentan progresión si no se instaura terapia sistémica. Una de las observaciones del presente trabajo es la disociación entre la relevancia clínica de los hallazgos y su significancia estadística convencional. Esta situación refleja las limitaciones de potencia estadística inherentes a estudios con N=33 en los que los eventos se distribuyen en subgrupos de menos de 20 individuos. Un Odds Ratio (OR) de 3,63 para la supervivencia (acompañado de un OR de 2,80 para la ausencia de recurrencia y 2,40 para la remisión clínica) indica que, independientemente del valor de *p*, la quimioterapia adyuvante modifica de manera sustancial el curso natural de la enfermedad. Este nivel de magnitud de efecto es clínicamente informativo y se alinea con los principios de la estadística basada en estimadores de efecto, que la literatura veterinaria contemporánea considera más informativos que los umbrales dicotómicos de significancia.

Los porcentajes de respuesta y supervivencia obtenidos en nuestra cohorte son favorablemente comparables con series internacionales de referencia. Thamm y col.¹¹ reportaron una supervivencia a las 48 semanas del 70 % con el esquema de vinblastina y prednisolona en contexto adyuvante para mastocitomas de alto grado, valor que el presente protocolo combinado supera con un 82,4 %. Asimismo, con el uso de lomustina y prednisona, Hay y Larsson⁸ reportaron una supervivencia al año del 60 %, también inferior a lo observado en nuestra cohorte. El protocolo alternado evaluado en este estudio combina los mecanismos de acción complementarios de un agente alquilante y un alcaloide de la Vinca, lo que podría explicar su desempeño clínico superior, aunque el tamaño muestral requiera cautela al extraer conclusiones estadísticamente definitivas.

El estudio de Cooper y col.¹⁵ en 15/57 perros demostró que la combinación de lomustina y vinblastina posee una actividad antitumoral significativa tanto en enfermedad macroscópica como en el contexto adyuvante. Sin embargo, en dicho estudio la toxicidad hematológica (mielosupresión) y la hepatotoxicidad acumulativa requirieron un monitoreo estrecho y ajustes de dosis. En contraste, en nuestra cohorte la administración alternada estricta cada 15 días (intercalando un fármaco oral y uno intravenoso cada dos semanas) permitió un intervalo de descanso medular adecuado, traducándose en una excelente tolerancia clínica sin suspensión definitiva del tratamiento ni mortalidades asociadas a toxicidad.

Por su parte, Horta y col.¹⁶ evaluaron un esquema adyuvante multicomponente que adicionó clorambucil a la combinación de lomustina y vinblastina en mastocitomas de riesgo intermedio a alto. Aunque reportaron intervalos libres de enfermedad favorables, la acumulación de múltiples citostáticos incrementó la tasa de efectos adversos moderados. El protocolo alternado simplificado de dos agentes evaluado en el presente trabajo alcanzó una supervivencia a las 48 semanas del 82,4 % en el grupo tratado, ofreciendo una eficacia clínica comparable con un perfil de toxicidad considerablemente más manejable.

Finalmente, Moirano y col.¹⁷ analizaron el impacto de tratamientos sistémicos en 40 caninos con mastocitosis

sistémica avanzada, concluyendo que la tolerancia al tratamiento depende fuertemente del estado general del paciente y la carga tumoral inicial. Esto refuerza la importancia de instaurar protocolos adyuvantes bien tolerados en fases posquirúrgicas tempranas, cuando la enfermedad mínima residual es baja y el paciente conserva su estabilidad fisiológica.

Un aspecto crítico discutido en este trabajo es la tolerancia al protocolo adyuvante. Mientras que estudios como los de Cooper y col.¹⁵ y el de Horta y col.¹⁶ emplearon esquemas intensivos o multicomponente (incluyendo la adición de clorambucil o combinaciones simultáneas densas) que a menudo conllevan tasas importantes de toxicidad hematológica y gastrointestinal, nuestro esquema alternado quincenal (un agente cada 15 días) permite un intervalo de descanso y recuperación medular adecuado entre ciclos. Esta estrategia garantizó una excelente tolerancia clínica, sin necesidad de interrupciones definitivas del tratamiento ni mortalidades asociadas a toxicidad farmacológica.

El esquema de alternancia quincenal entre lomustina oral y vinblastina intravenosa ofrece ventajas operativas documentadas. La administración oral de lomustina reduce la frecuencia de canalizaciones venosas invasivas, minimizando el estrés del paciente y favoreciendo el cumplimiento del esquema por parte de los tutores. La adherencia del tutor es reconocida como uno de los factores más influyentes en el resultado final del tratamiento oncológico veterinario. En el grupo tratado no se registraron mortalidades ni interrupciones definitivas del protocolo por toxicidad, lo que concuerda con la experiencia reportada por Hay y Larsson⁸, quienes comunicaron que la combinación de agentes alquilantes/alcaloides con prednisolona es bien tolerada mediante un monitoreo hematológico adecuado.

La variabilidad interindividual observada en la respuesta al tratamiento apunta hacia la influencia de factores moleculares no evaluados en el presente estudio. Las mutaciones activadoras en el exón 11 del gen c-KIT (ITD) se identifican en el 20–45 % de los mastocitomas cutáneos y se asocian con un mayor índice proliferativo Ki-67 y una menor supervivencia libre de enfermedad. Por su parte, la revisión sistemática reportada por Coelho y col.⁶ (sobre 1.556 pacientes en 29 estudios) demostró que los protocolos con vinblastina en contexto adyuvante alcanzaron un intervalo libre de progresión mediano de 714 días, ampliamente superior a los 207 días observados con inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) en general.

Entre las limitaciones del presente estudio se señalan: el tamaño muestral moderado (N=33) que limita la potencia estadística; la ausencia de aleatorización formal; la falta de caracterización molecular completa (c-KIT, Ki-67); la indisponibilidad de los informes individuales para la categorización retrospectiva de los márgenes histológicos definitivos; y el seguimiento limitado a 48 semanas. Los autores reconocen estas limitaciones como oportunidades de mejora para estudios multicéntricos prospectivos futuros con asignación aleatoria, mayor cohorte de pacientes y análisis moleculares integrales.

CONCLUSIONES

El protocolo adyuvante alternado de vinblastina, lomustina y prednisolona demostró un beneficio clínico relevante en caninos con mastocitoma cutáneo de alto grado (clasificación de Kiupel) sometidos a cirugía oncológica previa. Este efecto se reflejó en una mayor supervivencia a las 48 semanas (82,4 % vs. 56,3 %), una mayor tasa de remisión clínica (70,6 % vs. 50,0 %) y una

menor incidencia de recurrencia tumoral local (17,6 % vs. 37,5 %) en comparación con la cirugía exclusiva, con estimadores de efecto (OR 2,40–3,63) que respaldan su utilidad terapéutica.

El esquema alternado oral/intravenoso cada 15 días demostró ser un protocolo bien tolerado, seguro y operativamente viable en el entorno clínico ambulatorio, ofreciendo ventajas prácticas en términos de reducción del estrés del paciente, alta adherencia del tutor y un monitoreo hematológico estrecho.

Se requieren estudios prospectivos multicéntricos con asignación aleatoria, mayor tamaño muestral y caracterización molecular completa (incluyendo el estado mutacional del gen *c-KIT* y el índice proliferativo Ki-67) para consolidar la evidencia estadística y orientar la selección individualizada del tratamiento.

Financiación

Este estudio no recibió financiamiento externo.

Declaración de autoría

Martínez Trejo, Carlos Eduardo: Conceptualización, Diseño del estudio, Análisis estadístico, Administración del proyecto, Redacción del borrador original.

De Palma, Viviana: Recopilación de datos, Revisión crítica del manuscrito.

Machuca, Mariana: Recopilación de datos, Diseño del estudio, Revisión crítica del manuscrito, Supervisión.

Declaración de conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses, incluyendo entre estos últimos las relaciones financieras, personales o de otro tipo con otras personas u organizaciones, que pudieran influir de manera inapropiada en el trabajo.

REFERENCIAS

- De Nardi AB, dos Santos Horta R, Fonseca-Alves CE, de Paiva FN, Linhares LCM, Firmo BF, y col. Diagnosis, prognosis and treatment of canine cutaneous and subcutaneous mast cell tumors. *Cells*. 2022;11(4):618. <https://doi.org/10.3390/cells11040618>
- Willmann M, Yuzbasiyan-Gurkan V, Marconato L, Dacasto M, Hadzijušufovic E, Hermine O, y col. Proposed diagnostic criteria and classification of canine mast cell neoplasms: a consensus proposal. *Front Vet Sci*. 2021;8:755258. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.755258>
- Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol*. 1984;21(5):469–474. <https://doi.org/10.1177/030098588402100505>
- Kiupel M, Webster JD, Bailey KL, Best S, DeLay J, Detrisac CJ, y col. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Vet Pathol*. 2011;48(1):147–155. <https://doi.org/10.1177/0300985810386469>
- Anderson K, Pellin M, Snyder E, Clarke D. Tumor grade and mitotic count are prognostic for dogs with cutaneous mast cell tumors treated with surgery and adjuvant or neoadjuvant vinblastine chemotherapy. *Vet Sci*. 2024;11(8):363. <https://doi.org/10.3390/vetsci11080363>
- Coelho YNB, Soldi LR, da Silva PHR, Mesquita CM, Paranhos LR, Dos Santos TR, y col. Tyrosine kinase inhibitors as an alternative treatment in canine mast cell tumor. *Front Vet Sci*. 2023;10:1188795. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1188795>
- Ong SM, McKenna C, Pinard C, Richardson D, Oblak ML. Clinical outcomes of dogs with high-grade cutaneous mast cell tumors. *Front Vet Sci*. 2025;11:1519636. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1519636>
- Hay JK, Larson VS. Lomustine (CCNU) and prednisone chemotherapy for high-grade completely excised canine mast cell tumors. *Can Vet J*. 2019;60(12):1326–1330. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6855235/>
- Soussa RW, Jaderberg S, Williams TL, Dobson JM. Vinblastine/prednisolone chemotherapy leads to hematological toxicity in dogs with high-grade or metastatic mast cell tumors. *J Am Vet Med Assoc*. 2024;262(12):1644–1649. <https://doi.org/10.2460/javma.24.03.0214>
- Rassnick KM, Bailey D, Flory AB, Balkman CE, Kiselow MA, Intile JL. Efficacy of vinblastine for treatment of canine mast cell tumors. *J Vet Intern Med*. 2008;22(6):1390–1396. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0195.x>
- Thamm DH, Mauldin EA, Vail DM. Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor — 41 cases (1992–1997). *J Vet Intern Med*. 1999;13(5):491–497. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(1999\)013](https://doi.org/10.1892/0891-6640(1999)013)
- Linde KJ, Stockdale SL, Mison MB, Perry JA. The effect of prednisone on histologic and gross characteristics in canine mast cell tumors. *Can Vet J*. 2021;62(1):45–50.
- Freytag JO, Queiroz MR, Govoni VM, y cols. Mutations in exons 8 and 11 of c-kit gene in canine subcutaneous mast cell tumors and their association with cell proliferation. *Vet Sci*. 2022;9(9):493. <https://doi.org/10.3390/vetsci9090493>
- Welle M, Bley CR, Howard J, Rüfenacht S. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Vet Dermatol*. 2008;19(6):321–339.
- Cooper M, Tsai X, Bennett P. Combination CCNU and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumours: 57 cases. *Vet Comp Oncol*. 2009;7(3):196–206. doi:10.1111/j.1476-5829.2009.00190.x.
- Horta R, Lavallo G, Costa MP, Moura L, Marcinowska A, Araujo RB. Outcome of adjuvant chemotherapy with lomustine, vinblastine and chlorambucil on management of canine mast cell tumour of high to intermediate risk. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2017;69:1426–1436. doi:10.1590/1678-4162-9172.
- Moirano S, Lima S, Hume KR, Brodsky E. Association of prognostic features and treatment on survival time of dogs with systemic mastocytosis: a retrospective analysis of 40 dogs. *Vet Comp Oncol*. 2018;16:E194–E201. doi:10.1111/vco.12373.



Este artículo está bajo una Licencia Creative Commons. Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>