Palladia®
fosfato de toceranib

PARTE 2

MESA REDONDA EM ONCOLOGIA VETERINÁRIA

Protocolos de Tratamento com Palladia e Consenso Sobre as Atuais Melhores Práticas

Participantes

Craig Clifford, DVM, MS, DACVIM (Oncologia)
Hope Veterinary Specialists, Malvern, PA

Laura D. Garrett, DVM, DACVIM (Oncologia)
Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Illinois, Urbana-Champaign, IL

Carolyn Henry, DVM, MS, DACVIM (Oncologia)
Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade do Missouri, Columbia, MO

Ann E. Hohenhaus, DVM, DACVIM (SAIM, Oncologia)
The Animal Medical Center, New York, NY

Chad Johannes, DVM, DACVIM (SAIM, Oncologia)
Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual de Iowa, Ames, IA

Pamela D. Jones, DVM, DACVIM (Oncologia) e DACVR (Radio-oncologia)
Consultora, Houston, TX

M.K. Klein, DVM, MS, DACVIM (Oncologia) e DACVR (Radio-oncologia)
Palestrante Clínico, Centro Oncológico da Universidade do Arizona e Oncologista Veterinário, Southwest Veterinary Oncology, Tucson, AZ

Cheryl A. London, DVM, PhD, DACVIM (Oncologia)
Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual de Ohio, Columbus, OH

Kathy Mitchener, DVM, CVMA
Angel Care Cancer Clinic for Animals, Memphis, TN

Douglas H. Thamm, VMD, DACVIM (Oncologia)
Flint Animal Cancer Center, Universidade do Estado do Colorado, Fort Collins, CO

David M. Vail, DVM, DACVIM (Oncologia)
Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Wisconsin, Madison, WI

Katherine S. Gloyd, DVM (Moderadora)
Elevate DVM, Wilmington, DE

zoetis

Palladia®
fosfato de toceranib

Embora a maioria dos mastocitomas cutâneos caninos (MCT) possa ser tratada com sucesso através de cirurgia, tumores recorrentes, volumosos ou infiltrativos, e aqueles em locais não passíveis de excisão cirúrgica ampla podem apresentar um desafio terapêutico. A parte I deste artigo de duas partes abordou os fatores prognósticos, o diagnóstico e os critérios para a seleção de pacientes com MCT canino para tratamento com fosfato de toceranib (Palladia). Os protocolos de tratamento em combinação com outras modalidades, os eventos adversos e questões de qualidade de vida, além do papel do oncologista e do veterinário que encaminha casos no monitoramento dos pacientes tratados com Palladia são discutidos nesta Parte 2.

Protocolos de Tratamento

Uma análise completa dos tratamentos de MCT está além do escopo desta discussão, que enfoca o uso de Palladia em protocolos de tratamento para cães com MCT de Grau III e qualquer MCT de Grau II com indicadores prognósticos negativos. Nestes casos, Palladia preferencialmente não deve ser utilizado como monoagente, mas sim como parte de um protocolo que pode incluir cirurgia, radioterapia, quimioterapia e medicações auxiliares (veja a barra lateral para um resumo das opções de tratamento.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES DE SEGURANÇA:

Durante os estudos clínicos, os eventos adversos mais comumente associados a PALLADIA incluíram: diarreia, anorexia (incluindo perda de apetite), letargia, neutropenia, vômito, claudicação, perda de peso, transtornos músculo-esqueléticos e sangue nas fezes/ sangramento GI/diarreia hemorrágica. PALLADIA pode causar disfunção vascular, o que pode levar a edema e tromboembolismo, incluindo tromboembolismo pulmonar. Complicações graves e às vezes fatais, incluindo perfuração gastrintestinal, ocorreram raramente em cães tratados com PALLADIA. Se houver suspeita de ulceração gastrintestinal, interrompa a administração do produto e trate adequadamente. Crianças não devem ter contato com PALLADIA. Além disso, todas as pessoas, incluindo crianças e gestantes, devem evitar contato direto com comprimidos violados ou parcialmente dissolvidos ou com resíduos biológicos de cães tratados com PALLADIA. Para informar uma possível reação adversa, ligue para a Zoetis através do número 0800 011 1919. Leia a bula completa do produto.

zoetis

Palladia®
fosfato de toceranib

“DISCUSSÃO:

Dra. Gloyd: Como seus protocolos de tratamento mudaram com a chegada de Palladia ao mercado?

Dra. Garrett: Participar dos estudos clínicos nos permitiu usar Palladia e ganhar experiência com o medicamento, e ele nos permitiu tratar cães que, sem ele, não poderíamos ter tratado de qualquer outra forma.

Dr. Thamm: Alguns dos efeitos efeitos adversos, principalmente gastrintestinais (GI), que observamos durante a experiência inicial com Palladia – e através de contato com outros oncologistas sobre o que estávamos verificando – nos levaram a uma alteração no sentido de eventualmente reduzir as doses conforme preconizado em bula, que indica uma dose inicial de 3,25 mg/kg.

Dra. Gloyd: Como vocês determinam qual deve ser a dose?

Dra. London: Voltamos aos dados do estudo original de fase I quando estávamos escalonando as doses e expandindo dois cohorts, um com uma dose menor e um com a MDT (máxima dose tolerada) (*London et al*, 2003). No estudo principal, também houve reduções de dose e ainda houve atividade biológica (*London et al*, 2009). Como oncologistas, somos normalmente direcionados a usar a MDT e, naquele momento, não havia conhecimento claro sobre uma dose biologicamente relevante versus MDT. Recentemente, publicamos um trabalho que avaliou o perfil de eventos adversos e a farmacocinética de Palladia em doses de 2,4 a 2,9 mg/kg que demonstraram que é possível obter uma boa exposição ao medicamento e um perfil de eventos adversos menor (*Bernabe et al*, 2013).

Opções de Tratamento para MCT Cutâneos Caninos

- **Excisão cirúrgica** é o tratamento de escolha para MCT cutâneos caninos de estágio inicial e de graus baixos a moderados. Terapia sistêmica adjuvante deve ser oferecida em casos de MCT com pouca diferenciação e metastáticos.

- **Terapia adjuvante** refere-se à administração de radiação ou quimioterapia, incluindo Palladia, após cirurgia para remoção ou debulking do tumor, preferencialmente para dimensões microscópicas. Para cães com doença macroscópica, são feitas todas as tentativas para diminuir o câncer para dimensões microscópicas antes de iniciar a terapia com Palladia.
  - Se não for possível operar, os cães podem receber quimioterapia, radioterapia ou uma combinação de ambas antes da terapia com Palladia.

- **Quimioterapia** com uma combinação de vimblastina e prednisona é um regime comumente usado para MCT canino.
  - Quimioterapia com lomustina como monoagente também é uma opção.

- **Cuidados de apoio** com anti-histamínicos, como Benadryl (difenidramina); antieméticos, como Cerenia (citrato de maropitant); e antiácidos, como Prilosec (omeprazol) ou Pepcid (famotidina), podem ser úteis para tratar os sinais causados pela degranulação dos mastócitos.

- **Protocolos com múltiplos agentes, incluindo terapia direcionada com Palladia** são atualmente usados para alcançar taxas mais altas de resposta. Palladia é raramente usado como monoagente, mas sim incorporado em protocolos de tratamento que podem incluir cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

zoetis

Palladia®
fosfato de toceranib

“DISCUSSÃO:

Dr. Klein: Qual é a dose biologicamente relevante que vocês recomendam atualmente?

Dra. London: Com base em parte nos dados farmacocinéticos (PK), consideramos que para a maioria dos cães, uma dose de 2,5 a 2,75 mg/kg deve ser terapeuticamente adequada. Posso começar com uma dose um pouquinho menor em um cão idoso com comorbidades.

Dr. Vail: Nós começamos com 2,75 mg/kg, e acho que a maioria de nós está na faixa de 2,5 a 2,75 mg/kg.

Dr. Johannes: A bula prevê a modificação de dosagem com base na toxicidade observada, para um mínimo de 2,2 mg/kg em dias alternados, portanto, a dose que estamos recomendando ainda está dentro da faixa preconizada em bula.

Dra. Henry: Estamos todos acostumados com a ideia de que “mais é melhor”, mas aprendemos ao longo dos últimos 7 anos que isto não necessariamente é verdadeiro com estes medicamentos direcionados. Não tenho certeza de que seja algo que o grupo de clínicos gerais por aí saiba.

Dra. Jones: Tive dois casos em que iniciei com uma dose baixa e eles responderam por um tempo e depois houve recorrência da doença macroscópica. Um cliente na verdade me perguntou se poderíamos simplesmente aumentar a dose. O cão estava tolerando tão bem o medicamento, que aumentamos para 3,1 mg/kg, e o tumor começou a responder novamente. Alguém aqui já fez isso ou simplesmente abandonou Palladia se não houve resposta com 2,4 ou 2,5 mg/kg?

Dr. Vail: Já aumentei a dose eventualmente para até 3,25 se o cão estivesse tolerando.

Dra. Gloyd: Vocês administram Palladia em dias alternados (dia sim, dia não) ou de segunda, quarta e sextas-feiras?

Dra. London: Eu normalmente recomendo de segunda-quarta-sexta por três motivos: 1) acho que é mais fácil para o cliente lembrar, 2) mais fácil para encaixar outros medicamentos na sequência com Palladia e 3) é mais barato.

Dra. Gloyd: Vejo que a Dra. Mitchener, Dra. Henry e Dra. Jones concordam com você, enquanto a Dra. Hohenhaus, o Dr. Johannes, Dr. Vail e Dr. Clifford geralmente recomendam a posologia de dias alternados.

Dr. Thamm: Para mim, isso varia – faço as duas coisas, dependendo do paciente e do tutor.

Dr. Vail: Passamos para a posologia de segunda-quarta-sexta em caso de ocorrência de eventos adversos no protocolo posológico de dias alternados.

Dra. London: Acho que os dois protocolos estão corretos e, dependendo do cão e do tipo de câncer e situação terapêutica, posso começar com dias alternados e depois passar para segunda-quarta-sexta.

zoetis

Palladia®
fosfato de toceranib

“DISCUSSÃO:

PONTO DE CONSENSO

Oncologistas veterinários estão atualmente usando uma faixa de dosagem mais baixa de Palladia, que varia de 2,5 a 2,75 mg/kg, ao invés da dose de bula, de 3,25 mg/kg. A redução da dose foi impulsionada por eventos adversos e pela eficácia com doses menores, com o respaldo do estudo principal de fase I e estudos farmacocinéticos subsequentes.

FALTA DE CONSENSO

Alguns oncologistas veterinários administram Palladia em um esquema de segunda-quarta-sexta, enquanto outros utilizam um protocolo de dias alternados.

Dr. Vail: Dra. London, você falou sobre dar outros medicamentos nos dias em que não se administra Palladia. Quais medicamentos você indica com Palladia?

Dra. London: Geralmente, prednisona, que todos nós administramos nos dias em que não damos Palladia; ou *clorambucil* (Leukeran) ou *ciclofosfamida* (Cytoxan) como parte de um protocolo de tratamento metronômico, e é mais fácil para eles administrarem às terças, quintas e sábados.

Dr. Thamm: No estudo de Mitchell com Palladia e ciclofosfamida metronômica, a ciclofosfamida foi administrada em dias alternados e a tolerabilidade foi ótima (*Mitchell*, 2012). É o que nós geralmente fazemos.

Dr. Clifford: Tem sido desafiador saber quais medicamentos podemos acrescentar ao tratamento com Palladia; é quando normalmente contatamos a Dra. London. O Dr. Vail publicou um estudo com Palladia e piroxicam (*Chon et al,* 2011) mas, pessoalmente, não tenho me dado bem adicionando anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) devido aos efeitos gastrintestinais e geralmente os administro nos dias “não” de Palladia.

Dra. London: Agora existem vários estudos publicados que verificam o uso de Palladia em combinação com vimblastina (*Robat et al*, 2012), lomustina (*Pan et al*, 2014; Burton et al, 2015) e doxorrubicina (*Burton et al*, 2015) e um estudo com carboplatina está em andamento.

zoetis

Palladia®
fosfato de toceranib

“DISCUSSÃO:

Para ajudar a controlar os efeitos sistêmicos dos mediadores dos mastócitos, receito omeprazol (Prilosec; um inibidor da bomba de prótons) para todos os meus pacientes com MCT, desde o início.

Dr. Klein: Parece ser um consenso utilizar omeprazol ao invés de famotidina (um bloqueador de H2), embora isto vá e volte. Mas, às vezes, o omeprazol irrita o estômago do cão também. Eu prefiro famotidina quando o cão não consegue tolerar o omeprazol.

PONTO DE CONSENSO

Terapia auxiliar com antieméticos, como Cerenia, e protetores, como omeprazol, pode ser administrada conforme a necessidade para controlar os efeitos da doença e os efeitos colaterais do tratamento.

Dr. Thamm: Omeprazol é dado uma vez ao dia e é um medicamento livre de prescrição, então, fica fácil para os clientes. Também recomendo o uso de antieméticos, como Cerenia, conforme a necessidade, para o tratamento de sinais GI.

Dr. Thamm: Todos os meus pacientes com doença macroscópica tomam 1 mg/kg de prednisona em dias alternados quando eles não tomam Palladia. Eles também tomam um anti-histamínico (*Benadryl*) e um antiácido (omeprazol).

Dra. Garrett: Dependendo do pet — se eles estão em boas condições e têm tumores grandes – às vezes eu simplesmente entro com Palladia junto com omeprazol para ver que tipo de resposta vou ter sem a prednisona. Então, eu posso adicioná-la.

Dra. Hohenhaus: Comigo, normalmente é o oposto. Eu dou prednisona para o pet e vejo se consigo diminuir um pouco os tumores antes de adicionar Palladia.

Dr. Thamm: Sim, idealmente gosto de pré-tratar com prednisona por aproximadamente 72 horas e depois iniciar Palladia.

Dra. Jones: Nessa situação, se eu entrar primeiro com prednisona e se eu realmente achar necessário, dou até uma dose de vimblastina se quiser aguardar uma ou duas semanas para iniciar Palladia. Eu não hesito em agir agressivamente com citorredução.

Dra. London: Um estudo multicêntrico avaliou Palladia junto com radioterapia e prednisona em MCT inoperáveis; isto provavelmente é o que a maioria está fazendo agora (*Carlsten et al*, 2012).

Dr. Clifford: Estamos atualmente conduzindo um estudo avaliando pacientes que são positivos à mutação no gene *c-kit* e cujos tumores foram removidos cirurgicamente. Em um prazo de 14 dias após a cirurgia, os pacientes receberam vimblastina por 4 semanas

zoetis

“DISCUSSÃO:

e então, com base em seu status de mutação, receberam mais quatro doses de vimblastina (em semanas alternadas) ou passavam para manutenção com Palladia (4 a 6 meses). Atualmente, temos >30 pacientes nesse protocolo, além de um grupo controle contemporâneo de pacientes somente com vimblastina na Universidade do Estado do Colorado.

Dr Thamm: A Dra. Christine Mullin apresentará os dados no próximo congresso da VCS em 2017.

Dra. Gloyd: Vocês usam vimblastina de rotina para tratar MCT? A maioria de vocês disse que sim.

Dr. Thamm: Em nossa clínica, a maioria dos casos de MCT macroscópicos acaba sendo encaminhada para estudos. Se não são, eu dou ao tutor duas opções: podemos tentar prednisona e vimblastina, ou podemos tentar com Palladia. Na ausência de mais informações, normalmente começo com quimioterapia ao invés de Palladia, pois a quimioterapia é mais barata e mais bem tolerada de acordo com nossa experiência. Na minha opinião, com base na literatura publicada, parece que a eficácia é aproximadamente equivalente. Nós conduzimos um estudo com uma combinação de Palladia e lomustina, então, todos os nossos cães que receberam terapia de combinação estavam neste estudo (*Burton et al*, 2015). Não tenho nenhuma experiência com a combinação de Palladia e vimblastina.

Dr. Vail: Alguém está usando vimblastina junto com Palladia?

Dr. Klein: Sim, porém sequencialmente, não concomitantemente.

Dr. Vail: Temos uma publicação sobre esta combinação e uso-a em alguns casos (*Robat et al*, 2012).

Dra. London: Normalmente, o que eu faço nesses casos de doença macroscópica é apresentar as opções para o cliente e então fazemos uma aspiração para obter o status de mutação do gene c-*kit*. Enquanto aguardamos o resultado, iniciamos com prednisona e vimblastina. Se o cão está reagindo bem, continuamos com esse esquema até chegar ao máximo de resposta e então podemos passar para Palladia. Mas, se eles não chegaram ao máximo de resposta completa (RC) e se

“DISCUSSÃO:

forem positivos à mutação no gene c-*kit* e a doença estiver estável, posso passar para Palladia para ver se podemos transformá-los em RC. Só que nós não temos tutores suficientes para se comprometerem com isso e, dos que temos, muitos estão em estudos clínicos.

Dr. Thamm: Não estou usando os resultados do teste de mutação de *c-kit* para orientar a terapia, pois não sei quais serão os resultados deste estudo em andamento.

Dra. Gloyd: Para os demais de vocês que trabalham em clínicas especializadas particulares, em que diferem suas experiências?

Dra. Hohenhaus: Meus clientes fariam o oposto. Se eu dissesse a um cliente que seu cão tem MCT e que não podemos operá-lo, mas que podemos dar Palladia ou vimblastina, eles escolheriam a medicação oral em 99% das vezes, mesmo com os possíveis efeitos colaterais e custos de monitoramento, que são definitivamente maiores com Palladia do que com vimblastina. As pessoas gostam de dar pílulas em casa e elas não gostam que seus pets tomem injeções. Se o tumor diminui e desaparece eu continuo dando, e quando o tumor volta, eu faço algo diferente. No contexto de centro de referência, as pessoas que trazem seus pets são altamente selecionadas e estão preparadas para o compromisso financeiro.

Dr. Johannes: Minha experiência é parecida. Meus clientes são geralmente bem informados e, em vários casos, me perguntam sobre Palladia antes de eu mencioná-lo. Eles me procuram querendo Palladia para seus cães. Eu apresento ambas as opções e eles geralmente escolhem Palladia.

Dr. Clifford: Eu atendo apenas um pequeno número de casos que são MCT realmente inoperáveis. A maioria dos meus casos é de tumores de grau elevado que foram excisados e encaminhados para acompanhamento. Eu atendo

“DISCUSSÃO:

casos mais no contexto adjuvante. Minha tendência é usar o status de mutação de *c-kit* para tomar decisões de tratamento. Se o tumor é positivo para a mutação, o cão vai então receber Palladia. Demora de 10 a 14 dias aproximadamente para obter os resultados, então eu começo com vimblastina e prednisona e depois passo para Palladia após quatro ciclos. Se forem negativos para c-*kit*, eu simplesmente continuo com vimblastina neles, utilizando o trabalho do Dr. Thamm como diretriz (*Thamm et al,* 2006).

Dr. Thamm: Nós ainda não estamos usando Palladia como adjuvante em nenhum caso, em parte porque estamos aguardando os resultados de seu estudo, Dr. Clifford. Também estamos aguardando os resultados do estudo AKC, para ver se podemos fazer uma estimativa consciente traduzindo o que vemos na doença macroscópica para o que vemos no contexto microscópico.

Dr. Vail: Na verdade, eu uso Palladia no contexto adjuvante. Se um caso possui índices prognósticos negativos e já terminou o ciclo da vimblastina, sempre ofereço Palladia como uma possibilidade de ser mais agressivo com a ressalva de que ainda não temos dados que demonstrem que ele funciona neste contexto, e cerca de 20% desses clientes escolhem começar com Palladia neste cenário. Nós usamos um protocolo ligeiramente diferente. Nós aplicamos 6 doses semanais de vimblastina. Se estivermos lidando com MCT inicialmente inoperáveis, começamos com o protocolo de vimblastina e depois realizamos a citorredução se a quimioterapia tiver reduzido o tumor o suficiente para realizar a cirurgia. Eu digo a esses clientes que, no geral, administraremos Palladia no contexto adjuvante por, no mínimo, um ano, embora isto possa variar.

Dra. Garrett: Para meus pacientes de alto risco que passaram por excisão cirúrgica, geralmente seguimos o protocolo de oito doses de vimblastina (quatro semanalmente e quatro em semanas alternadas) com prednisona e, depois disso (novamente, se ainda não houver evidência de doença), falamos sobre usar Palladia. Não tive muitos casos assim, pois, financeiramente, a maioria dos meus clientes diz não.

FALTA DE CONSENSO

Embora alguns oncologistas veterinários estejam usando Palladia no contexto adjuvante (após cirurgia e/ou quimioterapia citotóxica), não há consenso sobre o papel do status de mutação de *c-kit* para tomar uma decisão sobre isto.

Dra. Jones: Para tumores de graus elevados ou os que demonstraram ou têm metástases documentadas, eu recomendo o teste de

Palladia®
fosfato de toceranib

“DISCUSSÃO:

PCR para c-*kit*. Enquanto aguardo o resultado, geralmente começo com vimblastina e prednisona. Meu esquema é parecido com o da Dra. Garrett: oito doses no total. Então, recomendo prosseguir com Palladia, principalmente se houver positividade para a mutação c-*kit*. Uso como referência os dados da Dra. London de 60% versus 31,3% de resposta em cães com e sem a mutação, respectivamente (*London et al*, 2009). Também digo aos tutores que eu gostaria de manter o tratamento com Palladia por tempo indeterminado depois de explicar que o medicamento está “segurando os freios” do tumor e não é diretamente citotóxico. A realidade é que cerca de metade dos tutores tem condições de arcar com esta opção e, se eles a escolhem, a maioria acaba querendo descontinuar Palladia em 6 a 12 meses ou menos se não estiverem verificando recorrência do tumor.

Dra. Gloyd: Como vocês tratam pacientes com múltiplos MCT?

Dr. Clifford: Cães com múltiplos MCT são um desafio, principalmente os casos em que os tumores foram removidos cirurgicamente e continuam surgindo a cada dois meses. Nesses casos, encaminho o cão a um dermatologista para verificar se o cão é atópico, o que pode ser um fator. Também verifico o histórico de uso de AINE. Existem alguns dados publicados e não publicados que sugerem que os AINE podem exercer um papel preventivo.

Dr. Vail: Se há recorrência de um MCT, e se for uma área fácil de excisar em um cão geralmente saudável – e não uma raça de risco como um Sharpei — então, eu digo ao tutor que 80% destes tumores são curáveis com cirurgia apenas, mas teremos que verificar o índice mitótico mais ou menos o grau subsequente e poderemos recomendar tratamentos adicionais.

Dr. Klein: Pugs têm mastocitomas multifocais de graus baixos e eles vivem uma eternidade.

Dr. Vail: Depende se há dois tumores ou quarenta, e da rapidez com que eles surgem. É tudo empírico. Eu vejo os seguintes cenários constantemente em minha clínica: o tutor diz que o veterinário retirou seis tumores nos últimos seis meses ou mais; agora, os tumores ainda estão voltando, o cliente está frustrado ou sem dinheiro, ou simplesmente não quer ficar furando direto seu cão. Nestes casos, com base na experiência empírica, eu dou um ciclo completo de vimblastina e prednisona para ver o que acontece.

Dra. Gloyd: Vocês testam estes cães em relação a mutações do gene *c-kit*?

Dra. London: Eu testo. E eu fiquei surpresa por alguns desses cães serem positivos. Tumores anteriores podem ter sido considerados de grau baixo ou grau II, e então o sexto tumor é positivo para a mutação.

Dr. Thamm: Temos observado uma surpreendente mistura de tumores negativos e

zoetis

“DISCUSSÃO:

positivos para mutação no gene *c-kit* no mesmo paciente portador de doença multifocal.

Dr. Vail: Como vocês disseram anteriormente, os MCT não devem ser considerados como uma única doença, mas como uma doença com diversos subtipos.

Dra. Gloyd: Estes cães respondem a Palladia?

Dra. Mitchener: Eu tenho um caso que está respondendo, mas não fiz o teste para mutação no gene *c-kit*.

Dra. London: Todos os meus pacientes também estão tomando prednisona, então, às vezes, não está claro se o efeito se deve à prednisona, ao Palladia ou a ambos.

Dra. Gloyd: Vocês veem alguma diferença nos resultados com MCT em geral desde o lançamento de Palladia?

Dra. London: Com a terapia multimodal agressiva, acho que estamos indo muito melhor. Costumava ser uma sentença de morte ter um MCT agressivo de grau III. Podemos agora prolongar a sobrevida de alguns desses cães para mais um ano ou mais, o que é definitivamente uma melhora em relação ao passado. Podemos proporcionar uma qualidade de vida melhor e um cão mais feliz por um ano ou dois, o que, francamente, é melhor do que ocorre em várias outras doenças. No contexto da doença macroscópica, a combinação de radioterapia/Palladia/prednisona tem feito uma enorme diferença para alguns de nossos pacientes.

Dr. Thamm: Certamente fez uma diferença em meus casos de estudo (*Carlsten et al*, 2012), com sobrevida de até 310 dias. Radioterapia/Palladia/prednisona é meu protocolo principal em casos de doença macroscópica localizada. Mudou meu padrão de tratamento nessa população na qual é possível aplicar radioterapia e o tutor está disposto a fazer ambas as coisas.

PONTO DE CONSENSO

Com a terapia multimodal agressiva, incluindo Palladia, os resultados de vários pacientes com MCT têm melhorado tanto em relação à qualidade de vida quanto ao prolongamento da sobrevida.

Dra. London: Para várias doenças, terapia local agressiva com radiação, quando realizada precocemente, faz uma enorme diferença na sobrevida em longo prazo. Estamos melhorando tanto neste ponto que em muitos de nossos pacientes não há necessidade de muita terapia adjuvante.

Palladia®
fosfato de toceranib

“DISCUSSÃO:

Eventos Adversos

Dra. Gloyd: O que vocês aprenderam sobre os eventos adversos associados a Palladia e como tratá-los?

Dr. Klein: Os eventos adversos são muito mais controláveis com doses mais baixas de Palladia do que com a dose inicial preconizada na bula.

Dr. Vail: Observa-se hipertensão associada ao uso de Palladia em cães em uma porcentagem significativa de casos (*Tjostheim et al,* 2016). Para cada cão que tratamos com Palladia, medimos a pressão arterial inicial e acompanhamos. Temos vários cães que desenvolveram hipertensão enquanto estavam em tratamento com Palladia, mas conseguimos controlá-la de forma medicamentosa, assim eles podem continuar com o tratamento com Palladia.

Dr. Clifford: Os pacientes são hipertensos clínicos? Se eles não estiverem sendo examinados nesse sentido, como sabemos? Eu geralmente não meço a pressão arterial de todos os cães que chegam ao consultório.

Dr. Vail: Fazemos isso rotineiramente; medimos a pressão inicial e depois acompanhamos, e estamos encontrando elevações suficientemente significativas para necessitar de tratamento.

Dr. Klein: Na minha experiência, a hipertensão é alta, porém não potencialmente fatal.

Dra. Jones: A maioria é controlável com baixas doses de enalapril uma vez ao dia. Não tenho tido problemas em controlar a pressão desses cães, e não tive que suspender temporariamente nenhuma medicação.

Dra. London: Eu também não suspendo a medicação. Se o cão tem doença macroscópica que está sendo tratada ou que esteja respondendo a Palladia, eu não suspendo o medicamento porque o cão provavelmente morrerá da doença macroscópica antes que morra de hipertensão ou sequelas como nefropatia com perda proteica, então, eu simplesmente tento controlar a nefropatia. No contexto da doença microscópica, temos mais tempo para tratar dela.

Dra. Gloyd: Existe algum prazo previsto para o surgimento de hipertensão?

Dr. Vail: Na maioria das vezes, ocorre com bastante regularidade, e já existem dados sobre isto (*Tjostheim et al,* 2016). Além disso, cães com câncer já têm uma incidência maior de hipertensão do que a população normal. Começamos o tratamento do cão com Palladia e tratamos a hipertensão concomitantemente, quer a condição esteja presente no momento do diagnóstico ou tenha se desenvolvido durante a terapia com Palladia.

Dr. Thamm: Eles estão ao mesmo tempo perdendo proteínas através da urina?

Dr. Vail: Não necessariamente, mas sempre verificamos isto.

zoetis

Palladia®
fosfato de toceranib

“DISCUSSÃO:

Na maioria dos casos, a perda é modesta.

Dra. Gloyd: A nefropatia com perda proteica está associada à classe de medicamentos dos TKI?

Dra. London: Acho que a nefropatia com perda proteica induzida por Palladia é realmente comum; ela tem uma manifestação bastante gradativa e é fácil de detectar e relativamente fácil de tratar. Embora não se saiba claramente qual é o mecanismo exato da hipertensão associada a Palladia, ela pode estar diretamente relacionada à inibição das vias de sinalização do VEGF (*Zhu et al*, 2009).

Dra. Henry: O que vocês estão seguindo em termos de exames laboratoriais e com que frequência?

Dr. Klein: Em muitos casos, depende da verba do tutor. Sempre peço pelo menos o exame de proteína total, pois está incluído no hemograma completo. Se vejo alguma alteração nesse parâmetro, peço uma urina tipo 1. Em um mundo perfeito, repito os exames a cada 2 ou 3 meses.

Dra. Jones: Peço exames laboratoriais a cada 6 a 8 semanas: bioquímica sérica total, razão proteína:creatinina urinária (UPC) e urina tipo 1, além da pressão arterial, dependendo do caso.

Dra. Hohenhaus: Minha maior UPC em um cão tratado com Palladia por aproximadamente um ano é de 3,7, tendo subido gradativamente de 0,8, para 1,7, para 3, e daí por diante.

Dra. Jones: Com que frequência vocês observam claudicação como efeito colateral?

Dr. Mitchener: Tive dois casos de espasmo muscular que foram bastante dramáticos. Os cães sentem uma dor aguda, que se resolveu com a interrupção do medicamento, e os tutores não quiseram mais voltar a dar Palladia a seus cães. Acho interessante o fato de os tutores tolerarem diarreia, mas não tolerarem espasmos musculares.

Dra. Gloyd: Vocês já observaram hepatopatia em seus pacientes em tratamento com Palladia?

PONTO DE CONSENSO

1. Hipertensão associada ao tratamento com Palladia é comum em cães, mas pode ser subclínica. A pressão arterial idealmente deve ser aferida ao início do tratamento, e acompanhada ao longo de todo o período de medicação.

2. Nefropatia com perda proteica induzida por Palladia é comum. Manifesta-se gradualmente, é fácil de detectar e relativamente fácil de tratar.

zoetis

“DISCUSSÃO:

Dr. Thamm: Não é comum.

Dra. London: Acho que não observei nenhuma hepatopatia clinicamente relevante. Já observamos elevações nos exames de função hepática com Palladia, mas estes foram tratados com a interrupção do uso do medicamento. Conseguimos fazer com que muitos desses cães voltassem ao tratamento, e eles nunca foram clinicamente afetados por ele; portanto, não sei o que isto significa.

Dra. Gloyd: Os efeitos colaterais se tornam tão intensos que vocês decidem que os efeitos colaterais são piores do que a doença?

Dr. Thamm: É incrivelmente raro nos depararmos com esta situação. Eu especificamente digo a meus clientes que há uma probabilidade muito grande de haver efeitos colaterais, mas que, na grande maioria dos casos, podemos tratá-los com medicamentos adicionais, suspensão temporária da medicação e/ou ajustes de dosagem.

Dr. Clifford: Desde que os tutores mantenham isto sempre em mente, podemos ajustar as doses ou adicionar medicamentos concomitantes.

Dra. Jones: Muito disso tem a ver com informar os clientes. O cliente precisa entender que não vamos simplesmente receitar um medicamento para seu cão e então vê-lo depois de seis meses. Eles precisam nos contar quando algo acontece para que possamos ajustar as doses ou dar outros medicamentos. Acho que nunca tive um caso em que eu levantei os braços e disse que não podíamos mais fazer isto.

Dr. London: Nós temos um informativo sobre Palladia que os clientes precisam assinar – e o colocamos na ficha médica do pet – que informa quais são os efeitos colaterais, quais devem ser as expectativas deles, e quais são nossas expectativas em relação a eles. Temos nos saído melhor na seleção de pacientes também, e nos certificando de não colocar cães em tratamento com Palladia que estejam condenados ao insucesso porque eles já estão bem doentes para começar com esta terapia. Tentamos intervir bem antes, pois às

“DISCUSSÃO:

vezes os tutores desistem por estarem lidando com uma toxicidade crônica, como diarreia, que pode arruinar a qualidade de vida deles próprios. Eles estarão exauridos antes que você tenha a chance de ajustar a dose ou o medicamento. Esta também foi uma curva de aprendizagem — as pessoas toleram muito mais os efeitos colaterais neles mesmos do que em seus pets.

Dr. Gloyd: Estes clientes querem tanto ter seus pets só por mais um pouquinho de tempo quando eles procuram vocês a ponto de não se preocuparem com custo neste ponto?

Dr. Clifford: Temos uma clientela muito específica e selecionada; a maioria dos tutores já tem uma ideia de onde estão se metendo quando nos procuram.

Dra. Mitchener: Muito raramente eu começo essa conversa de qualidade de vida; na maioria das vezes, é o cliente que a começa. A maioria dos meus clientes prefere que seus pets tenham um mês com qualidade de vida do que 6 meses com qualidade de vida insatisfatória. É praticamente uma verbalização uniforme.

Dra. Hohenhaus: As pessoas realmente se importam com a qualidade de vida de seus pets. Alguns dos tutores que decidiram parar de dar Palladia foram casos que eu achei que não estavam tão ruins. Quando suspendemos temporariamente a medicação destes cães, o tutor relata que o cão voltou a ser o que era, abanando o rabo, muito mais ativo, e assim por diante, e se recusam a continuar com a medicação. Em muitos desses casos, não há diarreia ou vômitos, mas o pet “não estava bem”, e o tutor percebia uma perda da qualidade de vida de seu pet. Em minha experiência, não são os efeitos colaterais intensos que levam as pessoas a pararem com o tratamento, mas sim as queixas vagas de “não estar bem”.

Dr. Klein: Eu sempre digo aos tutores que estamos buscando dar o máximo de dias bons que houver, mas qualidade de vida é o principal objetivo. Mas também temos de lembrar que um ano é realmente bastante tempo para um cão ou gato. Os laços emocionais de cada um também são diferentes. É diferente para a viúva cujo marido deu o cãozinho a ela há 15 anos, e agora o marido não está mais aqui e seus filhos se foram, e ela não vai mais pegar outro cão. Ela quer todos os dias bons que ela puder ter com este cão. É diferente em cada caso, e uma parte de nosso desafio é descobrir exatamente o que os tutores querem, pois nem sempre eles nos dizem.

Dra. Garrett: Isto se encaixa na discussão com o tutor sobre eventos adversos. Podemos dizer-lhes que muito embora exista uma grande probabilidade de que haja efeitos colaterais com Palladia – embora seja certamente muito menos provável com as doses mais

“DISCUSSÃO:

baixas que estamos usando agora – podemos controlá-los para que a qualidade de vida continue boa. Nós não estamos simplesmente querendo prolongar o tempo de vida, mas com certeza queremos qualidade de vida também. E Palladia pode proporcionar isto.

Dr. Vail: Outra coisa que aprendemos é não ficar frustrados nesse primeiro mês. Quando Palladia foi lançado, nós não sabíamos como lidar com os efeitos colaterais e alguns tutores ficavam frustrados. Eu digo às pessoas que pode levar algumas semanas até encontrar a dose certa para seus cães. É realmente importante explicar isto para nossos clientes – nos dê um mês e não fique frustrado antecipadamente.

Dra. London: Então, vários pacientes portadores de doença macroscópica também têm comorbidades. Por um tempo, tudo o que vimos nesses pacientes foi atribuído a Palladia, embora estivesse claro que

PONTO DE CONSENSO

1

Ao considerar as opções de tratamento para o MCT de seus cães, a qualidade de vida do pet é fundamental para os tutores.

2

Definir as expectativas dos clientes é uma parte importante da terapia com Palladia. Os tutores precisam ser informados de que embora os efeitos colaterais sejam prováveis, os problemas podem ser controlados através de reduções de dose, suspensão temporária do tratamento e medicamentos auxiliares para proporcionar uma boa qualidade de vida para o pet. Mas pode haver um período de adaptação.

era a progressão da doença o fato causador. No estudo clínico de campo, todos os cães sofreram grandes efeitos colaterais com placebo (*London et al*, 2009). Esta foi uma experiência realmente esclarecedora, mas que obviamente não assimilamos, pois culpamos Palladia por tudo. O preconceito que algumas pessoas trazem consigo quando já ouviram falar dos terríveis efeitos colaterais tem sido um enorme desafio a superar.

Monitoramento

Dra. Gloyd: Qual é o protocolo de vocês para monitoramento de cães em tratamento com Palladia para MCT?

Dra. Hohenhaus: Quando começamos a prescrever Palladia pela primeira vez, verificávamos os pacientes depois da primeira semana. Eu não achei isto útil, porque eles não estavam tendo problemas naquele ponto. Agora, os atendo depois de

“DISCUSSÃO:

2 semanas e, se estiverem indo bem, marco seu retorno para um mês depois. Se houver algum problema, o retorno se dá em 2 semanas. Eu geralmente os consulto mensalmente depois disto, porque, se estivermos tratando um mastocitoma volumoso, é necessário manter um registro de como o tumor está reagindo e como o pet está indo.

Dra. Henry: Só dou receita para as primeiras 2 semanas de tratamento; portanto, se eles voltarem e estiverem tendo problemas e precisarmos alterar a dose, podemos fazer isto.

Dra. Gloyd: O que vocês estão fazendo em termos de exames laboratoriais?

Dr. Klein: Se você os atende mensalmente, normalmente um hemograma completo a cada consulta e um perfil bioquímico e urina tipo 1 em meses alternados.

Dr. Thamm: Para nós, a diferença de custo entre verificar quatro coisas ou vinte coisas é mínima, então, verificamos todos os parâmetros químicos.

Dra. Gloyd: Isto é de alguma forma diferente nas clínicas particulares?

Dra. Mitchener: Eu os atendo no dia 1, depois em 2 semanas, 4 semanas e 6 semanas. Nos retornos de 4 e 6 semanas, peço hemograma completo, painel bioquímico e urina tipo 1 com razão proteína:creatina urinária reflexa (UPC).

Dra. Jones: Acho que todos optaram por fazer o primeiro retorno em 2 semanas. Eu também faço o mesmo quanto aos exames de sangue, nos retornos a cada 6 semanas: parâmetros bioquímicos completos, urina tipo 1, UPC e pressão arterial.

Dr. Thamm: Se o tutor achar que não pode se comprometer com o calendário de retorno que eu recomendo, ou não quer pagar pelo monitoramento, eu não recomendo que eles façam o tratamento com o medicamento, pois é um compromisso financeiro e de tempo.

PONTO DE CONSENSO

Os tutores devem trazer seus cães para a consulta de retorno em 2 semanas após a instituição da terapia com o medicamento, com retornos subsequentes em 4 e 6 semanas. Exames laboratoriais para cada um desses retornos, e depois a cada 6 semanas subsequentemente, devem incluir hemograma completo, perfil bioquímico e urina tipo 1.

Dra. Gloyd: Qual é o papel do veterinário clínico que encaminha casos?

Dra. Jones: Em minha experiência, quase todo o atendimento de acompanhamento é feito pelo oncologista veterinário. Se o tutor tiver um problema quando eu não puder atendê-lo, no entanto, os instruo a procurar diretamente seu veterinário.

Palladia®
fosfato de toceranib

“DISCUSSÃO:

Dra. Hohenhaus: Nossos pacientes nos procuram para retorno, e não os clínicos, o que causa um certo atrito, pois uma consulta com o clínico geralmente é mais barata. O que alguns tutores realmente querem é ir ao seu veterinário regular, fazer o exame de sangue e depois mandar os resultados por fax para eu interpretar e ligar para o clínico, que então prescreve Palladia. Se o tutor não volta à nossa clínica para os retornos, nós não prescrevemos Palladia. Eu não quero estar tratando de um pet sem o ver.

Dra. Henry: É o que fazemos, ou então não damos a prescrição. Eu geralmente gosto de marcar o retorno em 2 semanas, pois você tem a chance de ouvir o que eles estão observando em casa e não fica apenas sabendo por terceiros, ou seja, pelo clínico. Eu acho que se for ter problemas, nas primeiras 2 semanas já haverá uma indicação disso.

Dr. Thamm: Nós até podemos deixar que os retornos de 2 e 4 semanas sejam feitos pelo clínico, mas queremos vê-los pessoalmente no retorno de 6 semanas. Depois, nós geralmente os atendemos a cada 6 semanas subsequentemente.

Dr. Johannes: Eu peço retorno mensal durante os primeiros 3 meses e depois a cada 6 semanas.

Dr. Klein: Eu também faço isso, mas a cada 6 semanas está bom. Gosto de pesá-los também na mesma balança, pois o peso é um verdadeiro indicador de como eles estão se saindo.

Dr. Thamm: Nós atendemos clientes em um raio de 480 quilômetros, então, faço muitos convênios com os clínicos. Eu recomendo que os clientes consultem seu veterinário regular em 2 semanas para pesagem e hemograma completo. Se ocorrer qualquer coisa antes disso, o tutor deve nos ligar. Para tornar tudo viável para os tutores, trabalhamos de perto com os clínicos.

Dra. London: Nós também atendemos uma grande área geográfica; portanto, se o cliente tiver de dirigir 3 ou 4 horas para chegar aqui, geralmente alternamos os retornos mensalmente com o clínico. A maioria deles trabalha bem conosco e acho que é uma boa experiência de aprendizado para eles também. É um bom meio-termo: você mantém o contato com os clientes; você consegue ver o pet e mantê-lo sob medicação, e os clínicos também aprendem.

Dra. Gloyd: Nestes casos em que os clientes podem estar a várias horas de distância, como vocês estão ajudando os clínicos a lidar com os eventos adversos?

Dr. Thamm: Nós instruímos os tutores a ligar primeiro para nós, e não para o clínico, em caso de evento adverso. Eu não os deixaria para o clínico tratar; acho que é minha responsabilidade, já que fui eu quem prescreveu o medicamento. O tutor pode me ligar, e eu digo o que fazer, e então eu

zoetis

Palladia®
fosfato de toceranib

“DISCUSSÃO:

ligo para o clínico, que pode fazer o exame de sangue e prescrever os medicamentos para problemas gastrointestinais, por exemplo.

PONTO DE CONSENSO

O oncologista veterinário é o responsável primário pelo monitoramento e acompanhamento do paciente durante o tratamento com Palladia. O papel do clínico é trabalhar em proximidade com o oncologista veterinário para monitorar e relatar eventos adversos.

Dra. Gloyd: Com que frequência seus pacientes necessitam de suspensão temporária ou redução da dose do medicamento?

Dra. Hohenhaus: A Dra. London deixou bem claro no início dos estudos clínicos de Palladia que se o cão não estiver reagindo bem, interrompa a medicação. Este é um total quebra de paradigma para os oncologistas. É difícil para as pessoas pararem de dar um medicamento que eles acham que vai salvar a vida de seu pet; portanto, convencê-los a suspender temporariamente o tratamento tem sido um desafio, às vezes.

Dr. Clifford: Geralmente adicionamos informações no rótulo da prescrição advertindo que “em caso de sinais gastrintestinais anormais – normalmente o efeito colateral mais comum – simplesmente interrompa a medicação e procure o serviço de oncologia.”

Dra. Henry: Sim, é isso que eu falo para meus clientes. O problema é que existem outras razões para que alguns desses cães estejam passando mal, também.

Dr. Thamm: Para mim, pouco menos de metade dos casos necessita de suspensão temporária ou redução de dose.

Dra. Hohenhaus: Os cães que tratei com vimblastina seguida por Palladia que tinham indicadores prognósticos ruins tendem a ir bem inicialmente. Depois de dois meses em terapia com Palladia é que eu vejo estes cães tendo irritação GI ou perda de peso, ou vômitos; nem sempre é exatamente no contexto adjuvante da doença microscópica. Com a doença volumosa, é difícil saber se é o tumor ou o medicamento. Nos casos de doença microscópica, tenho que imaginar que é o medicamento.

Dra. London: Eu digo aos tutores que seu cão provavelmente sofrerá algum efeito colateral, que poderá ser bem leve, talvez um simples episódio de diarreia, mas que se deve esperar algum efeito colateral. Nós realmente dizemos a eles que pode ser necessário interromper o uso do medicamento por um tempo. Cerca de 50% a 75% de nossos pacientes com MCT pulam uma dose ou ficam uma semana sem tomar o medicamento para ajustarmos as coisas. Acho que às vezes eles precisam eliminar o fármaco para que

zoetis

Palladia®
fosfato de toceranib

“DISCUSSÃO:

eles possam se recuperar e então recomeçar.

Eventos adversos, em sua maioria gastrintestinais leves a moderados, que necessitam de suspensão temporária do medicamento ocorrem em cerca de 50% dos pacientes com MCT canino que utilizam Palladia.

Dra. Gloyd: Depois da suspensão temporária, vocês conseguem continuar, ou há a tendência de ser um fenômeno intermitente com estes casos deste ponto em diante?

Dra. London: Depende do paciente, do ônus da doença e das comorbidades. Alguns cães têm diarreia intermitente que tratamos e então quando ela volta, interrompo o uso de Palladia.

Considerações Finais

Dr.Clifford: Todos nós já tivemos casos em que a resposta é simplesmente fenomenal, muito mais do que se observaria com qualquer outro medicamento. Eu já tive casos em que o cão tinha doença extensiva e pude observar a doença praticamente, ou pelo menos palpavelmente, desaparecer em um prazo muito curto de tempo.

Dra. Hohenhaus: No contexto da doença macroscópica, às vezes observamos uma resposta imediata e todos ficam felizes. Outras vezes, pode levar até 4 semanas para observarmos uma resposta. Se o pet não está sofrendo eventos adversos e o tumor não está piorando, tento fazer com que os tutores se segurem e não considerem um fracasso no primeiro retorno. É comum que demore mais do que os tutores esperavam.

Dra. Henry: Com Palladia, considero os MCT uma doença potencialmente tratável em longo prazo. Antigamente, dávamos vimblastina aos pacientes por um determinado número de semanas ou seguíamos um protocolo até o fim, e então não sabíamos para onde ir depois disso. Temos cães em tratamento com Palladia por muito e muito tempo, então tornou-se mais um tratamento para doença crônica, que não é como tradicionalmente considerávamos que os mastocitomas fossem.

Dr. Klein: Para mim, o grande alívio vem da eficácia que foi mantida com doses mais baixas e do fato de que os eventos adversos se tornaram muito mais manejáveis.

Dr. Clifford: Para mim, é a capacidade de prestar serviços médicos personalizados. Antigamente, nós basicamente tínhamos a quimioterapia. Agora, com os TKIs, temos a possibilidade de personalizar um protocolo para um determinado paciente, pelo menos em um nível básico, se descobrirmos se o paciente possui uma

zoetis

“DISCUSSÃO:

mutação e temos um medicamento que sabemos que provavelmente terá uma taxa mais alta de resposta para aquela mutação. Se é realmente melhor, ainda não sabemos; teremos que verificar isto no longo prazo.

Dra. Mitchener: É simplesmente ótimo ter escolhas e opções para oferecer aos clientes. Agora, se houver falha de algum tratamento, você tem outra opção, um plano alternativo.

Dra. Jones: Palladia proporcionou mais uma ferramenta valiosa para os oncologistas. Isto é especialmente verdadeiro no contexto de MCT de grau elevado nos quais os melhores resultados são observados com terapia multimodal agressiva. O produto também proporciona uma opção de tratamento para aqueles tutores que possam ter aversão à tradicional “quimioterapia” injetável devido à sua experiência pessoal ou termos errôneos que passam da experiência da oncologia humana para os pacientes veterinários. O baixo e controlável perfil de efeitos colaterais com a menor dose efetiva ajuda a torná-lo atrativo para os clientes também.

Dr. Thamm: Nosso acervo de escolhas é definitivamente muito mais profundo do que era há sete anos, e certamente Palladia é uma grande parte disso.

Todas as marcas registradas são de propriedade de Zoetis Services LLC ou de suas afiliadas ou licenciadas, a menos que observado em contrário. ©2017 Zoetis Services LLC. Todos os direitos reservados. PAL-00053

Palladia®
fosfato de toceranib

REFERÊNCIAS

Allan GS, Gillette EL. Response of canine mast cell tumors to radiation. J Natl Cancer Inst. 1979;63(3):691-694.

Ayl RD, Couto GC, Hammer AS, et al. Correlation of DNA ploidy to tumor histologic grade, clinical variables, and survival in dogs with mast cell tumors. Vet Pathol. 1992;29:386-390.

Bernabe LF, Portela R, Nguyen S, Evaluation of the adverse event profile and pharmacodynamics of toceranib phosphate administered to dogs with solid tumors at doses below the maximum tolerated dose. BMC Vet Res. 2013;9:190.

Burton JH, Venable RO, Vaile DM, et al. Pulse-administered toceranib phosphate plus lomustine for treatment of unresectable mast cell tumors in dogs. J Vet Intern Med. 2015;29(4):1098-1104.

Carlsten KS, London CA, Haney S, et al. Multicenter prospective trial of hypofractionated radiation treatment, toceranib, and prednisone for measurable canine mast cell tumors. J Vet Intern Med. 2012;26:135–141.

Chon E, McCartan L, Kubicek LN, Vail DM. Safety evaluation of combination toceranib phosphate (Palladia®) and piroxicam in tumor-bearing dogs (excluding mast cell tumors): a Phase I dose-finding study. Vet Comp Oncol. 2012;10(3):184-193.

Fan TM, de Lorimier LP. Treatment options for canine cutaneous mast cell tumours. Vet Med. 2005;100:272.

Krick EL, Billings AP, Shofer PS, et al. Cytological lymph node evaluation in dogs with mast cell tumors: association with grade and survival. Vet Comp Oncol. 2009;7:130-138.

London CA, Hannah AL, Zadovoskaya R, et al. Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. Clin Cancer Res. 2003;9(7):2755-2768.

London C, Thamm DH. Mast cell tumors. In Withrow SJ, Vail DM, Page RL (eds). Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 5th ed. St Louis: Elsevier, 2013, Chapter 20, pages 335-355.

London CA, Malpas PB, Wood-Follis SL, et al. Multi-center placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (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.

London C, T Mathie, N Stingle, CA Clifford, S Haney, et al. Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours. Vet Comp Oncol. 2012;10(3):194-205.

Macy DW. Canine and feline mast cell tumours: biologic behaviour, diagnosis and therapy. Sem Vet Med Surg (Small Anim). 1986;1:72–83.

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;26:355-362.

Pan X, Tsimbas K, Kurzman ID, et al. Safety evaluation of combination CCNU and continuous toceranib phosphate (Palladia) in tumour-bearing dogs: A phase I dose-finding study. Vet Comp Oncol. 2016;14(2):202-209.

Patnaik AL. Ehler WJ, MacEwen EG. Canine cutaneous mast cell tumor: Morphologic grading and survival time in 83 dogs. Vet Pathol. 1984;21:469-474.

Pryer NK, Lee LB, Zadovoskaya R, et al. Proof of target for SU11654: inhibition of KIT phosphorylation in canine mast cell tumors. Clin Cancer Res. 2003;9(15):5729-5734.

Robat C, London C, Bunting L, et al. Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate (Palladia®) in dogs: a phase I dose-finding study. Vet Comp Oncol. 2012;10:174–183.

Thamm DH, Turek MM, Vail DM, Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumor – 61 cases. J Vet Med Sci. 2006;68:581-587.

Tjostheim SS, Stepien RL, Markovic LE, Stein TJ. Effects of toceranib phosphate on systolic blood pressure and proteinuria in dogs. J Vet Intern Med. 2016;30:951-957.

Turrel JM, Kitchell BE, Miller LM, et al. Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumors in 85 dogs. J Am Vet Med Assoc. 1988;193:936-940.

Webster JD, Yuzbasiyan-Gurkan V, Thamm DH, et al. Evaluation of prognostic markers for canine mast cell tumors treated with vinblastine and prednisone. BMC Vet Res. 2008;4:32.

zoetis