

MASTOCITOMA

Pachi Clemente Vicario
DVM, MS, Dip. ACVIM (Oncología)

El mastocitoma es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en piel y tejido subcutáneo del perro. Su comportamiento biológico puede ser muy variable y se usan distintos factores para tratar de predecir su agresividad. Entre ellos, el grado histológico (I-III o alto-bajo), el índice mitótico, el estadio clínico o algunos factores clínicos como crecimiento rápido o signos clínicos asociados se usan para predecir el pronóstico y tomar decisiones de tratamiento.

En el momento del diagnóstico, un 18-30% de los perros con mastocitoma tienen **metástasis** en ganglio linfático regional y un 4-7% metástasis a distancia, aunque el porcentaje de metástasis a distancia puede ser de hasta el 19%¹. Es poco frecuente que tengan metástasis a distancia sin tenerla en el ganglio^{1,2}.

El riesgo de metástasis depende del grado histológico del tumor:

- 6% de metástasis en el grado I,
- 16% en grado II y
- hasta el 49% en grado III.

Si se usa la nueva clasificación de dos grados propuesta por Kiupel en 2011, la tasa de metástasis es de:

- 15% para los mastocitomas de bajo grado y
- 30% en los de alto grado.

En tumores de alto grado o grado III, o aquellos con factores pronósticos negativos, se recomienda hacer un estadio clínico completo previo al tratamiento. Se consideran factores negativos, además del alto grado histológico, un índice mitótico igual o superior a cinco, un crecimiento rápido o recidiva tras cirugía previa, o la presencia de signos sistémicos como anorexia, vómitos o melena.

Además, la localización en la zona del morro o cavidad oral, se asocia con una mayor tasa de metástasis -59%- en ganglio en el momento del diagnóstico. Los casos con metástasis tienen una supervivencia media de 14 meses mientras que en los que no tienen metástasis, tienen mejor pronóstico con un 75% de

los casos viviendo más de 5 años (Hillaman LA *J Am Vet Med Assoc* 2010). En los mastocitomas del morro y cavidad oral, el grado histológico alto (III) tienen peor pronóstico también con una supervivencia media de menos de un año (Gieger TL 2003 *J Vet Intern Med* 2003).

Para el estadio clínico, el ganglio linfático se evalúa normalmente mediante citología. Se han propuesto⁴ cinco grupos que incluyen ganglio normal, reactivo y posible metástasis, probable metástasis o metástasis cierta. Solo los dos últimos se asociaron a una menor supervivencia. Los criterios citológicos propuestos son:

- Metástasis probable: al menos un portaobjetos, con más de 3 focos de 2-3 mastocitos agregados y/o 2 focos de más de 3 mastocitos.
- Metástasis cierta: presencia de agregados de células pobremente diferenciadas, con pleomorfismo, anisocitosis o anisocariosis, y/o más de 5 agregados de más de 3 mastocitos.

Estos grupos se asociaron a una supervivencia media de 2.9 años (rango 0.4-4.1) y 0.8 años (0.4-1.9) respectivamente (frente a 5.2 años de supervivencia para el grupo de posible metástasis).

Un estudio⁵ sobre el ganglio centinela encontró ganglios metastáticos en ganglios que no eran el más cercano al tumor (por ejemplo, metástasis en ganglio prescapular en dos perros con tumores en la oreja, y que no tenían metástasis en el ganglio submandibular) enfatizando la importancia de evaluar el ganglio centinela. Sin embargo, el drenaje linfático de las distintas zonas de piel está descrito en el perro⁶ y por ejemplo, el drenaje linfático de la zona auricular es al ganglio prescapular (y no al submandibular). Algunos de los ganglios que drenan la piel de la extremidad posterior se localizan en el abdomen. Es importante pues, conocer la anatomía del sistema linfático para poder tomar muestras del ganglio apropiado.

Si el ganglio se evalúa mediante histopatología, la clasificación usa también la presencia de agregados de al menos 3 mastocitos para clasificar el ganglio como positivo a metástasis temprana, comparado con la invasión completa del ganglio por células tumorales. La supervivencia media para los casos con metástasis (temprana o completa) fue de 2.2 años comparado con los casos sin metástasis en ganglio que tuvieron una supervivencia de 5 años⁷. Sin embargo, no todos los perros recibieron el mismo tratamiento y algunos fueron tratados solo con cirugía, otros con cirugía y quimioterapia (varios protocolos) o cirugía y radioterapia.

El siguiente paso en el estadio clínico es evaluar la presencia de metástasis a distancia. Más de un 30% de los casos de alto riesgo (grado II con comportamiento agresivo o grado III) tienen metástasis a distancia –hígado o bazo- en el momento del diagnóstico⁸. Aunque parte del estudio diagnóstico incluye la ecografía abdominal, esta técnica tiene baja sensibilidad ya que la presencia de anomalías ecográficas (aumento de tamaño, ecogenicidad modificada, lesiones nodulares o parénquima heterogéneo) pueden encontrarse en hígado o bazo sin que tengan metástasis del mastocitoma¹. Por otra parte, órganos con metástasis pueden tener un aspecto ecográficamente normal⁸. La recomendación es realizar aspirados de bazo/hígado para citología, independientemente del aspecto ecográfico de estos órganos. La presencia de agregados de mastocitos o de células mastocitarias atípicas es indicativa de metástasis. Otro factor a tener en cuenta es la presencia de un elevado número de mastocitos, y aunque el número normal en bazo no está descrito y puede ser más difícil de interpretar, en aspirados hepáticos no debe haber más de un mastocito por cada 100 hepatocitos en condiciones normales⁹.

Varios estudios han evaluado el pronóstico de los mastocitomas de grado II con metástasis en ganglio linfático (estadio clínico II). Se ha descrito un buen pronóstico si se obtiene un adecuado control local, con una supervivencia media de 3 años en los casos en los que se extirpó el tumor primario, el ganglio y se usó quimioterapia (vinblastina, lomustina y prednisona) y de más de 5 años si se añade radioterapia local a los tratamientos anteriores (Lejeune *et al.* Vet Comp Oncol 2013).

En otro trabajo, la supervivencia al año fue similar con y sin metástasis en el ganglio (88% de perros vivos con metástasis y 93% sin metástasis), pero esta diferencia se amplía a lo largo del tiempo hasta un 90% de perros vivos cuatro años más tarde cuando no tienen metástasis, frente a un 66% si tienen metástasis en el diagnóstico. Extirpar el ganglio metastático como parte del tratamiento mejora la supervivencia y el 88% de los perros continúan vivos a los cuatro años, similar a los que no tienen metástasis (Baginski JAAHA 2014). En este grupo, los animales recibieron distintos tratamientos adicionales como quimioterapia (varios protocolos), radioterapia, o corticoides.

Así, aunque parece que es estadio clínico II en mastocitomas de grado II no afecta al pronóstico a corto plazo, un adecuado control local mejora la supervivencia a largo plazo.

Miller *et al.* revisaron casos de mastocitomas de grado III o de grado II con metástasis presente en el momento del diagnóstico. La presencia de metástasis es un factor de peor pronóstico, con una supervivencia media de alrededor de siete meses (tanto para metástasis en ganglio como para metástasis a distancia), frente a aquellos sin metástasis, con una supervivencia

media de unos dos años. En los casos con metástasis, la supervivencia mejora cuando se extirpa el tumor primario, aunque sea de forma incompleta, y se trata médicamente con vinblastina/prednisona o con masitinib (9 meses de media) que si se usa la quimioterapia sin extirpar el tumor primario (3 meses), independientemente de que la metástasis sea en ganglio o a distancia.

El tratamiento de los mastocitomas indiferenciados o con metástasis a distancia no es sencillo y en general se considera que combinaciones de fármacos son mejores que el uso de monoterapia. Corticoides, vinblastina, inhibidores de tirosina quinasa (mastinib o toceranib), lomustina o combinaciones de algunos de estos, son los fármacos más habitualmente usados. No hay ningún estudio que compare directamente la eficacia de cada uno. Aunque la tasa de respuesta a la vinblastina como monoterapia varía entre el 12-27%, al asociarla con prednisona, un 70% de los animales se mantienen en remisión completa con una duración media de 16 meses en perros con mastocitomas de grados II o III extirpados de forma incompleta. La tasa de respuesta a inhibidores es más alta en aquellos tumores que presentan mutación en c-kit. A pesar de una buena respuesta inicial, no es inusual que el tumor se haga resistente y el tumor progrese a posteriormente. La duración media de la respuesta es de unos dos meses y medio.

Recientemente se ha comparado la tasa de respuesta a vinblastina y toceranib, siendo similar (30-50%) y sin que la presencia de mutación en *c-kit* o el patrón de distribución de c-kit en inmunohistoquímica sirva para predecir la respuesta a inhibidores tirosina quinasa (Proceedings Veterinary Cancer Society octubre 2016).

En caso de enfermedad macroscópica, se recomienda tratar además con difenhidramina y omeprazol para disminuir los efectos secundarios de la liberación de histamina, además de la prednisona.

1. Stefanello D, Valenti P, Faverzani S, et al. Ultrasound-Guided Cytology of Spleen and Liver: A Prognostic Tool in Canine Cutaneous Mast Cell Tumor. 2009;23(5):1051-1057. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0354.x.
2. STEFANELLO D, Buracco P, Sabattini S, et al. Comparison of 2- and 3-category histologic grading systems for predicting the presence of metastasis at the time of initial evaluation in dogs with cutaneous mast cell tumors: 386 cases (2009-2014). *J Am Vet Med Assoc*. 2015;246(7):765-769. doi:10.2460/javma.246.7.765.
3. Scarpa F, Sabattini S, Bettini G. Cytological grading of canine cutaneous mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*. April 2014:n/a–

n/a. doi:10.1111/vco.12090.

4. Krick EL, Billings AP, Shofer FS, Watanabe S, Sorenmo KU. Cytological lymph node evaluation in dogs with mast cell tumours: association with grade and survival. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2009;7(2):130-138. doi:10.1111/j.1476-5829.2009.00185.x.
5. Worley DR. Incorporation of sentinel lymph node mapping in dogs with mast cell tumours: 20 consecutive procedures. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2012;12(3):215-226. doi:10.1111/j.1476-5829.2012.00354.x.
6. Suami H, Yamashita S, Soto-Miranda MA, Chang DW. Lymphatic Territories (Lymphosomes) in a Canine: An Animal Model for Investigation of Postoperative Lymphatic Alterations. Musabayane CT, ed. 2013;8(7):e69222–10. doi:10.1371/journal.pone.0069222.
7. Weishaar KM, Thamm DH, Worley DR, Kamstock DA. Correlation of Nodal Mast Cells with Clinical Outcome in Dogs with Mast Cell Tumour and a Proposed Classification System for the Evaluation of Node Metastasis. *Journal of Comparative Pathology*. August 2014:1-10. doi:10.1016/j.jcpa.2014.07.004.
8. BOOK AP, FIDEL J, WILLS T, BRYAN J, SELLON R, MATTOON J. CORRELATION OF ULTRASOUND FINDINGS, LIVER AND SPLEEN CYTOLOGY, AND PROGNOSIS IN THE CLINICAL STAGING OF HIGH METASTATIC RISK CANINE MAST CELL TUMORS. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2011;52(5):548-554. doi:10.1111/j.1740-8261.2011.01839.x.
9. Masserdotti C. Proportion of mast cells in normal canine hepatic cytologic specimens: comparison of 2 staining methods. *Vet Clin Pathol*. 2013;42(4):522-525. doi:10.1111/vcp.12086.