



Manejo clínico del mastocitoma cutáneo canino



20
AÑOS

como referentes en
Dermatología
e **Inmunología**

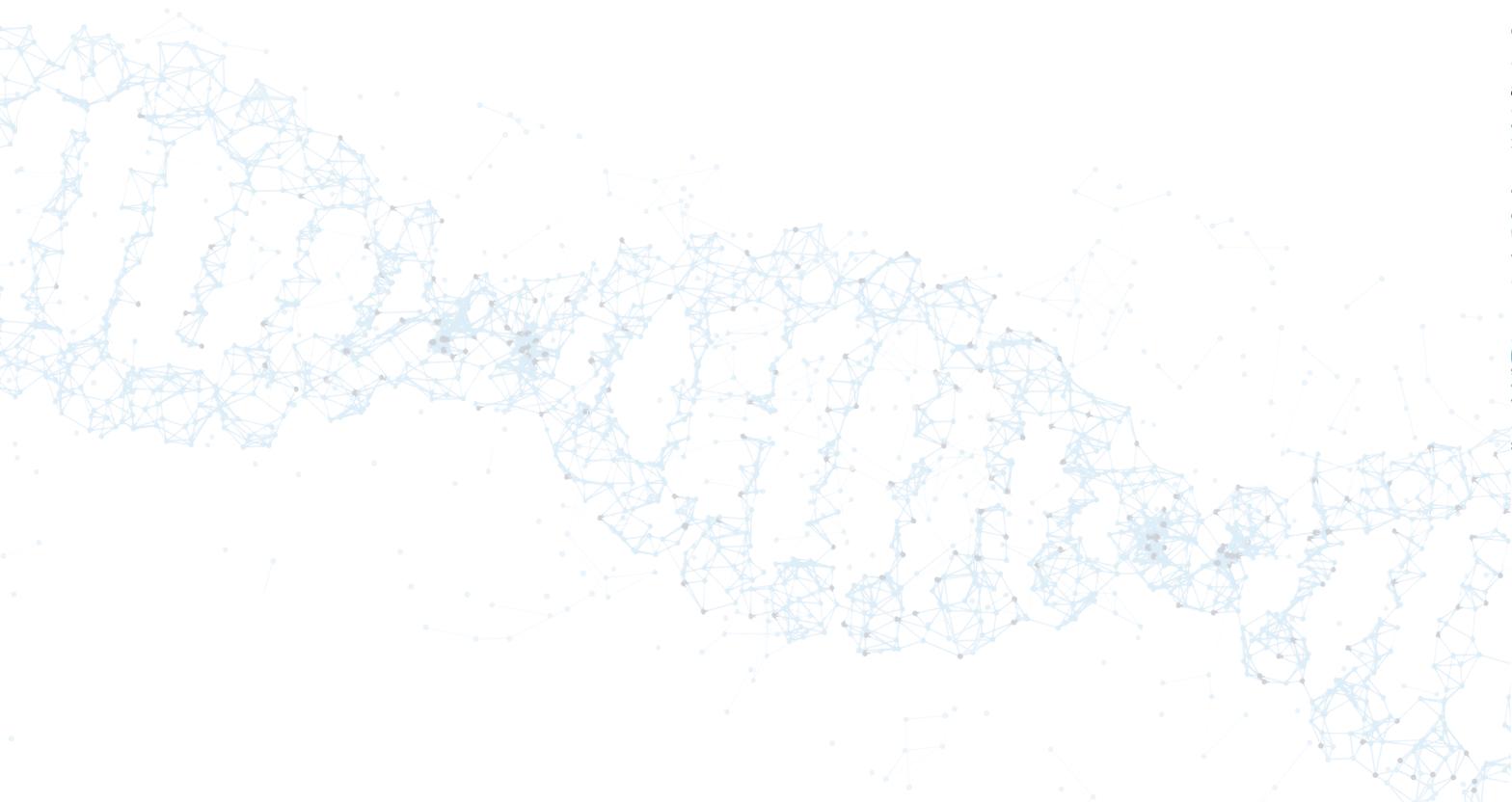
CLAVES EN EL ABORDAJE DEL MASTOCITOMA CANINO

El **diagnóstico del MCT** se determina mediante citología en el 92-96% de los casos, siendo necesaria la biopsia para establecer el grado histológico.

- La **malignidad del MCT (recidivas y metástasis)** se evalúa a partir de una serie de factores pronósticos:

- Grado histológico y marcadores tumorales: **biopsia**.
- Estadío clínico: **aspiración de ganglio regional (citología)**.

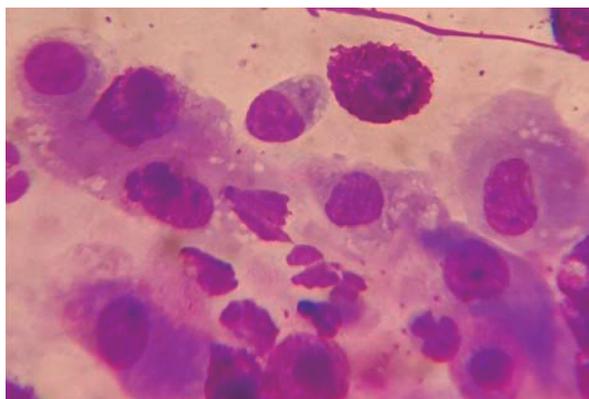
- En los MCT de difícil pronóstico tras el diagnóstico histopatológico se recomienda analizar los marcadores de proliferación celular (**Ki-67, AgNOR**) así como el receptor tirosina cinasa **c-kit (CD117)**.
- La estrategia terapéutica (local y sistémica) estará asociada a los **factores pronóstico** (grado, estadio, marcadores tumorales y valoración de márgenes).



Epidemiología

El mastocitoma cutáneo canino (MCT) es una neoplasia de células redondas y uno de los **tumores de piel malignos más comunes en los perros** (16-21% del total de las neoplasias cutáneas). Suele presentarse de forma aislada, aunque un 10-20% de los casos presentan múltiples masas en diferentes regiones del cuerpo: aparecen en el tronco (50%), las extremidades (40%), la cabeza y el cuello (10%). Los signos clínicos asociados más habituales son la presencia de prurito y alopecia en la zona del tumor.

La etiología de los MCT es desconocida y puede presentarse en **perros de cualquier raza o edad**. No obstante, existe una predisposición en **razas braquiocefálicas y en edades media-avanzada** (3 a 12 años).



Protocolo de actuación frente a un posible MCT

Frente a la sospecha clínica de un MCT, se recomienda un protocolo de actuación basado **en tres puntos**:

1 Diagnóstico de la lesión

2 Caracterización y pronóstico

3 Tratamiento: estrategia terapéutica

Diagnóstico de la lesión

El **diagnóstico del MCT** es relativamente sencillo, ya que en la mayoría de los casos (92-96%) **es posible realizarlo a partir de una citología** en una muestra obtenida por punción con aguja fina (PAF). No obstante, para establecer correctamente el grado histológico de la lesión (principal factor pronóstico) es necesario realizar una biopsia.

Caracterización y pronóstico

Estadio clínico

Una vez se diagnostica el MCT debe hacerse una estadificación del tumor. Se trata de un conjunto de pruebas complementarias que permiten determinar la naturaleza, la extensión y la gravedad de la enfermedad.

A partir de las siguientes pruebas diagnósticas:

- Analítica sanguínea y urinaria
- PAF de ganglio y médula ósea
- Exploración de la cavidad torácica y abdominal (ecografía).

En función de los resultados clínicos obtenidos, **el tumor puede clasificarse en uno de los estadios clínicos establecidos por la Organización Mundial de la Salud**:

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	Lesión solitaria en dermis sin afectación ganglionar regional
II	Lesión en dermis con afectación ganglionar regional
III	Múltiples lesiones o gran masa infiltrante con o sin afectación ganglionar
IV	Toda neoplasia con metástasis distantes

Grado histológico

El comportamiento y la progresión del MCT son altamente variables, siendo los estudios histológicos (biopsia) e inmunohistoquímicos (tinciones) determinantes en la caracterización de la enfermedad. **El grado histológico constituye el principal factor pronóstico**, relacionado con la supervivencia y la capacidad del tumor de metastatizar. Actualmente, el diagnóstico de los MCT se rige por **dos clasificaciones** histológicas complementarias:

Clasificación de Patnaik et al. (1984)

GRADO	DESCRIPCIÓN	PRONÓSTICO	INCIDENCIA
I	Bien diferenciado Escasa heterogeneidad celular y citoplasma altamente granulado Mitosis ausentes. Células confinadas en dermis y espacios interfoliculares	Bueno Mayoritariamente benigno (<10% metástasis) 10% de mortalidad	36%
II	Diferenciación moderada Variación celular marcada y granulación citoplasmática menor Escasas mitosis e inflamación en dermis profunda y tejido subcutáneo	Variable Comportamiento impredecible 17-56% de mortalidad	44%
III	Indiferenciado Abundantes células pleomórficas con citoplasma indiferenciado no granulado Elevadas mitosis e inflamación en tejidos profundos	Muy malo Crecimiento agresivo y alta recurrencia El 80% desarrollan metástasis (mortalidad)	20%

Clasificación de Kiupel et al. (2011)

El sistema de clasificación de Patnaik está sujeto a debate principalmente por el comportamiento difícilmente predecible de los MCT de grado II, cuyo pronóstico es muy variable. Con el objetivo de alcanzar un diagnóstico más objetivo y un mayor consenso entre patólogos respecto a la determinación del grado histológico, se decidió establecer un nuevo sistema de gradación basado en los siguientes criterios:

GRADO	DESCRIPCIÓN	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN (10 campos a 40x)	PRONÓSTICO
ALTO	Mal diferenciado	Si se cumple al menos una de las siguientes condiciones: - Índice mitótico ≥ 7 - Presencia de ≥ 3 células multinucleadas (≥ 3 núcleos) - Presencia de ≥ 3 núcleos bizarros (anómalos) - Presencia de cariomegalia en $\geq 10\%$ de células tumorales	Muy malo Rápida capacidad metastática Alto riesgo de recidivas Supervivencia media baja: 4 meses
BAJO	Bien diferenciado	Si no se cumple ninguno de los criterios anteriores	Favorable Supervivencia media: 2 años

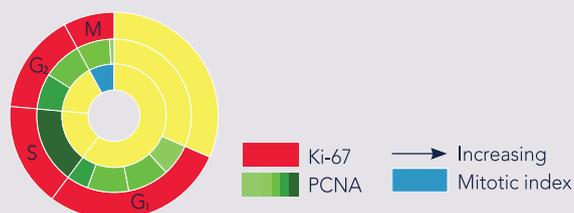
Marcadores tumorales

Además del estadio clínico y del grado histológico, existen otros factores que aportan una mayor exactitud en la caracterización y el pronóstico del MCT, como son los marcadores tumorales. **Se recomiendan especialmente en aquellos MCT de difícil pronóstico**. Según lo anteriormente descrito, se incluirían en este grupo los MCT diagnosticados de grado II (Patnaik) o bajo grado (Kiupel) con un tamaño >3 cm de diámetro, localización de alto riesgo, índice mitótico relevante (3-5), características histológicas contradictorias o resección incompleta.

a. Proliferación celular: están relacionados con la capacidad recidivante y metastática de la lesión, así como con la supervivencia del animal.

MARCADOR	PRUEBA DIAGNÓSTICA	DETECCIÓN/MARCAJE
Índice mitótico	Histología	Nº de células en mitosis (fase M del ciclo celular)
Ki-67	Tinción inmunohistoquímica	Nº de células en cualquier fase del ciclo celular (G1, S, G2, M)
AgNOR	Tinción histoquímica	Velocidad de proliferación de las células
PCNA	Tinción inmunohistoquímica	Nº de células en fase S y en menor medida en G1, G2 y M

El índice de proliferación que mejor se asocia con el pronóstico es el ratio **ki-67/AgNOR**, que combina el total de células en proliferación con la velocidad de división.

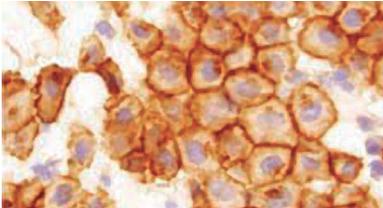
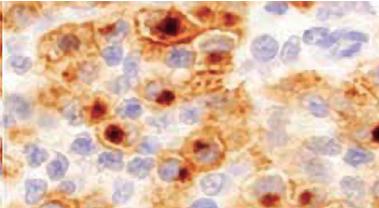
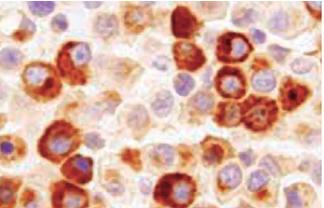


b. c-kit (CD117): el gen c-kit codifica por el receptor tirosina quinasa KIT, que desempeña un papel fundamental en la supervivencia, proliferación, diferenciación y migración de los mastocitos. Las **mutaciones en c-kit** así como su **patrón de expresión** son claves en el pronóstico y tratamiento del MCT.

Mutaciones en el gen c-kit (PCR)

MUTACIONES	DESCRIPCIÓN	PRONÓSTICO
exón 11	Más frecuente (20-30% de los MCT) Mayoritariamente en MCT de alto grado	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Supervivencia ↑ Recurrencia local y metástasis ↑ Respuesta al tratamiento con TKIs (60% vs 31%)
exón 8, 9	<5% de los MCT	Mejor pronóstico que en el exón 11 o sin mutación Respuesta al tratamiento con TKIs

Patrones de expresión de KIT en los mastocitos (IHO)

PATRÓN	1	2	3
Localización	Perimembrana	Focal perinuclear/puntiforme en citoplasma	Difuso en citoplasma
	>90% de células neoplásicas	>10% de células neoplásicas	>10% de células neoplásicas
			
	Fisiológica	Aberrante	
Pronóstico	Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Supervivencia y ↑ recurrencia local del MCT Frecuente correlación con mutaciones en c-kit Respuesta al tratamiento TKIs 	

Tratamiento: Estrategia terapéutica

Las opciones terapéuticas para un MCT dependen principalmente del pronóstico. Una vez se confirma la malignidad de la lesión, el abordaje del mastocitoma requiere principalmente de **terapia local**. No obstante, en función del pronóstico del MCT también es necesaria **terapia sistémica**.

Terapia local o escisión quirúrgica

Está condicionada a la localización de la lesión y a la existencia de una o múltiples masas. Se recomienda realizar una cirugía agresiva con márgenes de 2-3cm. Las recomendaciones post-quirúrgicas se basan tanto en **la valoración histológica de los márgenes**: resección completa (márgenes limpios) o incompleta (presencia de célula neoplásica marginal), como en el grado histológico y los índices de proliferación.

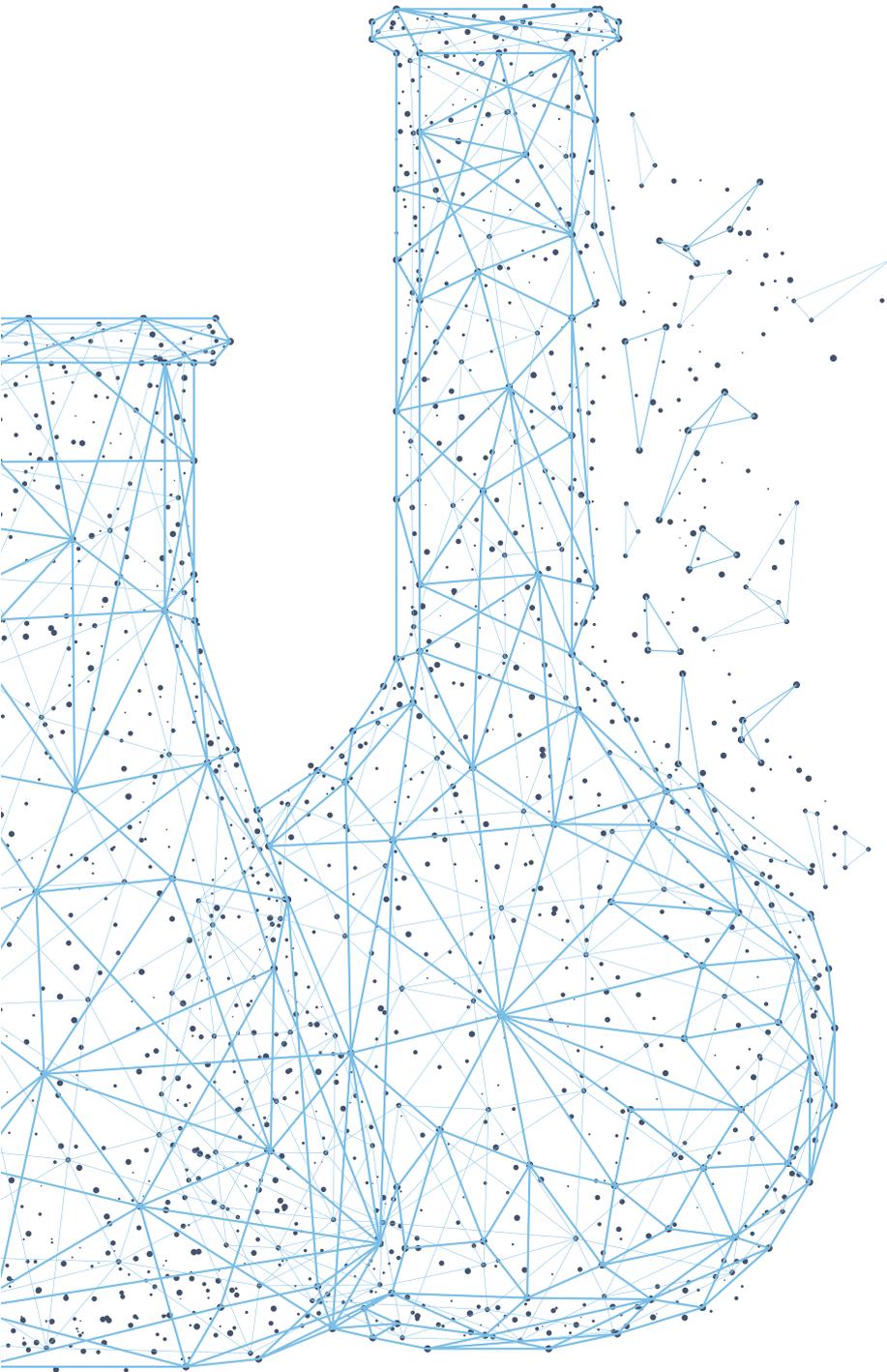
Terapia sistémica

Se debe valorar la posibilidad de introducir la **terapia sistémica** en el tratamiento del MCT. Los criterios establecidos para iniciar el tratamiento son aquellos que evalúan la capacidad metastática de la lesión, determinado por el pronóstico.

El tratamiento de elección más comúnmente aceptado para evitar la diseminación sistémica de las células neoplásicas es la **quimioterapia combinada**: prednisona, vinblastina y lomustina. No obstante, en los MCT que presentan desregulación del receptor tirosina quinasa c-kit se recomienda implementar la **terapia dirigida con inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs)**: masitinib (Masivet®) y toceranib (Palladia®).

LetiLab

Especialistas en **Dermatología**
e **Inmunología** veterinaria



www.leti.com/animalhealth

 **LETIPharma**
desde 1919

42097009