

**Revisión del diagnóstico clínico, histopatológico y tratamiento de los mastocitomas
cutáneos en caninos**

Diplomado en dermatología veterinaria 2022

Presentado por: Juan David Gutiérrez Gaitán ID: 22710

Director: Docente Irene Nieto Escribano

Fundación Universitaria Agraria de Colombia

Facultad de Ciencias Agrarias

Programa de Medicina Veterinaria

2023

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT.....	4
3. OBJETIVO GENERAL.....	5
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	5
5. JUSTIFICACIÓN.....	5
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
7. DISEÑO METODOLÓGICO.....	6
8. MARCO DE REFERENCIA.....	7
9. CONCLUSIONES.....	19
10. BIBLIOGRAFÍA.....	22

INTRODUCCIÓN

En la actualidad una de las patologías que más deterioran la calidad de vida de los animales hasta llevarlos a la muerte, es el desarrollo de masas celulares o neoplasias malignas (cáncer) debido a su comportamiento normalmente agresivo, sin embargo, con los avances en la medicina actual son cada vez más las personas que están decididas a llevar a cabo tratamientos en búsqueda de un mayor bienestar y tiempo de vida para sus animales.

Bajo este concepto se puede mencionar que la piel y sus anexos son los principales órganos de aparición de tumores primarios asociados a carcinógenos ambientales; dentro de estos el mastocitoma es la neoplasia más frecuente y agresiva que afecta a la especie canina (García, 2020), ya que gracias a su comportamiento biológico impredecible puede generar cuadros clínicos tan variados entre pacientes que van desde pequeñas y solitarias lesiones en la piel con crecimiento lento, hasta variantes de rápido crecimiento asociado a diferentes signos clínicos propios de sus características o como resultado de su diseminación a ganglios linfáticos regionales o a órganos como bazo, hígado e incluso medula ósea.

Es importante reconocer las diferentes herramientas diagnósticas disponibles para identificar esta patología puesto que a nivel clínico un mastocitoma se puede diagnosticar con un examen citológico, sin embargo, su comportamiento biológico es más difícil de predecir y entender además de que requiere de pruebas más especializadas, como las clasificaciones histopatológicas de Patnaik y Kiupel, las cuales se usan en conjunto para establecer un pronóstico confiable especialmente para tumores de grado medio ha avanzado, además de otro tipo de pruebas como inmunohistoquímicas de identificación del gen C-kit y el marcador Ki-67.

Las estrategias terapéuticas deben ir direccionadas dependiendo el estadio de la patología, siendo la cirugía el tratamiento predilecto para la mayoría de los casos, sin embargo, existen muchos factores como la localización, el tamaño, los márgenes, la ausencia o no de metástasis, que pueden aumentar o disminuir la efectividad de una cirugía, por lo que en muchos casos, especialmente en tumores grados medios y avanzados es necesario tener en cuenta otro tipo terapias con las que se puede contar como, la quimioterapia, la radioterapia o medicina natural.

En esta monografía se busca resaltar la importancia de los mastocitomas en la clínica veterinaria diaria, y como tratar de entender sus características clínicas, su comportamiento biológico, su diferenciación histológica y su posible etiología pueden ayudar a instaurar un mejor pronóstico y llevar a una mejor toma de decisiones en cuanto al tratamiento de cada paciente.

1. RESUMEN

En el campo de la dermatología veterinaria los mastocitomas cutáneos representan una de las neoplasias más frecuentes dentro de la especie canina (Garcia, 2020), representando un riesgo para la calidad de vida de los pacientes, y para el médico veterinario un desafío clínico debido a su presentación, localización, comportamiento, complicaciones y su variable respuesta al tratamiento; por lo cual es importante saber clasificar clínica, citológica e histológicamente cada mastocitoma con el fin de poder pronosticar y tratar adecuadamente a los pacientes.

Esta monografía se propone a revisar los aspectos más importantes y actuales con respecto a la presentación, factores predisponentes, signos clínicos, diagnóstico y su relación con los diferentes pronósticos y los diferentes tratamientos que se pueden implementar en casos de mastocitomas caninos.

2. ABSTRACT

In the field of veterinary dermatology, cutaneous mast cell tumors represent one of the most frequent neoplasms within the canine species, representing a risk to the quality of life of patients and for the veterinarian a clinical challenge due to its presentation, location, behavior, complications and its variable response to treatment. Therefore, it is important to know how to classify each mast cell tumor clinically, cytologically, and histologically in order to be able to predict and adequately treat patients.

This monograph proposes to review the most important and current aspects regarding the presentation, predisposing factors, clinical signs, diagnosis and its relationship with the different prognoses and the different treatments that can be implemented in cases of canine mast cell tumors.

3. **OBJETIVO GENERAL:** realizar una revisión actualizada sobre las herramientas clínicas e histopatológicas disponibles para el diagnóstico de los mastocitomas cutáneos caninos, así como también realizar una descripción de los principales tratamientos existentes para esta patología.

4. **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Revisar las características clínicas e histopatológicas que me permitan llegar al diagnóstico de mastocitomas cutáneos en caninos.
- Analizar el papel de esas características diagnósticas en el pronóstico de los pacientes.
- Describir las principales técnicas terapéuticas para el tratamiento de los mastocitomas cutáneos caninos.

5. **JUSTIFICACIÓN**

El comportamiento impredecible de los mastocitomas junto con su alta incidencia hace que el diagnóstico de estos represente un reto en la práctica veterinaria, dado que, aunque citológicamente se puede diagnosticar un mastocitoma, un acertado pronóstico y tratamiento requiere de mayor información que va desde aspectos clínicos (raza, localización, etc) hasta patológicos complejos (mutaciones en el gen C-kit), que en conjunto brindan un panorama diferencial entre los diferentes grados de malignidad de los mastocitomas y en cómo estos a su vez definen la toma de decisiones con respecto a los tratamientos disponibles.

6. **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por un común denominador que es la proliferación anormal de células en un tejido u órgano. Hablando específicamente en la especie canina se puede decir que la prevalencia de cáncer en los últimos años se ha venido incrementando llegando a estimaciones que indican que uno de cada 10 perros va a desarrollar un tumor durante su vida, siendo más frecuentes los localizados en el tejido cutáneo, y sabiendo que dentro de estos últimos los mastocitomas representan aproximadamente el 20% de incidencia, se puede decir que es el tumor cutáneo más frecuente en el perro, por lo cual, y a pesar de que el diagnóstico rara vez representa un desafío, es importante tener presente el comportamiento variable de esta patología, ya que a la fecha no existe una clasificación ni criterios diagnósticos aceptados al 100% dentro de la práctica veterinaria que permitan dar con certeza un pronóstico adecuado (Clemente y Naranjo, 2018).

7. DISEÑO METODOLÓGICO

Diseño

Se realizó una revisión sistemática de literatura científica disponible actualizada sobre oncología dermatológica veterinaria especialmente enfocada a la revisión e investigación de los mastocitomas cutáneos caninos.

Estrategia de búsqueda: se llevó a cabo una búsqueda de manera virtual de información específicamente científica relacionada con las características generales de los mastocitomas cutáneos caninos, sus aspectos clínicos más relevantes así como su clasificación, las estrategias diagnósticas más actualizadas y aplicables y la relevancia de la correlación de la clínica y el laboratorio dentro de la instauración de un acertado pronóstico, por último se realizó la búsqueda de información acerca del manejo terapéutico común que se le da a esta afección.

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión

Criterio	Inclusión	Exclusión
Tipo de base de datos	PubMed, Elsevier, Scielo y Google Scholar	Otro tipo de base de datos
Idioma	Estudios publicados en español, inglés y portugués	Estudios publicados en idiomas distintos al español, inglés y portugués
Año	Estudios publicados entre el 2013 – 2023	Estudios publicados antes del 2013
Tema	Mastocitomas caninos	Otro tipo de neoplasias cutáneas en caninos
El tipo de información recolectada	Información de revisión primaria sobre características clínicas y diagnósticas de los mastocitomas caninos, criterios para el pronóstico y tipos de tratamiento	Estudios secundarios que tengan información superficial sobre el diagnóstico, pronóstico y/o tratamiento de los mastocitomas caninos
Identificación de variables	Información científica en medicina humana	

	Referencias bibliográficas de los artículos seleccionados o artículos donde estos fueron citados Artículos sobre reportes de caso y/o experimentales sobre la temática	
--	---	--

Extracción de datos: la búsqueda se realizó a través de PubMed, Elsevier, Scielo y Google Scholar extrayendo un total de 23 artículos en inglés, español y portugués.

Dentro de los artículos seleccionados se tuvieron en cuenta principalmente revisiones en forma de artículos de revistas científicas, monografías y consensos, seguido por la selección de algunos estudios científicos.

Se utilizaron esencialmente los términos “características clínicas”, “diagnóstico” y “pronóstico” para acortar la selección de artículos hacia los más relevantes para el objetivo de la investigación, y para concretar la búsqueda fueron utilizados “mastocitomas cutáneos”, “C-kit”, “criterios” y “tratamientos”.

La búsqueda se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años, teniendo en cuenta los criterios de tipo de información recolectada e identificación de variables, mencionadas en la **Tabla 1**.

Análisis de datos: Se llevó a cabo un análisis de los abstracts, índices, discusiones y conclusiones para extraer la información más relevante de cada artículo.

Los artículos fueron clasificados en dos apartados: uno relacionado con el diagnóstico de los mastocitomas y su correlación con el pronóstico (valor pronóstico de las características clínicas, citología, histopatología e inmunohistopatología), y el otro relacionado con las estrategias terapéuticas eficientes en los casos de mastocitomas cutáneos.

8. MARCO DE REFERENCIA

Neoplasias cutáneas

La piel es el órgano más extenso del organismo. En la especie canina representa alrededor del 12% del peso corporal en animales adultos. Este órgano representa la primera barrera física entre el medio exterior y los órganos internos por lo que sus funciones están orientadas a mantener la homeostasis del organismo con respecto al medio ambiente; funciones tales como balance hídrico y electrolítico, termorregulación, respuesta inmune, percepción de estímulos, producción y secreción de sustancias y adicional contribuye a la comunicación social y sexual de los animales a través de la pigmentación y el olor (García, 2020)

Todas estas características funcionales y además su compleja estructura (epidermis, dermis e hipodermis), hacen que la piel sea un órgano con alta susceptibilidad a diferentes enfermedades principalmente de tipo neoplásicas. En este contexto las neoplasias cutáneas son un proceso multifactorial caracterizado por la proliferación anormal de poblaciones celulares de la epidermis, dermis y anexos cutáneos, de muy alta frecuencia dentro de la práctica veterinaria, especialmente en caninos, cuya incidencia se sitúa alrededor del 40-45 % del total de neoplasias en esta especie (Torres *et al.*, 2020).

Sus orígenes histológicos están comúnmente asociados a poblaciones celulares, como las células epiteliales, mesenquimatosas, linfocíticas y células melanocíticas, además de que también puede llegar a ser una manifestación metastásica de neoplasias en otras localizaciones, por lo que las características clínicas de un tumor cutáneo pueden ser muy variadas dependiendo de su origen, pudiendo confundirse con lesiones cutáneas no tumorales que siempre hay que tener en cuenta dentro del diagnóstico (Torres *et al.*, 2020).

La clasificación de las neoplasias cutáneas se realiza comúnmente desde dos puntos de vista: la clasificación histológica de acuerdo a su origen tisular que puede ser: epitelial, mesenquimal, melanocíticas y de células redondas; y el que tan diferenciado esté histológicamente la neoplasia de acuerdo a estas poblaciones celulares lo que representa la segunda manera de clasificación que es el grado de malignidad, aquí estarían las neoplasias malignas que son las que tiene la capacidad de crecer rápidamente y emigrar a otras partes del cuerpo causando daño a otros órganos e incluso falla multiorgánica que termine con la vida del paciente canino, a diferencia de las neoplasias benignas que pueden causar cierta incomodidad en el paciente, pero no ponen en riesgo la salud del mismo (Torres *et al.*, 2020).

En la especie canina el porcentaje de malignidad de los tumores cutáneos puede llegar hasta el 40%, lo que se relaciona directamente junto con el tamaño del tumor con la producción de metástasis, que representa el 30% de los casos en el momento del diagnóstico (Odriozola, 2019)

Mastocitomas cutáneos (MTCc)

Los mastocitos tienen su origen en células progenitoras hematopoyéticas que se liberan desde la médula ósea a la sangre como células indiferenciadas y maduran en cada tejido, encontrándose en el tracto respiratorio, genitourinario, digestivo y principalmente en el tejido conectivo y la piel (Gómez, 2020). En condiciones normales cumplen funciones inmunológicas, tanto innatas como adaptativas, en respuesta a infecciones bacterianas, parasitarias y en especial en reacciones alérgicas, ya que al momento de su activación en presencia de un antígeno se genera una degranulación y liberación de diversas sustancias, como histamina, heparina, citoquinas y factores quimiotácticos, que ayudan a regular las respuestas vasculares, inflamatorias, y reguladoras de la respuesta inmune (Tamlin *et al.*, 2020).

Los MTC mesenquimales es decir los que se encuentran en la piel realizan su diferenciación a través del factor de células madre (SFC), el cual genera un efecto de activación en el receptor tirosina quinasa (KIT) que es codificado por el gen C-kit encontrado en todas las células madre hematopoyéticas (Gómez, 2020). Esta activación desencadena distintas

reacciones en la proteína KIT que inducen el desarrollo, la supervivencia, la proliferación, la función secretora y quimiotáctica de estas células (Tamlin *et al.*, 2022).

El gen C-kit es un protooncogén, el cual ha sido documentado en diferentes tipos de neoplasias caninas a parte de los mastocitomas, como las neoplasias mamarias, ováricas, testiculares, del estroma gastrointestinal, de células de Merkel y tumores en células renales. Dentro del contexto de los MTC este gen sufre diferentes mutaciones encontradas en 10 a 45% de los MCT cutáneos en perros. La mutación más común es una duplicación interna en tándem (Sledge *et al.*, 2016) comúnmente encontrado dentro del exón 8 y 11, que se han visto en los diferentes grados histológicos de esta neoplasia pero especialmente en los grados II y III; estas mutaciones tienen el propósito de activar las funciones del C-kit independientemente a su unión con el SFC, lo que se correlaciona con los cambios en codificación de proteínas estructurales, de motilidad celular pero además con cambios aberrantes en sus patrones de inmunoexpresión, los cuales a pesar de no presentarse en todos los MTC si tienen un importante valor diagnóstico, pronóstico pero sobre todo en la búsqueda de un camino terapéutico efectivo (da Costa, 2015).

Las neoplasias de los mastocitos se llaman mastocitomas. Los MTC son las neoplasias malignas más comúnmente diagnosticada en la piel, representando más del 20% de incidencia en la especie canina, especialmente en razas como bull terrier, bulldog francés, golden retriever, labrador retriever, sharpei, dachshund, pug y boxer, encontrándose una correlación de las razas con el nivel de agresividad de la neoplasia (de Nardi *et al.*, 2022).

En el canino el comportamiento biológico y las presentaciones clínicas son extremadamente variables encontrando desde variantes poco agresivas hasta extremadamente agresivas, lo cual hace que su pronóstico sea igual de variable y por lo tanto difícil de predecir (Willmann *et al.*, 2021).

Factores clínicos

Como la mayoría de las neoplasias, en los caninos la raza y la edad son factores clínicos importantes asociados comportamiento biológico y el nivel de agresividad de la enfermedad. Con respecto a la edad lo que comúnmente se ve es una relación directamente proporcional entre la agresividad o grado del MTCc con la edad de los pacientes, encontrándose que el riesgo de desarrollo de tumores de alto grado aumenta con la edad alcanzando incidencias elevadas en pacientes mayores de 11 años (Gómez, 2020).

En una evaluación epidemiológica del año 2018 Smiech y compañía encontraron una predisposición racial en las siguientes cinco razas: Shar-Pei, Staffordshire Terrier, Labrador Retriever, Bulldog francés y Boxer siendo esta última la que mayor riesgo de desarrollo de MCT mostro; además la raza Shar-Pei y Staffordshire Terrier se asociaron con MTC de alto grado, mientras que el Bulldog Francés, Bóxer y Pug se asociaron MCT de bajo grado, demostrando que se deben considerar factores genéticos asociados no solo al desarrollo de MTC sino también al comportamiento biológico de estos en las diferentes razas.

Clínicamente los MTCc pueden tener diferentes tamaños y aspectos que pueden llegar a confundirse con múltiples lesiones cutáneas las cuales se deben tener en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales. Pueden ser blandos, semiblandos, firmes, de forma única bien delimitado o de forma difusa, la piel puede tener un aspecto normal, pueden ser zonas

alopécicas y/o zonas eritematosas hasta en algunos casos con ulceración, comúnmente se desarrollan más como lesiones solitarias; sin embargo, pueden ocurrir múltiples formaciones, de forma independiente o con la progresión de la enfermedad, lo que dificulta la diferenciación entre estas situaciones (Millán, 2021).

En cuanto a la localización de los MTCc caninos la zona del tronco y el área perineal suelen ser las más afectadas con más del 50% de incidencia, seguido de las extremidades (40%) y la cabeza y el cuello (10%) (Gómez, 2020). Este factor posee también relevancia ya que existe relación entre la localización y el grado de agresividad del tumor, por ejemplo las masas ubicadas en el plano medial como el área inguinal, axilar, escrotal, así como también el área perianal y las uniones mucocutáneas en general se asocian con tumores de mayor agresividad y metástasis temprana; estas zonas comúnmente están expuestas a una irritación mecánica crónica que puede asociarse con un peor desarrollo del MTC, por el contrario las masas ubicadas en torso y extremidades tienen una predilección por el desarrollo de tumores de bajo grado (Smiech *et al.*, 2018).



Figura 1: MCT en la región escrotal de un labrador (Smiech *et al.*, 2018)



Figura 2: MCT en la región del miembro posterior izquierdo de un perro mestizo (Ávalos *et al.*, 2013)

Los propietarios pueden llegar a notar masas que disminuyen o aumentan de tamaño periódicamente lo cual es un signo clínico secundario que se pueden presentar debido a la degranulación de los mastocitos, que generan la liberación sustancias vasoactivas como histamina, heparina y de inflamación, como factor quimiotáctico de eosinófilos y enzimas proteolíticas que invaden el tumor, por lo cual es importante tener cuidado con la manipulación de las masas ya que produce rápidamente inflamación, enrojecimiento, edema y pápulas en la región, este signo se conoce como signo de Darier (Gómez, 2020).

Además de lo anterior, también por su comportamiento biológico se pueden observar complicaciones clínicas secundarias (síndromes paraneoplásicos), como trastornos gastrointestinales ulcerativos debido a niveles sanguíneos elevados de histamina que estimulan el receptor H2 en las células parietales, lo que resulta en una producción excesiva de ácido gástrico y un aumento de la motilidad gástrica generando vómito, diarrea y anemia, además la histamina genera daño en el endotelio vascular que a su vez lesionan la mucosa gástrica generando en casos graves una perforación gástrica, hemorragia gastrointestinal, peritonitis, sepsis, llegando incluso al shock y la muerte. Estos signos se observan en el 35 a 83 % de los caninos afectados por MCT, según los exámenes de necropsia (Millán, 2021).

El retraso en la cicatrización también se encuentra relacionado con la liberación de sustancias vasoactivas a partir de la degranulación de los MTC que actúan con los receptores H1 y H2 que conducen a la supresión del factor de crecimiento de fibroblastos, reduciendo la fibroplasia, además se pueden ver déficits en la coagulación causada por la liberación de gránulos de heparina que actúa como anticoagulante causando hemorragias a nivel local que pueden darse en la manipulación y a nivel sistémico que puede presentarse como coagulación intravascular diseminada (Millán, 2021).

Los MTC comúnmente se clasifican clínicamente según el sistema de clasificación clínica de la OMS, que se basa en el nivel de afectación de órganos y la propagación de la enfermedad que a nivel de la medicina veterinaria muy pocas veces se relaciona con el pronóstico de los pacientes, por lo que existen criterios de clasificación ajustados que respaldan la evaluación clínica y el pronóstico de la enfermedad.

En general los mastocitomas caninos se pueden dividir según sus características histológicas en mastocitomas cutáneos (cMCT), mastocitomas subcutáneos (scMCT), mastocitomas de la mucosa (mMCT), mastocitomas extracutáneos/extramucosos (eMCT) sin piel, afectación y leucemia de mastocitos (MCL), cada uno con sus criterios diagnósticos mínimos y sus respectivas subvariantes.

En el caso de los cMCT y los scMCT su clasificación inicia como su nombre lo dice por la localización, por lo que los cMCT son neoplasias locales de la epidermis con un posible compromiso subcutáneo, por otro lado, los scMCT se encuentran exclusivamente localizados en el tejido subcutáneo y están rodeados de tejido adiposo. Para hacer esta clasificación es indispensable la toma de una biopsia ya que la histopatología es indispensable porque es la prueba de oro (gold standard) para la clasificación de los MCT. El siguiente paso para la clasificación es la estadificación clínica para determinar la propagación de la enfermedad en ganglios linfáticos y en otros órganos; esta debe incluir un examen físico completo, un hemograma completo y química sanguínea, citología por aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos regionales y/o centinelas, ecografía abdominal (con o sin aspiración con aguja fina del hígado y el bazo) y radiografía torácica. Todo esto ayuda con el diagnóstico, puesto que generalmente los cMCT se diseminan inicialmente a los ganglios linfáticos (etapa 2), luego al bazo y al hígado (etapa 3) y finalmente a otros órganos viscerales y, en algunos casos, a la médula ósea (etapa 4), aunque muy raras veces a los pulmones. Además, dentro de este criterio también es importante determinar el patrón de expresión del KIT y su estado mutacional ya que ayuda a relacionar lo encontrado anteriormente con el pronóstico del paciente d

Enfoque diagnóstico

1. Citología

Actualmente el plan diagnóstico inicial ante una sospecha clínica de un MTC es realizar una citología de la masa, la cual se realiza por medio de una punción aspiración con aguja fina, en donde comúnmente con una tinción tipo Romanowsky o Wright-Giemsa se pueden ver los mastocitos como células redondas con núcleo redondo u ovoide, además de unos característicos gránulos intracitoplasmáticos en gran cantidad pequeños y uniformes, también es frecuente la aparición de un infiltrado de eosinófilos debido a la acción quimiotáctica de la histamina, lo cual ofrece un diagnóstico eficaz de la patología ya que se obtiene una sensibilidad del 92-96% ofreciendo un diagnóstico precoz de la patología (Burneo, 2019). Sin embargo, no es una prueba confiable para determinar el grado de malignidad del tumor, aunque la cantidad de gránulos puede estar asociada al nivel de diferenciación de las células tumorales, viéndose que los tumores menos diferenciados pueden no presentar abundante granulación intracitoplasmática debido quizás a que son más propensos a la desgranulación por traumatismos o características del microambiente tumoral que llevan a la pérdida de diferenciación celular durante el proceso de transformación maligna (de Nardi *et al.*, 2022).

En relación con lo anterior, en los MTC se pueden observar abundante presencia de fibroblastos debido a que los mastocitos en sus gránulos contienen triptasa, proteinasa encargada de expresar y secretar factores de crecimiento de fibroblastos, además de estar asociada a síntesis de colágeno que también se pueden ver en abundancia en los MTC como bandas eosinofílicas entre las células tumorales. Lo cual en conjunto puede llegar a complicar la interpretación citológica ya que la presencia de mastocitos se puede ver como una infiltración secundaria a una neoplasia mesenquimal o en general a un proceso inflamatorio sin sospecha de neoplasia (Kiupel & Camus, 2019).

Sin embargo, esta información citológica es importante para la toma de decisiones previas a una intervención quirúrgica ya que se puede clasificar el nivel de diferenciación en grados (I, II, III) según las características que se encuentren. Los grado I o bien diferenciados se caracterizan por poseer gran cantidad de gránulos citoplasmáticos que presentan metacromasia; los grado II o de diferenciación intermedia poseen una cantidad menor de gránulos y se caracterizan por poseer núcleos de tamaños y formas muy variadas, por último los poco diferenciados o grado III poseen pocos o ningún granulo citoplasmático por lo que su metacromasia es baja lo cual complica la diferenciación (Burneo, 2019).

Además de esto, dentro del diagnóstico citológico se pueden tomar en cuenta otros criterios que en conjunto pueden presentar una correlación con el grado histológico que clasifica a los MTC en alto y bajo grado. Estos criterios son al menos un frotis con celularidad adecuada; granulación; presencia o ausencia de figuras mitóticas; pleomorfismo nuclear; presencia o ausencia de binucleación o multinucleación; y >50% de anisocariosis (de Nardi *et al.*, 2022).

La citología es un importante primer paso que en ocasiones es ignorado en la clínica y aunque es necesaria más validación, no se puede negar que proporciona información importante para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.

2. Inmunohistoquímica

Actualmente existen solamente 2 marcadores inmunohistoquímicos comúnmente utilizados: el Ki-67 (marcador de proliferación celular) y KIT (proteína alterada producto de la mutación del gen C-kit) (de Nardi *et al.*, 2022).

2.1. Expresión del KIT

La expresión alterada de la proteína KIT (receptor tirosina quinasa) representa un indicador diagnóstico y pronóstico importante de la piel de los caninos en condiciones de MTC ya que comúnmente se asocia con un mayor grado histológico y con factores de mayor agresividad como, recurrencia, metástasis, mortalidad y reducción en los tiempos de supervivencia (Tamlin *et al.*, 2022).

Sin embargo, a pesar de que la mutación es la misma el exón donde esta se presenta puede estar asociado a diferentes pronósticos; mientras que la mutación en el exón 11 del C-kit resulta en factores más agresivos, la mutación en el exón 8 en general tienen un mejor pronóstico (Sledge *et al.*, 2016).

Se han establecido tres patrones de expresión para esta proteína importantes para el pronóstico. El patrón 1 de expresión perimembranosa, patrón 2 citoplasmático focal y el patrón 3: citoplasmático difuso. (da Costa, 2015). Los patrones citoplasmáticos se asocian con un peor pronóstico de menor supervivencia posquirúrgica, mayor proliferación celular, mayor grado histológico y mayor recurrencia.

2.2. Índices de proliferación celular

El equilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular el cual según Kiupel & Camus debería ser: $\text{crecimiento} = \text{proliferación} / \text{muerte celular}$ representa el crecimiento normal del tumor, por lo que cualquier perturbación a estos factores da como resultado un mayor crecimiento del tumor.

El grado de proliferación celular es el resultado de la fracción de crecimiento (número de células en ciclo celular) y la tasa de proliferación (velocidad de las células para llevar a cabo el ciclo) (Kiupel & Camus, 2019). Por lo que a diferencia de los recuentos mitóticos que no refleja la fracción de crecimiento completa ya que solo se pueden ver células en fase M del ciclo celular, el grado de proliferación celular ofrece el mejor reflejo general del comportamiento celular total dentro de un tumor (da Costa, 2015).

El Ki-67 es un marcador de la fracción de crecimiento, por otro lado, los AgNOR son proteínas nucleares que funcionan como marcadores de la tasa de proliferación ya que si su tamaño es grande se asocia con una mayor velocidad de progresión del ciclo celular (Kiupel & Camus, 2019). Su importancia radica en una interpretación de los dos marcadores en conjunto para indicar un mejor resultado pronóstico ya que su interpretación por separado puede dar lugar a falsos positivos o falsos negativos respecto a la proliferación celular. El valor pronóstico se establece como el número promedio de AgNOR / núcleo en

500 núcleos y para el marcados Ki-67 como el número de núcleos positivos en un área estándar del portaobjetos, por lo que cuando el resultado de AgNOR X Ki-67 es >54 el MTC se asocia con un peor pronóstico por un mayor riesgo de mortalidad y metástasis (Sledge *et al.*, 2016).

3. Histopatología

Una vez diagnosticado un MTCc citológicamente es indispensable determinar su grado de malignidad a través de un estudio histopatológico, para lo cual es necesario realizar una biopsia incisional o escisional y su elección es criterio del médico veterinario; sin embargo, una biopsia escisional

de seguridad según el grado histológico, criterio importante en MTC que se presentan en miembros pélvicos en donde su extracción con márgenes limpios es dificultosa. En estos casos es importante no tomar muestras de zonas con necrosis o inflamadas ya que dificultan la interpretación pudiendo hasta ser irrelevante dentro del diagnóstico y además tener máxima precaución en el manejo del tumor con el fin de evitar su degranulación (Burneo, 2019).

En casos en donde sea necesario se puede realizar una terapia citorreductora con el uso de corticoides o quimioterapia siempre luego de recoger la muestra de la biopsia incisional, ya que esto puede cambiar la evaluación del índice de proliferación celular.

La biopsia escisional tiene el objetivo de retirar completamente el tumor cuando su ubicación anatómica permite una extirpación amplia del MTCc; sin embargo, ya que comúnmente su aparición es en los miembros pélvicos es importante realizar un análisis completo de la masa, la cual debe estar debidamente identificada en todos sus márgenes con el fin de ayudar a determinar la escisión completa. No existen criterios bien definidos para establecer un margen limpio o comprometido, además de que es muy difícil en la mayoría de los casos diferenciar los mastocitos normales de los mastocitos neoplásicos y en cada caso pueden presentarse características como colagenólisis, esclerosis, edema, necrosis e inflamación linfocítica secundaria de forma severa que dificultan aún más el estudio histopatológico; por lo que su interpretación es empírica y solo respaldada por la medicina basada en la experiencia. Se ha sugerido que sin importar el compromiso de los márgenes pueden presentarse MTCc de bajo grado que no presentan recaída, incluso cuando los márgenes están comprometidos, mientras que alrededor del 40% de los MTCc de alto grado recaerían, incluso cuando los márgenes están libres (de Nardi *et al.*, 2022).

4. Clasificación histológica

Existen diferentes sistemas de clasificación histológica dependiendo los hallazgos de cada investigador sin embargo en general su estudio se basa en el grado de diferenciación clasificándolos en tumores de bajo, intermedio y alto grado (Rojas, 2017).

Dentro de la práctica veterinaria diaria los sistemas de clasificación que se utilizan comúnmente son, por un lado la clasificación de Patnaik en donde se clasifican los MTCc cutáneos en tres grados según su nivel de diferenciación; por un lado están los grado I que

se caracterizan por ser grupos o filas de mastocitos bien diferenciados y monomórficos, con núcleos redondeados, pequeños gránulos intracitoplasmáticos, con proliferación celular confinada a la dermis, en estos casos las figuras mitóticas y las malformaciones nucleares están ausentes aunque puede haber presencia de necrosis (de Nardi *et al.*, 2022).

Por otro lado, los grado II están caracterizados por presentar mastocitos neoplásicos pleomórficos, redondos a ovoides y células fusiformes y gigantes con granulación intracitoplasmática de diferentes tamaños e hipercromáticos. Estos se infiltran profusamente a través de la dermis y parte del tejido subcutáneo y en algunas ocasiones hasta el músculo; además muestran de cero a dos cifras de mitosis por campo de mayor aumento, núcleos anaplásicos con cromatina dispersa y algunos con dos nucleolos, áreas discretas de edema, necrosis e hialinización de colágeno (Gómez, 2020). En los MTCc de grado III se pueden encontrar mastocitos neoplásicos altamente pleomórficos con límites citoplasmáticos indiferenciados, binucleados con núcleos también pleomórficos y vesiculosos con uno o más nucleolos prominentes, también se puede ver escasez o ausencia de gránulos intracitoplasmáticos; así mismo se caracterizan por una alta celularidad que reemplaza el tejido subcutáneo y el tejido profundo organizados en láminas muy compactas, presencia de un estroma fibrovascular grueso con áreas de hialinización, áreas notables de edema, hemorragia y necrosis. Se evidencian de 3 a 6 figuras mitóticas por campo (Rojas, 2017; Gómez, 2020).

Por otro lado, con el fin de contrastar los hallazgos del sistema de Patniak y así reducir la variabilidad de la interpretación y obtener una clasificación histológica más confiable especialmente en casos considerados de grado II, se utiliza el sistema de clasificación de Kiupel. Este sistema clasifica a los MTCc caninos como de bajo y alto grado el cual aparte de clasificarlos solo en dos, deja a las características de los MTC subcutáneos en una clasificación aparte. El sistema de clasificación para el alto grado se basa en la presencia de:

- 7 o más figuras mitóticas en 10 campos de alta potencia en zonas de puntos críticos de mitosis
- 3 o más células multinucleadas en 10 campos de alta potencia
- 3 o más núcleos atípicos o pleomórficos en 10 campos de alta potencia
- Cariomegalia de al menos 10% de la célula neoplásica

(Vargas, 2016)

En este sistema los MTCc de alto grado están asociados a casos con un peor pronóstico, ya que normalmente se ve una supervivencia de 4 meses y probabilidad del 70% metástasis, sin embargo, bajo este sistema los MTCc de bajo grado llegan a representar el 90% de los casos con una tasa de supervivencia mayor a dos años (Burneo, 2019).

El uso complementario de ambas clasificaciones cobra relevancia en los casos de tumores grado II de Patnaik ya que la mayoría de estos son clasificados como de bajo grado, por lo que combinando ambos sistemas de clasificación se pueden obtener un pronóstico más confiable de este tipo de tumores.

En 2017 la Sociedad Veterinaria de Cancer (Veterinary Cancer Society) combinó ambos sistemas de clasificación y propuso cuatro categorías para los mastocitomas:

1. Grado I de bajo grado: pronóstico muy favorable, tasa de mortalidad casi nula y riesgo de metástasis regional y a distancia de menos del 5%
2. Grado II de bajo grado: pronóstico favorable, tasa de mortalidad del 6% (más por recurrencia local que por metástasis) y riesgo de metástasis regional del 16% y a distancia 2%.
3. Grado II de alto grado: pronóstico reservado ya que el riesgo de metástasis es igual al anterior pero la mortalidad asociada a la neoplasia es del 50%
4. Grado III de alto grado: pronóstico reservado a malo con hasta el 75% de mortalidad y riesgo de metástasis regional del 50% y a distancia del 21%

(Gómez, 2020)

Pronóstico

En términos generales existen diferentes factores a considerar dentro del pronóstico de los MTCc, factores clínicos tanto del paciente como signos sistémicos o la presencia de signos gastrointestinales que se puede asociar con estadios más altos de la enfermedad, así como otros factores como sexo, raza y edad que se mencionaron anteriormente (Rojas, 2017). Por otro lado, están los factores clínicos asociados al tumor, tales como el estadio clínico, tasa de crecimiento (periodo de tiempo de la enfermedad, a mayores cambios significativos en un corto periodo de tiempo se asocia con un peor pronóstico), localización (lecho inguinal, escroto, prepucio suelen ser más agresivos proporcionando una sobrevida más corta) tamaño, número de tumores, recurrencia y/o presencia o no de ulceración. Y como última parte del pronóstico clínico es importante una evaluación completa de todos los pacientes en búsqueda de metástasis regional o a distancia apoyado en criterios citológicos y/o histopatológicos de metástasis a nódulos linfáticos regionales (De Sousa *et al.*, 2013).

En el año 2021 en un estudio de aspectos patológicos sobre los mastocitomas cutáneos, Ribeiro, en donde reitera la importancia de diferentes aspectos clínicos donde se destaca la evidencia de recurrencia del 20.4% asociada a un mal pronóstico y con ubicaciones frecuentemente distintas a la primera aparición que dentro del diagnóstico clínico puede considerarse además de recurrencia, metástasis o nuevas neoplasias. Además de esto se destaca la importancia de la evaluación clínica de los nódulos linfáticos como primer órgano de proliferación metastásica ya que en el 95.9% de los casos de metástasis a distancia involucran afectación a nódulos linfáticos; encontrados especialmente en los ubicados en porción caudal; y aunque las metástasis a distancia en general son menos frecuentes de vez en cuando pueden alcanzar niveles cerca del 20% teniendo en cuenta que los pulmones no son sitios metastásicos comunes en los MTCc y su presencia solo se asocia con avanzado compromiso metastásico; en cambio en el estudio se corroboró un compromiso esplénico del 67.3% seguido del hígado con el 62%, la médula ósea con el 20% asociado a un pobre pronóstico, y por último presencia de signos de metástasis en músculo cardíaco y riñones.

No obstante, el factor pronóstico más confiable es la estadificación histológica mediante la asociación de lo encontrado mediante la clasificación de Kiupel y la de Patnaik, sin embargo, dentro de los múltiples casos de MTCc se sigue manifestando comportamientos atípicos que se salen de cualquier clasificación, por lo cual es importante evaluar factores

clínicos e histológicos en conjunto, además de considerar nuevas técnicas diagnósticas en búsqueda de información adicional tales como marcadores inmunohistoquímicos de proliferación y diferenciación celular, la inmunotinción de Ki-67 y la localización del receptor KIT, pero su uso no siempre proporciona factores pronósticos importantes, por lo cual es necesario validar marcadores más estables que puedan ser útiles para realizar una apropiada asociación de factores con el fin de determinar lo más preciso posible el comportamiento del MTCc en cada caso (de Nardi *et al.*, 2022).

Enfoque terapéutico

La escisión quirúrgica es la terapia de primera línea indicada especialmente para pacientes con MTC de grado bajo o intermedio, sin metástasis a distancia, ya que en los casos de alto grado se ha visto una alta recurrencia independientemente de los márgenes quirúrgicos (de Nardi *et al.*, 2022), en los cuales las condiciones clínicas sean favorables para realizarla, teniendo en cuenta también que el tumor se encuentre localizado en una zona anatómica en la cual sea posible realizar márgenes seguros de hasta 4 cm de diámetro y hasta el plano fascial como margen de seguridad profundo para un control efectivo de la enfermedad, y además si es posible realizar una linfadenectomía del ganglio linfático centinela o en su defecto proximal. Muchas veces se hace necesario realizar una segunda cirugía con el fin de ampliar los márgenes para asegurar que estén completamente limpios, sin embargo, hay que tener en cuenta que los mastocitos son células asociadas a la respuesta inmune del organismo por lo que estos siendo normales se pueden ver atraídos por la reacción inflamatoria de la neoplasia dando como resultado márgenes aparentemente contaminados alterando la instauración de los tratamientos (Natividade *et al.*, 2014).

También hay que tener en cuenta que dependiendo la localización anatómica del MTC la forma de garantizar unos márgenes limpios requerirá de procedimientos quirúrgicos en órganos más allá de la piel como la orquiectomía o ablación de la bolsa escrotal, penectomía y uretrotomía cuando hay afección del prepucio y el escroto, o amputación de extremidades, realización de diferentes tipos de colgajos o injertos de piel (de Nardi *et al.*, 2022).

En casos en donde de lo contrario no se pueda garantizar una apropiada tasa de éxito quirúrgicamente en términos de margen de seguridad además del riesgo de metástasis se requiere radioterapia posquirúrgica que a largo plazo puede generar un mejor control de la enfermedad y disminución en el riesgo de metástasis cuando se utiliza radiación a ganglios linfáticos regionales citológicamente negativos especialmente en tumores grado III (Rojas, 2017).

La terapia antineoplásica sistémica puede ser una opción a parte o utilizada en conjunto con la radioterapia en casos de márgenes contaminados, metástasis y en ocasiones como terapia citorreductora previo a la cirugía. En estos casos los fármacos más utilizados son: Prednisolona como terapia adyuvante inmunosupresora, vinblastina que actúa sobre la función de los microtúbulos causando muerte celular y la Lomustina alquilante del ADN; la respuesta de los MTC a cada uno de estos por separado suele ser pobre, por lo que comúnmente se deben instaurar protocolos multiagentes que involucren los tres fármacos para poder obtener el efecto deseado (Vargas, 2016).

Un consenso llevado a cabo en Europa sobre tumores de mastocitos en perros y gatos determinó que los protocolos más utilizados son:

1. Vinblastina intravenosa a dosis de 2 mg/m² semanales durante cuatro semanas, luego cuatro veces más cada quince días, adicionalmente prednisolona oral a dosis de 2 mg/kg diarios durante una semana, luego 1 mg/kg diarios durante dos semanas, luego 1 mg/kg en días alternos.
2. Cuatro ciclos de Lomustina oral a dosis de 70 mg/m² cada 21 días.
3. Vinblastina intravenosa a dosis de 2 mg/m² en la primera semana y luego cada cuatro semanas, alternado con Lomustina oral a dosis de 60 mg/m² iniciando en la semana tres y luego cada cuatro semanas.
4. Lomustina oral a dosis de 70 mg/m² en la semana uno y luego cada cuatro semanas, alternado con Vinblastina intravenosa a dosis de 3,5 mg/m² en la semana tres y luego cada cuatro semanas y adicionalmente prednisolona oral a dosis de 2 mg/kg al día durante las dos primeras semanas, y luego 1 mg/kg al día hasta la semana 24 y después se reduce gradualmente su frecuencia durante cuatro semanas.

(Oliveira *et al.*, 2020)

Dentro de las alternativas terapéuticas más recientes contra neoplasias la electroquimioterapia se considera un tratamiento, fácil, efectivo y seguro (con menos efectos secundarios en comparación con otras opciones); este consiste en la aplicación intratumoral o intravenosa de fármacos citotóxicos, seguido de la aplicación de cortos e intensos pulsos eléctricos que aumenta la permeabilidad de la membrana de las células neoplásicas con el fin de que ingrese mayor cantidad del fármaco potenciando su efecto, además de que indirectamente generan vasoconstricción que afecta la vasculatura tumoral y estimulación del proceso de apoptosis. Su uso es indicado principalmente para tumores pequeños < 3 cm con el objetivo principal de evitar procedimientos quirúrgicos, aunque también es una técnica que se puede utilizar durante la cirugía con el fin de ayudar a obtener márgenes libres. Teniendo en cuenta su facilidad y seguridad podría decirse que es uno de los mejores tratamientos contra MTC ya que se ha visto una respuesta satisfactoria a este tratamiento en torno al 85% (Millán, 2021).

Las mutaciones del gen C-kit terapéuticamente puede considerarse un dato relevante ya que la presencia de una mutación en el exón 8 o 11 de este gen tiende a responder a tratamientos antitumorales encargados de inhibir la autofosforilación de Kit y la proliferación de mastocitos que se denominan inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) (Willmann *et al.*, 2019), especialmente importantes para el tratamiento de MCT no resecables, de grados II o III metastásicos (Oliveira *et al.*, 2020).

Los TKI más utilizado en la medicina veterinaria son el Toceranib y el masitinib, este último solo utilizado en situaciones donde la mutación del gen C-kit es confirmada ya que en general presentan una mayor efectividad en MCT con ese tipo de mutaciones. Este aspecto es importante ya que los TKI tienen la capacidad de inhibir el factor de crecimiento endotelial, de fibroblastos y la adhesión local de las células neoplásicas, todos implicados en procesos de angiogénesis y metástasis, pero si no se tiene en cuenta el factor de la mutación del C-kit este puede llegar a generar resistencia que impide la eficacia del tratamiento (Tamlin *et al.*, 2020), además se ha demostrado que la utilización a largo plazo

de los TKI como monoterapia puede generar también cierto grado de resistencia y que además su uso no es justificado con respecto a quimioterapias normales, ya que estos tienen un mayor costo e igualmente generan diferentes efectos adversos como diarrea, anorexia, letargo, vómitos, cojera y pérdida de peso, y su efectividad ronda alrededor del 40%, lo que no es significativo para lo visto con la quimioterapia tradicional. Por otro lado, el tratamiento combinado con quimioterapia tradicional como vinblastina o lomustina y/o prednisolona permite una reducción de la dosis hasta del 50% de estos últimos disminuyendo los efectos adversos y generando una respuesta favorable hasta del 71% (da Costa, 2015).

Como última medida es necesario tener en cuenta las características de degranulación de los mastocitos y los signos clínicos que pueden llegar a asociarse a esto, es importante considerar dentro del manejo terapéutico un tratamiento paliativo que ayude a mejorar la calidad de vida del paciente. La principal característica sistémica es la hiperhistaminemia para lo cual está indicado el uso de inhibidores de H2 o ranitidina para evitar úlceras y si son úlceras activas se puede agregar sucralfato al tratamiento, por otro lado, los inhibidores de H1 pueden ayudar a evitar trastornos vasculares como eritema, edema, disminución de la presión arterial, reacciones de hipersensibilidad, trastornos en la cicatrización y zonas de dolor, además de los diferentes trastornos que puedan llegar a presentarse con la implementación de cada uno de los tratamientos. (de Nardi *et al.*, 2022).

CONCLUSIONES

Por sus características funcionales y estructurales la piel está altamente expuesta a carcinógenos ambientales directos e indirectos significativos, que en el contexto actual generan que las neoplasias cutáneas sean las más frecuentes dentro de la especie canina, dentro de estas se encuentran los mastocitomas que son la neoplasia potencialmente maligna más diagnosticada. La mayoría de autores consultados en esta revisión coinciden en que estos representan hasta el 21% de todos los tumores cutáneos en los caninos sin una etiología específica aparente, aunque varios autores mencionan que puede llegar a haber una relación entre factores irritantes recurrentes en la piel y la inflamación crónica de esta con el desarrollo de MTC, pero es algo que no se ha estudiado a profundidad (Rojas, 2017), de ahí la importancia de su estudio, además de esto no se ha encontrado ninguna predisposición precisa con respecto al sexo (aunque los machos no esterilizados pueden tener una ligera tendencia a desarrollar MTC de alto grado) (Gómez, 2020), o la edad, sin embargo, al ser una neoplasia lo normal es que su mayor incidencia sea habitualmente en caninos mayores de 7 años.

El factor racial es el primer punto a tener en cuenta dentro del pronóstico, ya que si bien entre más edad el comportamiento del MTC suele ser más agresivo, se sabe que la raza Shar-Pei independientemente de la edad está asociada a MTC de alto grado con peor curso clínico y que por el contrario los Bóxer, Pugs, American Staffordshire Terrier y Bulldogs con MTC de bajo grado, sin embargo en el caso de los Retrievers que comúnmente se asocian con MTC de alto grado Smiech *et al.*, (2018) en su estudio encontró mayor susceptibilidad de estos a MTC de bajo grado a lo que Tamlin *et al.*, (2022) asocia con diferencias genéticas geográficas con respecto a los factores predisponentes de MTC tales como la mutación ITD

del exón 11 de KIT que es mucho más frecuente en las poblaciones americanas que en las europeas.

La localización anatómica como otro punto clínico para el pronóstico es importante, ya que ante el hecho del comportamiento biológico variado de los MTC, factores como su aspecto general, tamaño y cantidad no proporcionan información diferencial con respecto a otro tipo de neoplasias de la piel (Vargas, 2016), y solo aspectos específicos como una tasa de crecimiento rápido, ulceración, eritema, infiltración local pueden llegar a asociarse con un mayor grado de malignidad sin poder dejar de lado que la ausencia de estas características no representa asociación con benignidad, por el contrario los estudios sobre la localización si proporcionan información valiosa, puesto que, el área en donde más frecuentemente se presentan (plano medial, especialmente zona inguinal) son comúnmente los MCT más agresivos y aunque con respecto a un tratamiento quirúrgico no representan problema, como los ubicados en los miembros, puede llegar a necesitar de otros procedimientos quirúrgicos para garantizar un margen de seguridad, además de un rápido actuar para prevenir metástasis.

Los autores resaltan la importancia de evitar la manipulación excesiva del MTC con el fin de evitar la degranulación de los mastocitos (signo de Darier) y las repercusiones clínicas de esto (Vargas, 2016), cosa que sin embargo es difícil de prevenir precisamente por la localización frecuente de estos, y aunque esto puede ayudar en el diagnóstico clínico, esa liberación de histamina, heparina y proteasas pueden llegar a generar condiciones más peligrosas para el animal que el mismo MTC, que así mismo se deben diferenciar de las condiciones asociadas a la presencia de metástasis y la información de la progresión que estas proporcionan.

Con respecto al enfoque diagnóstico la presentación variada del MTC hace que sea imprescindible analizarlo desde un primer momento citológicamente (Burneo, 2019). En adición la importancia de la citología obtenida por aspirado por ajuga fina radica en ser un método clínico precoz y confiable para dar un diagnóstico de mastocitoma (Millan, 2021) basado principalmente en la densidad de gránulos intracitoplasmáticos de los mastocitos que en términos generales da el diagnóstico pero no puede considerarse confiable para establecer un grado de malignidad, ya que hay que considerar muchas variables fisicoquímicas y citológicas.

En cualquier caso la citología tanto del MTC como de los ganglios regionales es un punto de partida necesario diagnósticamente hablando e importante para las primeras tomas de decisiones terapéuticas, sin embargo, aún se necesita validación para poder correlacionar la clasificación citológica con la histológica.

Predecir el comportamiento biológico de un MTC por medio de un solo factor clínico o patológico es imposible, no obstante, los autores coinciden en que la clasificación histológica actualmente es el recurso más importante para determinar el pronóstico. Obtenida mediante una biopsia la mayoría de las veces excisional, su estudio en búsqueda del grado de malignidad debe basarse siempre con el fin de ser más exactos en la correlación de la clasificación de tres grados de Patnaik y de dos grados de Kiupel. Lo anterior con el fin de no subestimar los tumores grado II/alto y poder realizar una estadificación adecuada y una orientación terapéutica completa (de Nardi *et al.*, 2022).

A pesar de que el grado histológico, el recuento mitótico y el estadio clínico son los factores pronósticos más importantes (Clemente y Naranjo, 2018). Entender el posible y más frecuente origen de la mutación que da lugar a los MTC y tener la posibilidad de evaluar la proliferación celular de este mediante marcadores inmunohistoquímicos como KIT, Ki-67, AgNOR parece ser un próximo factor adicional importante a tener en cuenta para evaluar su comportamiento dada la correlación que se ha visto con la agresividad del tumor, sin embargo, los autores coinciden que son necesarios más estudios además de estandarizar las técnicas utilizadas para poder incluirlos en la rutina veterinaria.

La estadificación clínica practicada comúnmente para neoplasias en general la cual incluye más allá de criterios de estadificación físicos, como tamaño y aspecto, la evaluación de ganglios linfáticos, ecografía abdominal y radiografía torácica, presenta problemas dentro del aporte al pronóstico en los MTC, ya que por un lado al no ser los pulmones un sitio frecuente de metástasis la radiografía carece de relevancia pronóstica y por otro lado según de Nardi *et al.*, 2022 la sensibilidad para encontrar metástasis en hígado y bazo por medio de ecografía se ha encontrado por debajo del 50%, sin embargo, los autores resaltan la importancia de determinar si existe o no metástasis a nódulos linfáticos ya que por lo general no se presenta metástasis a distancia sin primero haber diseminación a nódulo linfático (Gómez, 2020). Por lo que también resaltan la importancia de la identificación del ganglio centinela, ya que estos en ocasiones pueden diferir de los ganglios anatómicamente próximos por lo que un reto a futuro es poder establecer sistemas linfáticos exactos a los que drenan los diferentes sitios anatómicos.

Es indispensable que cada uno de los factores con los que se pueda contar dentro del diagnóstico sean evaluados en conjunto en cada uno de los casos con el fin de predecir el comportamiento biológico del MTC entendiendo que existen factores con más valor pronóstico que otros, pero que en este contexto no se puede ser excluyente con ninguna información obtenida, aunque si prudente con su interpretación a falta de organización y estudios en el caso de algunos recursos diagnósticos.

Como se comentó anteriormente existen diferentes factores que determinan no solo el pronóstico de los MTC sino también la elección del tratamiento siendo la extracción quirúrgica la técnica más utilizada y aceptada por los médicos veterinarios en MTC, generalmente de grado I o II con un margen de seguridad en lo posible de 4 cm teniendo en cuenta las características de cada paciente, así como también se recomienda la linfadenectomía asociada. Así mismo, hay que tener en cuenta que en algunos MTC de grado II y sobre todo III un procedimiento quirúrgico por sí solo no es curativo debido a su alta recurrencia independientemente de los márgenes por lo que para esos casos hay que tener en cuenta diferentes terapias adyuvantes.

En este punto se reitera de nuevo la importancia de no manipular excesivamente la lesión en cualquiera de las técnicas a utilizar, para evitar la degranulación y sus posibles efectos adversos que más allá de comprometer la salud de los pacientes también pueden comprometer factores diagnósticos como la limpieza de los márgenes, por lo que también es importante el tratamiento paliativo desde el comienzo para controlar los efectos del MTC y a futuro para contrarrestar también efectos negativos de los tratamientos realizados.

Dentro de las terapias adyuvantes la radioterapia ha sido la que más eficacia ha demostrado a largo plazo en búsqueda de la eliminación de la enfermedad, sin embargo, depende así

mismo del grado histológico ya que en tumores de grado III con metástasis la radioterapia por sí sola no es suficiente y debe apoyarse en protocolos sistémicos basados en prednisolona, vinblastina y lomustina, además de otro tipo de técnicas actuales que así mismo, por su eficacia vale la pena tener en cuenta dentro del tratamiento como la electroquimioterapia.

Por último, entendiendo que los tratamientos más especializados en el tipo y origen del tumor son el futuro de la terapéutica oncológica, el tener la posibilidad de rastrear el origen del MTC hasta el gen C- Kit representa un factor fundamental para tener en cuenta terapias especializadas, como los inhibidores de la tirosina quinasa, a pesar de que este no es excluyente para utilizarse en MTC de II y III grado con ausencia de la mutación. En cualquier caso debe usarse como terapia adyuvante sola o en combinación con quimioterapia. Sin embargo, su uso debe basarse en datos de cada caso en especial ya que hacen falta estudios para determinar factores predictivos de la respuesta de los MTC a este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Ávalos, A., Lucero, M., Maidana, L., González, A., Marecos, E. & Suárez, M. (2013). Compendio de ciencias veterinarias. Volumen 3 (2). Recuperado de: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S222617612013000200007&script=sci_arttext
- Burneo, M.J. (2019). Estudio Retrospectivo de Mastocitoma Cutáneo en Perros (*Canis lupus familiaris*) Diagnosticado por Histopatología en el Período 2014-2018. Universidad de Cuenca. Recuperado de: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/34685/1/Trabajo%20de%20titulaci%C3%B3n.pdf>
- Clemente, P. & Naranjo, C. (2018). Factores clínicos y patológicos importantes en el pronóstico del mastocitoma canino. *Revista oficial de la Asociación Veterinaria Española de Especialistas en Pequeños Animales*, AVEPA. Volumen 38: 235-240. https://www.researchgate.net/publication/345895804_Factores_clinicos_y_patologicos_importantes_en_el_pronostico_del_mastocitoma_canino
- Da Costa, R. (2015). C-kit as a prognostic and therapeutic marker in canine cutaneous mast cell tumours: From laboratory to clinic. *The Veterinary Journal*. Volumen 205: 5-10. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.05.002>
- De Nardi, A.B., Dos Santos, R., Fonseca, C.E., de Paiva, F.N., Linhares, L.C.M., Firmo, B.F., Ruiz, F.A., de Oliveira, K.D., Lourenço, S.V., De Francisco, S. R., Brunner, C.H.M., Rangel, M.M.M., Jark, P.C., Castro, J.L.C., Ubukata, R., Batschinski, K., Sobral, R.A., da Cruz, N.O., Nishiya, A.T., Fernandes, S.C., Dos Santos, S.C., Gerardi, D.G., Challoub, G.S.G., Biondi, L.R., Laufer, R., de Oliveira, P.R., Lavalle, G.E., Huppel, R.R., Grandi, F., de Carvalho, C.H., Dos Anjos, D.S., Luzo, Â.C.M., Matera, J.M., Vozdova, M. & Dagli, M.L.Z. (2022). Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Cutaneous and Subcutaneous Mast Cell Tumors. *Revista cells*. Volumen 11 (4): 618 [doi: 10.3390/cells11040618](https://doi.org/10.3390/cells11040618).

- De Sousa, H.I., Mode, G., Fonseca, C.E. & Gouveia, S. (2013). Mastocitoma cutâneo em cães: uma breve revisão. *Revista MV&Z*. Volumen 11(1) <https://doi.org/10.36440/recmvz.v11i1.5373>.
- García, A. (2020). Estudio epidemiológico de neoplasias cutáneas en perros. Recuperado de: https://ri-ng.uaq.mx/bitstream/123456789/2535/1/CNMAC-128825-1020-1223-Alejandra%20Garc%c3%ada%20Garc%c3%ada_compressed%20%20-A.pdf
- Gómez, A.L.P. (2020). Evaluación histopatológica y asociación clínica de mastocitomas caninos. Recuperado de: http://ri-ng.uaq.mx/bitstream/123456789/2587/1/CNMAC-221869-1020-1222-Alma%20Lorena%20P%c3%a9rez%20G%c3%b3mez_compressed%20%20-A.pdf
- Kiupel, M. & Camus, M. (2019). Diagnosis and Prognosis of Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Volumen 49. (5): 819-836. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.04.002>
- Millán, L.F. (2021). Presentación de mastocitoma canino y neoplasias múltiples en un Golden Retriever. Un reporte de caso. Unisallista Corporación Universitaria. Recuperado de: <http://repository.unilasallista.edu.co/dspace/handle/10567/3038>
- Natividade, F.S., Castro, M.B., Silva, A.S., de Oliveira, L.B, McManus C.M., & Galera P.D. (2014). Análise de sobrevida e fatores prognósticos de cães com mastocitoma cutâneo. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. Volumen 34(9):874-884 <https://www.scielo.br/j/pvb/a/YZhHPXqVKyGb4sZ47wNpb5f/?format=pdf&lang=pt>
- Odriozola, S.A. (2019). Compendio fotográfico para la descripción y diagnóstico de lesiones asociadas a neoplasias cutáneas en perros. Recopilación de casos clínicos. Recuperado de: <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/bitstream/123456789/25141/1/cbs1972897.pdf>
- Oliveira, M.T., Campos, M., Lamego, L., Magalhães, D., Menezes, R., Oliveira, R., Patanita, F. & Ferreira, D.A. (2020). Canine and feline cutaneous mast cell tumour: a comprehensive review of treatments and outcomes. *Temas en medicina de animales de compañía*. Volumen 41. <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2020.100472>
- Ribeiro, P.R. (2021) Aspectos patológicos de mastocitomas cutâneos com metástases em cães. Recuperado de: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/222467/001125935.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Rojas, D.F. (2017). Revisión Bibliográfica de Mastocitoma en Caninos. Villavicencio: Universidad de los Llanos. Recuperado de: <https://repositorio.unillanos.edu.co/bitstream/handle/001/424/RUNILLANOS.%20M%20V0829/REVISION%20BIBLIOGRAFICA%20DE%20MASTOCITOMA%20EN%20CANINOS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Śmiech, A., Ślaska, B., Łopuszyński, W., Jasik, A., Bochyńska, D. & Dabrowski, R. (2018). Epidemiological assessment of the risk of canine mast cell tumours based on the Kiupel two-grade malignancy classification. *Acta Vet Scand* 60-70 <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0424-2>

- Sledge, D., Webster, J. & Kiupel, M. (2016). Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. *The veterinary journal*. Volumen 216: 43-54. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.06.003>
- Tamlin, V.S., Bottema, C.D., Woolford, E., Dobson, E.C., Kessell, A.E. & Peaston, A.E. (2022). Canine mast cell tumours part I: Clinical and survival outcomes *Veterinary Medicine and Science*. Volumen 8 (4): 1409-1420. <https://doi.org/10.1002/vms3.812>
- Tamlin, V.S., Bottema, C.D. & Peaston, A.E. (2020). Comparative aspects of mast cell neoplasia in animals and the role of KIT in prognosis and treatment. *Veterinary Medicine and Science*. Volumen 6 (1): 3-18. <https://doi.org/10.1002/vms3.201>
- Torres, M., Pino, D., Zamora, Y. & Matos, R.G. (2020). Consideraciones actuales sobre las neoplasias cutáneas en la especie canina. *Revista de salud animal*. Vol 42 No 2. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2020000200001
- Vargas, V. (2016). Mastocitoma canino estudio de un caso clínico. Universidad de la república de Uruguay. Recuperado de: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/10411/1/FV-32512.pdf>
- Willmann, M., Hadzijusufovic, E., Hermine, O., Dacasto, M., Marconato, L., Bauer, K., Peter, B., Gamperl, S., Eisenwort, G., Jensen, E., Müller, M., Arock, M., Vail, D.M. & Valent P. (2019). Comparative oncology: The paradigmatic example of canine and human mast cell neoplasms. *Wiley Veterinary and Comparative Oncology*. Volumen 17(1): 1–10 [doi:10.1111/vco.12440](https://doi.org/10.1111/vco.12440)
- Willmann, M., Yuzbasiyan, V., Marconato, L., Dacasto, M., Hadzijusufovic, E., Hermine, O., Sadovnik, I., Gamperl, S., Schneeweiss, M., Gleixner, K.V., Böhm, T., Peter, B., Eisenwort, G., Moriggl, R., Li, Z., Jawhar, M., Sotlar, K., Jensen, E., Sexl, V., Horny, H.P., Galli, S.J., Arock, M., Vail, D.M., Kiupel, M. & Valent, P. (2021). Criterios de diagnóstico propuestos y clasificación de las neoplasias de mastocitos caninos: una propuesta de consenso. *Parte delantera. Veterinario. Ciencia*. Volumen 8 <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.755258>