



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL MASTOCITOMA CUTÁNEO CANINO

DIAGNOSTIC APPROACH TO CANINE CUTANEOUS MAST CELL TUMOR

Autor/es

ANA JIMÉNEZ MARTÍNEZ

Director/es

JUAN JOSÉ BADIOLA DIEZ
M^a CARMEN ACEÑA FABIÁN

Facultad de Veterinaria

2016

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	2
II.	INTRODUCCIÓN.....	4
	II.1. Etiopatogenia.....	4
	II.2. Presentación clínica.....	5
	II.3. Diagnóstico.....	7
	a) Citológico.....	7
	b) Histológico.....	9
	b.1) Clasificación histológica.....	10
	c) Estadiaje clínico.....	13
	II.4. Tratamiento.....	15
	II.5. Pronóstico.....	20
III.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	22
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	23
V.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	25
	V.1. Imágenes.....	28
VI.	CONCLUSIONES.....	30
VII.	VALORACIÓN PERSONAL Y AGRADECIMIENTOS.....	32
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	33

I. RESUMEN

El mastocitoma canino (MTC) es una de las neoplasias de células cutáneas más comunes en el perro y presenta una gran variedad de apariencias tanto histológicas como de comportamiento, de mayor incidencia en perros que en gatos.

El objetivo del presente trabajo es profundizar en el estudio de esta patología, realizando una revisión bibliográfica actualizada y documentada, un estudio clínico y una aproximación al diagnóstico del MTC cutáneo canino.

El estudio se realiza entre el servicio de Anatomía Patológica de la Facultad de Veterinaria y el servicio de Oncología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza. En estudio se incluyeron trece casos en común sobre los cuales se obtuvo toda la información relativa al caso clínico y se realizó un estudio histopatológico de cada muestra para poder diagnosticar el MTC.

El estudio de los datos obtenidos ha permitido obtener los siguientes resultados. En cuanto a la edad en la que se diagnostica el MTC se constata que la mayoría son diagnosticados a edades avanzadas, aumentando a partir de los diez años de edad el número de casos diagnosticados. En relación a la supervivencia el tiempo mínimo es de 1 año hasta tres años en tumores de bajo grado y los únicos que presentan una supervivencia de menos de un año son los de alto grado histológico (según la clasificación Kiupel). En cuanto al sexo la máxima prevalencia se observa en hembras, llegando éstas a representar un 61.5% de los casos diagnosticados. Por último, en relación al grado histológico se observa que la mayor parte de los casos diagnosticados fueron MTC de bajo grado (clasificación Kiupel) o de grado I (clasificación Patnaik). Todos los resultados obtenidos eran acordes con la información obtenida en la bibliografía.

Es absolutamente necesario realizar un estudio histopatológico para determinar el grado histológico, el estado de los márgenes quirúrgicos y el índice mitótico. Estos datos histopatológicos permiten valorar el comportamiento biológico del tumor y orientar el tratamiento y el pronóstico.

SUMMARY

Mast cell tumor is one of the most common neoplasia of cutaneous cells in dogs and present a large variety of histological and behavior and appearances, with a highest incidence in dogs than in cats.

The aim of this study it's deepen in the study of this pathology, making a update and documented literature review, a clinical study and a diagnostic approximation to the cutaneous mast cell tumor.

The study was performed using cases of MTC of the Service of Pathology of the Faculty of Veterinary Medicine and the Service of Oncology of the Veterinary Hospital of the University of Zaragoza. The study included thirteen cases obtained in common from both services with all the information about each clinic case and the histopathological samples of the 13 cases to perform the pathological study to diagnose MTC.

The study of the obtained data has given the following results. About the age of diagnosis, it is noted that the most are diagnosed at older ages, about ten years. About the survival time the minimum is 1 year up to three years in low-grade tumors and the only ones who have a survival of less than one year are as high histological grade (according Kiupel classification). As for sex we observed that the highest prevalence occurs in females, becoming 61.5% of cases diagnosed females. Finally, in relation to the histological grade it shows that most of the cases are diagnosed low-grade MTC (Kiupel classification) or grade I (Patnaik classification). All results are confirmed by the information obtained in the literature.

It is absolutely necessary a histopathological study to determine the histological grade, surgical margins status and mitotic index. These data allow us to evaluate the histopathologic biological behavior of the tumor and guide treatment and prognosis.

II. INTRODUCCIÓN

II.1. ETIOPATOGENIA

El mastocitoma canino (MTC) representa el tumor de células cutáneas más común en el perro y presenta una gran variedad de apariencias tanto histológicas como de comportamiento (Thamm, 2012). Se define como proliferaciones neoplásicas de los mastocitos (Rios, 2008).

Los mastocitos se forman en la médula ósea a partir de células precursoras, migrando a numerosos tejidos, especialmente a aquellos que tienen contacto con antígenos externos (piel, aparato respiratorio y digestivo). Los mastocitos están relacionados con el tono vascular y contienen en su citoplasma moléculas vasoactivas como heparina, histamina, citoquinas y leucotrienos. Estos mediadores actúan en diferentes situaciones, como la permeabilidad vascular, la vasodilatación, los mecanismos anticoagulantes, la activación de eosinófilos y neutrófilos y los estados de prurito. Los mastocitos, por lo tanto, están relacionados con las reacciones alérgicas. Sin embargo, juegan un papel muy importante en la respuesta inmunitaria, particularmente en la migración de los neutrófilos en respuesta a una infección bacteriana (Rios, 2008).

El mastocitoma es un tumor muy frecuente, constituyendo el 7-21% de todos los tumores cutáneos caninos según Martínez de Merlo (2015) y Welle *et al.* (2008), un 16-21% según Thamm (2012) y un 20-25% según Rios (2008) y Couto (2010). Existen razas predispuestas como el Bóxer, Retriever, Pug, Boston Terrier, Pitbull Terrier y Sharpei según Martínez de Merlo (2015). A esas se añadirían los Schnauzers (Thamm, 2012), Weimaraners y Staffordshire (Withrow and McEwens, 2013) y los Bullterriers (Rios, 2008). No se ha descrito predisposición de sexo (Withrow and McEwens, 2013). Suele aparecer en perros de edad media-avanzada (media de 8,8 años), aunque los Sharpeis y los Bulldog Francés lo desarrollan a edades más tempranas (7 años) (Martínez de Merlo, 2015), pero también se describe en animales jóvenes (Withrow and McEwens, 2013). Las razas braquicéfalas tienen un alto riesgo de desarrollo de mastocitomas, aunque normalmente en éstas suelen ser de bajo grado histológico y por tanto de mejor pronóstico. En los Sharpeis se ha visto que tienen tendencia a desarrollar mastocitomas más agresivos (Thamm, 2012). La incidencia de mastocitoma en ciertas razas induce a pensar en la posibilidad de que exista una causa genética y habiéndose realizado varios estudios acerca de estos factores de riesgo (Withrow and McEwens, 2013).

La etiología no es bien conocida, aunque se han descrito diferentes factores hereditarios, víricos, inflamatorios, genéticos, moleculares, hormonales (estrógenos y progesterona) o la aplicación de irritantes en la piel, como agentes capaces de actuar sobre

los mastocitos para la generación de estos tumores (Withrow and McEwens, 2013). A medida que se amplíen estos estudios, es muy probable que puedan cambiar algunos criterios diagnósticos, pronósticos y terapéuticos (Martínez de Merlo, 2015).

II.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica del mastocitoma en el perro es muy variable y debe incluirse en la lista de diagnósticos diferenciales de cualquier masa cutánea. La morfología del mastocitoma puede ser muy variada y parecerse a numerosas lesiones cutáneas, de etiología tumoral o no (Cartagena, 2011). La mayoría de MTC se presentan en la dermis y el tejido subcutáneo y muchos de forma solitaria, aunque entre un 11-15% de perros lo presentan en forma de múltiples lesiones según Withrow and McEwens (2013) y Rios (2008).

Según Couto (2010), del 10 al 15% de todos los mastocitomas en perros son clínicamente indistinguibles de los lipomas subcutáneos, afirmación también compartida por Withrow and McEwens (2013), cuando se realiza una palpación de los mismos.

El mastocitoma en el perro se localiza comúnmente en partes posteriores, zonas troncales y área perineal (Cartagena 2011). Un 10% de los casos de mastocitoma se localizan en cuello y cabeza, y un 11% son múltiples según Cartagena (2011). Un 50% de localizan en tronco y región perineal, un 40% en extremidades y un 10% en cabeza y cuello según Martínez de Merlo (2015), Withrow and McEwens (2013) y Rios (2008). Aunque también pueden presentarse en otras localizaciones más inusuales como la conjuntiva, glándula salivar, nasofaringe, laringe, cavidad oral y uréter (Withrow and McEwens, 2013). Además los perros con mastocitomas invasivos presentan frecuentemente una linfadenopatía regional como consecuencia de la diseminación metastática (Couto, 2010).

Clínicamente pueden aparecer como masas dermoepidérmicas (masas superficiales que se mueven con la piel) o como masas subcutáneas (la piel que lo cubre se mueve libremente sobre el tumor). Existen grandes variaciones en el aspecto clínico, ya que pueden ser blandos y fluctuantes o firmes, discretos o difusos, pequeños o grandes y con pelo o sin pelo. El mastocitoma puede aparecer como cualquier tipo de lesión cutánea primaria o secundaria incluyendo maculas, pápulas, nódulos o tumores (Rios, 2008). La existencia de prurito es variable (Cartagena, 2011).

La forma visceral del mastocitoma normalmente se refiere a la mastocitosis sistémica o diseminada, normalmente precedida de una lesión primaria agresiva (Withrow and McEwens, 2013), aunque puede ocurrir como un síndrome independiente y afectar al bazo, hígado y médula ósea. En estos casos se observa linfadenopatía, esplenomegalia,

hepatomegalia y puede haber derrame pleural y ascitis (Rios, 2008). Los MTC bien diferenciados pasan muchas veces inadvertidos, son solitarios, pequeños, de lento crecimiento (durante meses) y no están ulcerados. Los MTC indiferenciados suelen ser de rápido crecimiento, ulcerados y ampliamente expandidos (Withrow and McEwens, 2013). En muchos casos los ganglios linfáticos regionales se encuentran involucrados pero las metástasis pulmonares en este tumor son excepcionales (Cartagena, 2011).

En el perro el aspecto del tumor puede tener relación con el grado histológico (Rios, 2008). Pero en general la apariencia clínica de un mastocitoma no permite establecer su grado de malignidad ni definir su evolución. Existen mastocitomas que se mantienen estables durante meses o años antes de desarrollarse con extrema rapidez, y otros se comportan de forma agresiva desde el principio (Cartagena, 2011).

Un aspecto clínico que puede ayudar en el diagnóstico es el signo de Darier, que consiste en la aparición de eritema y hematomas que se forman al producirse cualquier trauma en el tumor (Rios, 2008). Ocasionalmente durante la manipulación mecánica en el examen del tumor se produce una degranulación y consecuente eritema. Este fenómeno puede ocurrir espontáneamente (Withrow and McEwens, 2013). A nivel sistémico el signo clínico más frecuente es la presencia de úlceras gastrointestinales como consecuencia de la liberación de histamina (Rios, 2008) localizadas en la región antro pilórica y duodeno proximal (Cartagena, 2011). Las úlceras gastrointestinales han sido documentadas en un 35 a 83% de perros con mastocitoma a los que se ha practicado la necropsia. La histamina es segregada por los gránulos de las células tumorales del mastocitoma y actúa sobre las células parietales vía receptores H₂, produciendo un incremento de la secreción de ácido clorhídrico. Las concentraciones de histamina en plasma también son altas en perros con mastocitoma y este hecho puede ser útil para controlar el progreso del tumor (Withrow and McEwens, 2013). A consecuencia de las úlceras pueden aparecer vómitos, diarrea, melena, anorexia y anemia (Rios, 2008). Estas úlceras pueden llegar a provocar la muerte del animal por peritonitis o hemorragia no controlada (Cartagena, 2011).

Aunque es poco frecuente, pueden aparecer trastornos de la coagulación, con hemorragias locales, debido a la liberación de heparina (Rios, 2008). Las alteraciones en la coagulación se asocian frecuentemente, a la liberación de heparina por parte de los mastocitos, que pueden llegar a provocar hemorragias durante la extirpación quirúrgica o en el curso de manipulaciones diagnósticas tales como toma de biopsias o aspiraciones con aguja fina. En algunas ocasiones, los defectos de coagulación locales pueden ser tan importantes que la masa tumoral presenta la apariencia de un hematoma o de un tumor vascular. Raramente aparecen coagulopatías sistémicas con alteraciones en los factores de

la coagulación, a no ser que se produzca una coagulación intravascular diseminada asociada al desarrollo del tumor (Cartagena, 2011).

También se produce un retraso o defecto de la cicatrización en heridas quirúrgicas, con su consiguiente ulceración, debido a la liberación de enzimas proteolíticas y aminas vasoactivas que se unen a los receptores H1 y H2 de los macrófagos provocando la liberación de factores supresores de los fibroblastos (Cartagena, 2011).

La capacidad metastática depende, fundamentalmente, del grado histológico del tumor, siendo en el mastocitoma de grado III del 75%. Las metástasis se localizan fundamentalmente en los ganglios linfáticos regionales, bazo, riñones, corazón o en forma de múltiples nódulos cutáneos. Las metástasis en pulmones son raras aunque en ocasiones se han descrito como nódulos difusos (Cartagena, 2011).

II.3. DIAGNÓSTICO

Los MTC son inicialmente diagnosticados un procedimiento de citología con punción por aguja fina (PAF). Pero la citología no es suficiente para establecer el grado en el tumor, por tanto es muy recomendable hacer un estudio histológico de éste. Si el MTC no se puede extraer por estar en una zona inoperable o por no poderse realizar la operación se puede llevar a cabo una biopsia incisional para determinar el grado histológico. También se puede hacer una PAF en los linfonodos regionales, cuya citología puede variar en función de si existe una infección o ulceración en el tumor. Además, para valorar las metástasis se debe realizar una ecografía de abdomen, ya que las radiografías de abdomen no suelen servir para diagnosticar metástasis aunque pueden proporcionar información cardiovascular a la hora de realizar una cirugía y anestesia (Withrow and McEwens, 2013).

a. Citología

La citología diagnóstica puede definirse como un examen morfológico de células aisladas o en grupos, liberadas de su tejido de origen. El objetivo del estudio citológico es definir la naturaleza de una lesión, diferenciando entre tejido normal, inflamatorio, hiperplásico o neoplásico.

La toma de muestras citológicas se puede realizar con diferentes técnicas, dependiendo de la localización y naturaleza de la lesión o de los objetivos de las técnicas. La toma de muestras más habitual se realiza mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o mediante punción con aguja fina (PAF). Otras técnicas como la impronta o el raspado, tienen especificaciones más limitadas. La segunda técnica asegura una mayor integridad de las células obtenidas, por lo que constituye la técnica de elección en tejidos muy frágiles, cuyas células se rompen con facilidad. Al ser técnicas poco invasivas y

normalmente no dolorosas, resulta apropiado realizar varias punciones en diferentes zonas de la lesión, con el fin de incrementar la capacidad diagnóstica al tratar de obtener una mayor cantidad de células y ampliar el número de áreas evaluadas. La PAF supone realizar la toma de muestras sin ejercer ningún tipo de succión. La aguja se introduce en la lesión y se mueve varias veces sin llegar a sacarla, en diferentes direcciones y profundidades. Una vez recogido el material, se conecta la aguja a una jeringa llena de aire y se procede a su expulsión sobre el portaobjetos. La técnica puede realizarse con la aguja conectada a la jeringa citada antes de introducirla en la masa con el fin de proceder más rápidamente a la extensión. Cuando se realiza la expulsión del contenido, la punta de la aguja y el portaobjetos deben estar muy próximos. Si se realiza a distancia el material se dispersa en múltiples gotas que se secan rápidamente y no permite una buena extensión. La forma de realizar la extensión es primordial para obtener muestras de buena calidad en las que sea posible realizar un diagnóstico citológico correcto. La extensión debe realizarse con un movimiento continuo para evitar la formación de cúmulos celulares y sin aplicar una presión excesiva para favorecer la integridad celular. La técnica más común para extensión es la “squash” o por aplastamiento, que consiste en colocar un segundo portaobjetos sobre la gota de muestra en posición horizontal y, en el momento en que se establece el contacto, proceder a deslizar el segundo portaobjetos sobre el primero con un movimiento suave, rápido y continuo. Además de la PAAF y la PAF pueden realizarse improntas. Las improntas pueden obtenerse de lesiones externas ulceradas, pero no es una técnica demasiado útil. La tinción constituye el paso que va a definir la calidad de la muestra. Las técnicas Romanovsky son las más empleadas en citología. Estas técnicas emplean una combinación de azul de metileno y eosina, que tiñen, respectivamente, el núcleo, el citoplasma, y los gránulos (Martínez de Merlo, 2008).

Los mastocitomas son tumores de células redondas porque tienen citoplasmas redondeados, que no se agrupan y exfolian bien y suelen presentar una elevada celularidad. Las células son de tamaño medio a pequeño, de morfología redonda con una cantidad moderada de citoplasma y un núcleo redondo en posición central. Presentan gránulos intracitoplasmáticos uniformes y redondos que se tiñen metacromáticamente adoptando un color púrpura. En los mastocitomas bien diferenciados, las células presentan un elevado número de granulaciones de gran tamaño, lo que puede dificultar la evaluación del núcleo (Ríos, 2008). Otro hallazgo citológico característico del mastocitoma es la frecuente presencia entre las células tumorales de un infiltrado más o menos intenso de leucocitos polimorfonucleares eosinófilos (Cartagena, 2011).

Un estudio citológico realizado por un especialista en el que se valore la morfología celular/nuclear y las características de tinción puede permitir hacer una estimación del grado de diferenciación y orientar, por tanto, los siguientes pasos del plan diagnóstico y terapéutico.

- Grado bien diferenciado: La mayoría de los mastocitos presentan abundantes gránulos gruesos que oscurecen el núcleo; si se observa el núcleo, no se observan atipias significativas; se aprecian numerosos gránulos extracelulares procedentes de la degranulación de las células (Welle *et al*, 2008).

- Grado indiferenciado: La mayoría de los mastocitos presentan gránulos escasos y evidentes criterios de malignidad: presencia de mitosis, células multinucleadas (3 núcleos o más), núcleos de formas anormales o irregulares o anisocariosis marcada (Welle *et al*, 2008).

En un tercio de los mastocitomas los gránulos no se tiñen con una tinción rápida tipo Diff-quick y deben ser teñidos con una tinción tipo Giemsa o Wright según Rios (2008) o azul de metileno y Giemsa según Cartagena (2011). La gradación citológica no siempre coincide con la histológica, puesto que esta última no solo considera la morfología celular. Un tumor Grado I citológicamente puede convertirse en uno grado superior después de la valoración histopatológica, con las consiguientes consecuencias terapéuticas y de pronóstico (Rios, 2008).

b. Histología

Histopatológicamente, un mastocitoma se corresponde con una proliferación neoplásica constituida por mastocitos de una muestra obtenida a partir de la resección quirúrgica del tumor es necesaria para confirmar el diagnóstico, precisar el grado histológico y añadir otro tipo de información práctica como determinar si los bordes quirúrgicos se encuentran o no libres de mastocitos tumorales (Cartagena, 2011).

El procedimiento histológico de estudio de una muestra implica una metodología concreta. El primer paso consiste en la fijación del tejido para conservar su estructura. Las muestras tienen que sumergirse en el fijador inmediatamente después de extraerse del organismo. El fijador de uso más común es la formalina (solución acuosa de formaldehído), que no altera significativamente la estructura. Éste actúa con bastante lentitud, pero penetra bien en el tejido.

El segundo paso es la inclusión en parafina que proporciona una dureza adecuada para permitir su corte. Ésta consiste en un proceso de deshidratación, mediante una serie de alcoholes de concentración creciente y el aclarado, para lo que se utilizan solventes

orgánicos como xileno o tolueno. Cuando la parafina fundida se ha enfriado y endurecido, se forma un bloque de tamaño adecuado y se coloca en el microtomo que lo corta en láminas finas con una cuchilla de acero. Luego los cortes obtenidos se montan sobre el portaobjetos de vidrio a los que antes se les habrá añadido una pequeña cantidad de albúmina para que sirva de adhesivo.

En el tercer paso, la muestra se tiñe para permitir su examen, dado que los cortes en parafina son incoloros. Para teñir los cortes la parafina debe disolverse y los tejidos deben rehidratarse mediante el uso de una serie de alcoholes de concentración decreciente. Luego el tejido colocado sobre los portaobjetos se tiñe con los colorantes hematoxilina y eosina y se le coloca un medio de montaje no acuoso antes de cubrirla con un cubreobjetos para lograr una preparación permanente. (Ross, 2006).

Un mastocitoma está compuesto por mastocitos que presentan gránulos basófilos en el citoplasma que muestran metacromasia con la técnica especial de tinción de Giemsa, azul de metileno o azul de toluidina. Por ello estas técnicas se emplean en los casos de mastocitomas menos diferenciados en los que no se observan claramente las granulaciones.

En los apartados anterior y posterior, se han descrito con detalle las características citológicas e histológicas de los mastocitomas. No obstante, para definir las con mayor precisión se toma en consideración el grado de atipia y pleomorfismo celular, así como el índice mitótico, la existencia o no de necrosis y hemorragias, el estudio de los bordes del tumor, la existencia de una reacción inflamatoria frente al mismo, ulceración y la observación de la invasión o no de vasos sanguíneos o linfáticos por parte de las células tumorales (Meuten, 2002).

b.1. Clasificación histológica

Los sistemas de clasificación establecidos por Bostock (1973) y Patnaik *et al*, (1984) eran los dos más comúnmente utilizados como sistemas de clasificación para el mastocitoma canino. Ambos son sistemas de clasificación de tres niveles. Sin embargo, los grados van en orden inverso en una y en otra. Los tumores bien diferenciados se consideraban como de grado I en la clasificación de Patnaik y de grado III en la de Bostock, los tumores tipo medio-indiferenciado se consideraban de grado II en ambos y los tumores pobremente diferenciados como de grado III en la de Patnaik y de grado I en la de Bostock. Bostock usaba un criterio de clasificación basado en el tamaño nuclear, el del citoplasma, las figuras de mitosis, los pleomorfismos celulares, la celularidad y los gránulos metacromaticos. Por otra parte Patnaik utilizaba criterios en función de la morfología

celular, el índice mitótico, la celularidad, la extensión de la afectación de tejidos y la reacción del estroma. Hoy en día el sistema de clasificación de Patnaik *et al*, (1984) y el de Kiupel *et al*, (2011) son los comúnmente utilizados, quedando el de Bostock (1973) reemplazado por los anteriores (Kiupel *et al*, 2011). El sistema de clasificación de Patnaik *et al*. (1984), considera tres grados:

- Grado I: Población de células tumorales bien diferenciadas, monomórficas y con amplio citoplasma, que presentan escasa heterogeneidad celular y citoplasma claramente granuloso. Los núcleos son redondos con la cromatina condensada y no hay células en mitosis. Estas neoplasias se limitan a la dermis y a los espacios interfoliculares.

- Grado II: Las células del tumor muestran una diferenciación celular moderada, un citoplasma irregular y aparecen algunas células aisladas con varios núcleos, la granulación citoplasmática es menor y se encuentran pocas mitosis (de 0 a 2 por campo, con el mayor aumento).

- Grado III: son tumores indiferenciados, en los que sólo se puede comprobar el origen de las células tumorales mediante tinciones especiales (por ejemplo, Giemsa o Azul de toluidina) o simplemente son irreconocibles. En este grado se encuentran formas celulares muy variables y un gran número de mitosis y polimorfismos nucleares con uno o más nucléolos. Los mastocitomas de este grado suelen localizarse en la hipodermis y reemplazando tejidos subyacentes (Patnaik *et al*, 1984, Aupperle *et al*, 2011, Cartagena, 2011, Kiupel *et al*, 2011).

222

El grado histológico se relaciona con el periodo de supervivencia (Patnaik *et al*, 1984). En general un mastocitoma de Grado I (36% de los casos) es el de mejor pronóstico con una tasa de supervivencia de 5 años del 94% y de recidiva del 25%. Los mastocitomas de grado histológico II (43% de los casos) muestran tasas de supervivencia de 5 años del 40% y de recidiva del 44%, mientras que los de grado histológico III (20% de los casos) son los de peor pronóstico, con tasas de supervivencia de 5 años del 6% y de recidiva del 76% (Cartagena, 2011). Según Bostock (1986), en un periodo de estudio de 4.5 años, afirmó que los mastocitomas de grado I presentaban un pronóstico bueno (mortalidad 10%), los mastocitomas de grado II se comportaban de forma variable (mortalidad de un 20-50%) y los de grado III presentaban un pronóstico muy desfavorable, con una mortalidad del 80%.

Según Kiupel *et al*, (2011), a la vista de las variaciones histológicas de la clasificación de Patnaik y la predominancia de mastocitomas de grado II, propuso una clasificación que sólo consideraba dos grados basándose en criterios microscópicos simples. En el sistema de Patnaik la variación más significativa era entre tumores grado I y grado II, pero la falta

de distinción y asociación entre el grado I y grado II y la supervivencia de ambos sugirió que podrían incluirse juntos en un bajo grado (Kiupel *et al*, 2011). Por otra parte, la clasificación de Patnaik implicaba discrepancias entre muchos patólogos (sobre todo en el grado II de la clasificación de Patnaik) (Northrup *et al*, 2005), puesto que no quedaba bien definida la relación entre el grado histológico y el comportamiento del tumor ya que algunos tumores clasificados como grado III presentaban un comportamiento menos agresivo que algunos tumores de grado II (Hume *et al*, 2011). Por ello, un sistema de clasificación de dos grados con un claro criterio histológico eliminaría la ambigüedad de grados intermedios. Varios estudios demostraron que en la clasificación histológica podría ser apropiado utilizar más características morfológicas de las células neoplásicas tales como el tamaño nuclear, el tipo de la cromatina, los nucléolos, la presencia de células multinucleadas y el número de figuras mitóticas, evitando considerar el uso de la profundidad del tumor.

El sistema de clasificación de dos niveles propuesto se basa en el número de figuras mitóticas en combinación con la cariomegalia, células multinucleadas o núcleos extraños (atípicos, segmentados y de forma irregular). El sistema de clasificación de dos niveles debería ser utilizado preferentemente como herramienta en el momento del examen histológico de rutina y a la hora de diagnosticar el MCT cutáneo. Con esta clasificación los tumores con comportamiento agresivo pueden ser inmediatamente abordados por el propietario y el clínico para solicitar pruebas complementarias o para seleccionar el tratamiento más adecuado. (Kiupel *et al*, 2011).

En la actualidad se utiliza básicamente una clasificación en dos niveles: bien diferenciados (*low-grade malignancy*) y mal diferenciados (*high-grade malignancy*) (Kiupel *et al*, 2011). Los bien diferenciados (bajo grado) serían los que incluyen todos los grados I más el 75% de los grados II de la clasificación de Patnaik y el tiempo de supervivencia estimado sería de 70 meses. Los mal diferenciados (alto grado) serían los que incluyen el 25% de los grados II y todos los grados III de la clasificación citada y el tiempo de supervivencia estimado sería de 4 meses (Sabattini *et al*, 2015).

La inclusión dentro del nivel *high-grade malignancy* se realiza cuando se cumple al menos uno de los siguientes criterios: en 10 campos con un aumento 400x se encuentran ≥ 7 mitosis, ≥ 3 células tumorales con varios núcleos, ≥ 3 células tumorales con núcleos anómalos y/o cariomegalia en $\geq 10\%$ de las células tumorales. La utilización de estos criterios tan precisos permite realizar un diagnóstico objetivo. Los tumores *low-grade malignancy* pueden ser caracterizados mediante técnicas inmunohistológicas (c-Kit, antígeno Ki-67), donde se incluirían todos los que no cumplen los criterios histológicos

citados anteriormente. La esperanza de vida media para los mastocitomas *low-grade* es de dos años, y para los *high-grade* es de 4 meses. (Aupperle *et al* , 2011).

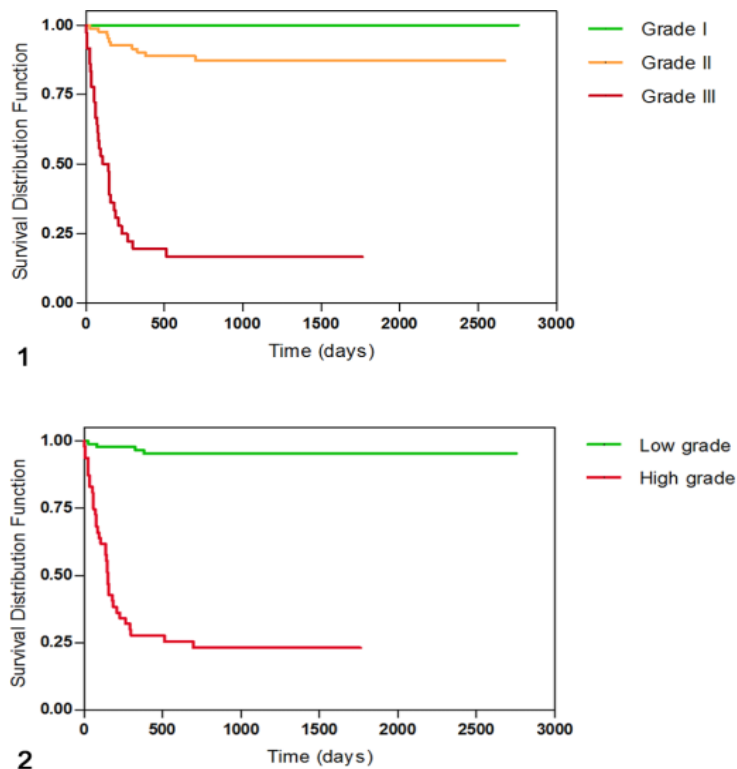


Figura 1. Curva de supervivencia de 137 perros con MTC, según la clasificación histológica de Patnaik.

Figura 2. Curva de supervivencia de 137 perros con mastocitoma, según la clasificación histológica de Kiupel. (Sabattini *et al*, 2015)

c. Estadíaje clínico

Debido al hecho de que el mastocitoma tiene capacidad de metastatizar, todos los pacientes deben ser clasificados dentro de un estadio clínico. Para poder realizarlo, las pruebas diagnósticas más importantes son la analítica sanguínea, la aspiración de ganglios, y la evaluación de la cavidad abdominal y torácica (Cartagena, 2011).

- *Analítica sanguínea:* Los perros con mastocitoma pueden presentar eosinofilia y en algunos casos anemia debido a hemorragias gastrointestinales.

- *Aspiración de ganglios linfáticos:* Debido a que las metástasis se producen en el sistema reticuloendotelial es importante sobre todo examinar los ganglios linfáticos regionales, que son los lugares primarios de metástasis. Los ganglios pueden o no estar aumentados de tamaño. El examen citológico del ganglio puede ser complicado, porque puede haber mastocitos en ganglios no afectados por el tumor. En general, en los procesos

metastáticos, los mastocitos tienden a estar agrupados y suelen estar menos diferenciados debido a un proceso inflamatorio. Si no hay afección ganglionar es muy poco probable que el bazo, hígado y médula ósea estén afectados. Desafortunadamente, varias zonas del cuerpo (particularmente del tronco) no drenan a un ganglio único accesible y periférico. En ese caso el ganglio regional puede estar en la cavidad torácica o en la abdominal y el acceso para la toma de muestras para realizar la citología es muy complicado. Es importante, que la aspiración del ganglio se realice antes de la extirpación quirúrgica del mastocitoma, ya que la inflamación postquirúrgica puede llevar a la migración de los mastocitos a los ganglios linfáticos y dificultar la interpretación (Rios, 2008).

- *Evaluación de la cavidad torácica y abdominal:* Las radiografías torácicas están indicadas, aunque la afección pulmonar es muy rara. La evaluación para comprobar si existe afección hepática y esplénica incluye el examen ecográfico. Se recomienda realizar aspiración con aguja fina del bazo y del hígado cuando durante el estudio ecográfico se detecten anormalidades en dichos órganos o el perro tenga indicadores negativos de pronóstico (síntomatología clínica, tumor de crecimiento rápido y ulcerado, evidencia de metástasis en ganglios linfáticos).

- *Aspiración de médula ósea:* El examen de médula ósea puede indicar extensión del mastocitoma si hay más de 10 mastocitos por cada 1000 células nucleadas; sin embargo, es posible que un perro con un proceso inflamatorio pueda mostrar un gran número de mastocitos en médula ósea, por lo que no se recomienda de forma rutinaria hacer extensiones de médula ósea en pacientes con mastocitoma.

Una vez que se ha obtenido esta información clínica, el tumor debe clasificarse en un estadio para determinar el pronóstico y la opción terapéutica más adecuada

II.4. TRATAMIENTO

Como en la mayoría de las neoplasias las opciones de tratamiento para el mastocitoma son la cirugía, la radiación y la quimioterapia. Cada una de estas modalidades juega un papel en el tratamiento de la enfermedad. La localización de la masa, el número de masas, el grado del tumor y la presencia o ausencia de metástasis son factores importantes a la hora de elegir la modalidad de tratamiento (Rios, 2008). Las decisiones se basan en la presencia o ausencia de factores negativos de pronóstico y en el estadiaje clínico de la enfermedad (Withrow and McEwens, 2013). Sin embargo, la impredecible naturaleza del tumor debe ser tomada en cuenta a la hora de tomar decisiones terapéuticas. La decisión de realizar cirugía, radioterapia y/o quimioterapia estará basada en el estadio

clínico, en el grado histopatológico de la neoplasia, y en los otros factores pronósticos (Rios, 2008). Es importante tener en cuenta que ninguna de las terapias locales que han sido utilizadas son clínicamente tan efectivas como la cirugía y la radioterapia, o la combinación de las dos (Withrow and McEwens, 2013).

Opciones de tratamiento

1. Cirugía

La extirpación quirúrgica completa es el tratamiento de elección para aquellos mastocitomas grado I y II sin evidencia de metástasis, y que están localizados en zonas donde la cirugía permita una extirpación adecuada, manteniéndose la estética y la funcionalidad (Rios, 2008). El procedimiento quirúrgico ha de ser agresivo, con amplios márgenes. Se recomienda extirpar márgenes de unos 3 cm entorno a la masa tumoral, aunque recientemente se considera que con márgenes de 1 a 2 cm es suficiente sobre todo en tumores pequeños y de bajo grado (Withrow and McEwens, 2013). Igualmente importante es que la escisión incluya al menos un plano de fascia ms allá de la extensión del tumor. Todos los márgenes quirúrgicos deben ser claramente identificados para permitir al patólogo evaluar los mismos (Rios, 2008). Las recomendaciones postquirúrgicas son las siguientes (gradación según la clasificación de Patnaik):

- { Grado 1. Extirpación completa: ningún tratamiento añadido.
- { Grado 1. Extirpación incompleta: extirpación más extensa o radiación si la cirugía no es posible.
- { Grado 2. Extirpación completa: quimioterapia solo si existen factores de pronóstico negativos.
- { Grado 2. Extirpación incompleta: extirpación más extensa o radioterapia si no es posible la cirugía. Utilizar la quimioterapia si aparecen factores de pronóstico negativos.
- { Grado 3. Extirpación completa: cirugía paliativa, y es necesario utilizar la quimioterapia.

Radioterapia

La radioterapia como única forma de tratamiento no es efectiva en el mastocitoma. La aplicación más efectiva de la radioterapia es utilizarla unida a la cirugía, en aquellos tumores que han sido extirpados quirúrgicamente de forma incompleta o en aquellos tumores estadio I que no puedan ser extirpados quirúrgicamente. El pronóstico después de irradiar tumores grado I y II es bueno, con promedios de 2 años libres de enfermedad del

79 % al 97 % y del 77% al 85% respectivamente. Para aquellos tumores poco diferenciados la cirugía y la radiación serían exclusivamente paliativas y las metástasis aparecerían, con toda probabilidad, en semanas o meses. Para tumores múltiples, un tumor muy grande e infiltrativo con o sin afección ganglionar o aquellos con metástasis múltiples, el tratamiento de elección es la quimioterapia para intentar retrasar la diseminación sistémica (Rios, 2008).

Quimioterapia

El mastocitoma canino parece bastante resistente a los efectos de la quimioterapia, ya que se han utilizado numerosos agentes en general con poca respuesta o con respuestas de corta duración (Rios, 2008). Una vez que se desarrolla la diseminación metastática es difícil conseguir la curación del paciente. Los tratamientos basados en la quimioterapia y la terapia de apoyo se utilizan exclusivamente como paliativos de la neoplasia y de sus complicaciones. Los resultados de estudios prospectivos de la quimioterapia en los perros con mastocitoma no han sido prometedores (Couto, 2010).

Tipos de agentes quimioterápicos:

1. Corticoides: Corticoesteroides como la prednisona han sido utilizados como terapia ya que inhiben la proliferación del mastocitoma e inducen la apoptosis de células tumorales in vitro (Withrow and McEwens, 2013). La respuesta descrita a la prednisona se cifra en un 20 % de remisiones que duran de 10 a 20 semanas. Los corticoides ayudan a reducir la inflamación y el edema, y están indicados con anterioridad a la intervención quirúrgica y utilizándose como coadyuvantes en otras quimioterapias (Rios, 2008). Los corticoides serán efectivos como terapia siempre que tengan una adecuada expresión del receptor de glucocorticoide (Withrow and McEwens, 2013).
2. Vinblastina: Aunque la respuesta del mastocitoma a la vincristina es baja, el uso de la vinblastina ha tenido mejores resultados. Es un alcaloide de la vinca y un análogo químico de la vincristina (Rios, 2008).
3. Lomustina: La lomustina es una nitroso-urea que parece provocar una buena respuesta en el mastocitoma. La respuesta al tratamiento con lomustina es alta (alrededor del 50% de los casos tratados), con remisiones que exceden los 10 meses en perros con mastocitoma metastático de estadios II y III. No obstante hay que tener presente que la lomustina es potencialmente mielosupresora y hepatotóxica (Rios, 2008).

4. Inhibidores de la tirosinquinasa (ITK): En los últimos años se han generado unas nuevas moléculas para inhibir la señalización a través de KIT. Las dos moléculas aprobadas en veterinaria son Toceranib (Palladia, Zoetis) y Mastinib (Masivet/Kinavet, AB Science, Lab. Urano). Los perros con mutaciones en el gen c-kit respondieron de forma más intensa al Toceranib. Los efectos secundarios más comunes son inapetencia, diarrea, toxicidad gastrointestinal, pérdida de peso, melena... (Withrow and McEwens, 2013).

- Masitinib (Masivet®) (Hahn *et al*, KA, 2008; Hahn *et al*, KA, 2010; Smorkvski *et al*, 2013).

- Registrado para MCT no operables de grado II-III (presencia de mutación).
- Dosis: 12,5 mg/kg/día.
- Resultados:
 - Incremento significativo en el tiempo de progresión de la enfermedad (mayor si se usa como primera línea de terapia).
 - Mayor tasa de supervivencia a los 12 y 24 meses en el grupo tratado con Masitinib frente a placebo.
 - Respuesta en el 50% de los casos.
 - Tiempo de supervivencia en pacientes que responden de 630 días (frente a 137 en los que no responden).

- Toceranib (Palladia®) (London *et al*, CA, 2009)

- Registrado para MCT recurrentes o inoperables de grado II-III.
 - Potencial antiangiogénico.
 - Dosis: 2,4-3,2 mg/kg cada 48 h.
 - Estudio con 145 casos con MCT II-III: 42,8% de respuesta objetiva con tiempo medio de respuesta de 18 semanas.
 - La ausencia de metástasis en ganglio regional y la presencia de mutación c-kit se asocian significativamente a una mayor tasa de respuesta objetiva.
5. Tratamiento de soporte: El tratamiento de soporte incluye antagonistas de receptores H1 y H2, omeprazol, misoprostol, sucralfato, metoclorpramida y prednisona (Rios, 2008).

PROTOCOLOS A UTILIZAR

En cuanto a los protocolos con drogas quimioterápicas se ha demostrado que el uso de protocolos combinando varios fármacos es más efectivo que el de una sola (Withrow and McEwens, 2013).

Vinblastina + Prednisona (Thamm *et al* , 1999; Davies *et al* , 2004; Thamm, 2006; Hayes *et al*, 2007; Vickery *et al*, 2008).

- Vinblastina: 2 mg/m² IV semanalmente (durante 4 semanas) y en semanas alternas (durante 8 semanas) + prednisona: 1-2 mg/kg/24 h PO y disminuir gradualmente.
- Vinblastina en protocolo de dosis creciente (puede limitarse a 6 semanas):
 - 2 mg/m² semana 1.
 - 2,3 mg/m² semana 2.
 - 2,6 mg/m² semana 3.
 - 3 mg/m² semanas 4, 6, 8, 10 y 12.
- Resultados:
 - En grado II y III inoperables: 47% de respuesta.
 - En grado II con bordes afectados: 57% libres de enfermedad a los 12-24 meses.
 - Tratamiento adyuvante en grado III, con independencia de los márgenes: 45% libres de enfermedad a los 12 meses.

Lomustina + Prednisona (Rassnick *et al*, 1999).

- Lomustina: 60-90 mg/m² PO cada 3 semanas, combinado con prednisona (4 ciclos).
- Resultados:
 - Tumores de alto grado inoperables: 42% de respuesta; 32% enfermedad estable (EE).
 - Tumores de grado II con márgenes afectados: excelente control de recidivas y metástasis: 100% vivos a los 12 meses, 77% vivos a los 24 meses.

Vinblastina + Lomustina (Cooper *et al*, 2009; Lejeune *et al*, 2013).

- Terapia combinada vinblastina-lomustina alternando cada 2 semanas (4-6 ciclos):
 - Vinblastina 2 mg/m².

- Lomustina 60-70 mg/m².

- Resultados:
 - 57% de respuesta en tumores inoperables con tiempos de respuesta prolongados (8 meses).
 - Terapia adyuvante: 10 meses de supervivencia (40 meses en el estudio más reciente).

Vinblastina + Lomustina + prednisona (Rassnick *et al*, 2010).

- Terapia combinada Vinblastina-Lomustina alternando cada 2 semanas (6 meses).
 - Vinblastina 3,5 mg/m².
 - Lomustina 70 mg/m²
 - Prednisona 2 mg/kg/24 h durante 2 semanas, posteriormente 1 mg/kg/24h.
- Resultados: 65% de respuestas objetivas, con alto índice de toxicidades severas (necesidad de reducir dosis en un alto porcentaje de casos).

Combinación Toceranib y Vinblastina (Robat *et al*, 2012).

- Combinación de Vinblastina+ Toceranib.
- Disminuir la dosis de Vinblastina hasta 1,6 mg/m² cada 2 semanas (prevención de neutropenias graves) y asociar a Toceranib: 3,25 mg/kg cada 48h.
- Aunque no es un estudio diseñado para evaluar eficacia, los resultados preliminares al respecto podrían indicar que la respuesta es mejor que cuando se emplea cada fármaco por separado.

Combinación Toceranib y Lomustina (J.H. Burton *et al*, 2015)

- En MCT inoperables.
- Ciclos de 21 días.
 - Toceranib a dosis de 2,75 mg/kg los días 1, 3 y 5 de cada ciclo.
 - Lomustina a dosis de 50 mg/m² el día 3 de cada ciclo.
- Resultados:
 - 83% neutropenias postlomustina; 60% aumentos de ALT; En 39% de los perros se tuvo que disminuir la dosis y/o retrasar su administración.

- 46% de respuesta.
- Tiempo de progresión de 53 días; TS de 131 días.
- Alternativa cuando no se administra quimioterapia intravenosa y no se puede administrar ITK de forma continua por problemas económicos.

II.5. PRONÓSTICO

Los factores de pronóstico en el mastocitoma incluyen: el estadio clínico, el grado histológico, el índice mitótico, la evolución del crecimiento y la raza del animal. Estudios recientes demuestran que los mastocitomas que se originan en las vísceras (bazo, hígado), medula ósea o sangre periférica conllevan un mal pronóstico (Rios, 2008).

El comportamiento y la progresión del mastocitoma es muy variable. Sin embargo, el grado histológico es el signo más importante de pronóstico. De acuerdo con el nuevo sistema de gradación (Kiupel), los mastocitomas de alto grado están asociados con un corto tiempo de desarrollo del tumor y de sus metástasis y con un tiempo reducido de supervivencia. La media de tiempos de supervivencia es 4 meses para los de alto grado y dos años para los de bajo grado. Además la confirmación de una metástasis en el linfonodo regional se asocia con un mal pronóstico y también se debe tener en cuenta la localización anatómica del tumor, siendo los de peor pronóstico los situados en zonas donde la cirugía resulta difícil de realizar. Además deben tomarse en consideración las características clínicas del tumor y la eficacia del tratamiento (Blackwood *et al*, 2012).

Quizás la anomalía molecular mejor descrita en el mastocitoma y que condiciona un aspecto importante en el pronóstico es la de los receptores de la tirosin kinasa (RTK), KIT (Withrow and McEwens, 2013). Son receptores de factores extracelulares de crecimiento que facilitan la comunicación de señales extracelulares al interior celular, mediando funciones de crecimiento, supervivencia, invasión y angiogénesis. Casi todas las células tumorales expresan un abanico de diferentes RTK, que juegan papeles diferentes e importantes en la patogénesis neoplásica (Lara, 2012). KIT es expresada normalmente en una gran variedad de células, incluyendo células hematopoyéticas, melanocitos, mastocitos y otras (Withrow and McEwens, 2013).

El ligando para KIT, SCF, induce su dimerización y su consiguiente fosforilación y la generación de una señal intracelular que promueve la proliferación, diferenciación, y maduración de una célula mastocítica normal. Una anormal localización citoplasmática de KIT en mastocitomas podría estar asociada con desregularidades en la función de KIT. Una proporción de alrededor de un tercio de los mastocitomas caninos posee una mutación en el gen c-kit, según Lara (2012), involucrando tanto al dominio yuxtamembranoso como

al dominio extracelular. Estas mutaciones producen en SCF una activación de KIT y una señal irregular en la transducción de KIT.

El ki67 es una proteína nuclear expresada durante la división celular, que sirve como valor pronóstico para el mastocitoma. Se ha observado un aumento del riesgo de muerte por mastocitoma con un valor de ki67 mayor a 1.8%. Algunos estudios demuestran que el ki67 y el índice mitótico están relacionados y son valores pronóstico para diagnóstico de mastocitoma. Sin embargo, como predictores de diagnóstico el ki67 es altamente sensible pero poco específico mientras que el índice mitótico es al contrario. Un valor bajo de ki67 predice con exactitud supervivencia, mientras que un valor alto de ki67 no debe considerarse como un indicador de mal pronóstico (Lelyveld *et al*, 2014).

El índice mitótico se determina a partir de muestras teñidas con hematoxilina-eosina y ha sido significativamente asociado con el grado del tumor y es usado para valorar opciones terapéuticas según Romansik *et al* (2007). Por ello, el índice mitótico es incluido en los informes histopatológicos de rutina junto con el índice ki67 que ha sido significativamente asociado con la supervivencia, pero independientemente del grado del tumor. En particular el índice ki67 es capaz de identificar grados histológicos intermedios de MTC con un comportamiento clínico agresivo asociados a una baja supervivencia. Algunos estudios han demostrado que tanto el índice mitótico como el índice ki67 son capaces de diferenciar independientemente mastocitomas con mal y buen pronóstico, lo cual es importante ya que en el MTC de grado intermedio te ayuda a decidir un tratamiento local o sistémico (Berlato *et al*, 2015).

En los perros, la activación de las mutaciones c-kit aparecen en un 25-30% de los grados intermedios y altos de mastocitoma, y esta evidencia sugiere un comportamiento biológico más agresivo presentando un mayor riesgo de recidivas, metástasis y un peor pronóstico. La razón para la alta tasa de mutaciones c-kit en perros es desconocida, sin embargo es claro que estas mutaciones no son la regla general en la naturaleza (Withrow and McEwens, 2013). No todos los perros con mastocitomas presentan mutaciones en c-kit y esto sugiere que no es el único mecanismo para el desarrollo y/o progresión de estos tumores (Cartagena, 2011).

III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El mastocitoma cutáneo canino es uno de los tumores más importantes por su elevada frecuencia de presentación en la clínica oncológica, por ello he considerado que para mi futuro profesional sería de gran interés conocer esta patología en profundidad.

Por otro lado, es uno de los tumores que para su diagnóstico definitivo es absolutamente necesario realizar un estudio histopatológico. Este estudio nos determinará el grado histológico, el estado de los márgenes quirúrgicos y el índice mitótico. Estos datos histopatológicos permiten valorar su comportamiento biológico y orientar el tratamiento y el pronóstico.

Los objetivos de este trabajo son:

1. Realizar una revisión bibliográfica bien documentada y actualizada sobre el mastocitoma cutáneo canino.
2. Realizar un estudio histológico y citológico de una serie de casos de este tumor. De esta manera aprender a diagnosticar esta neoplasia, conocer los diferentes grados de clasificación histológica y aprender a reconocer las características que histológicamente llevan a emitir un pronóstico y orientar el tratamiento
3. Asistir a las consultas de oncología en el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza para conocer los aspectos clínicos y la metodología de trabajo en la consulta, pudiendo acceder al archivo de historiales clínicos del hospital, para así relacionar las características histopatológicas y clínicas.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se ha llevado a cabo en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, en el Servicio de Oncología del Hospital Veterinario (HVUZ) y en el Servicio de Anatomía Patológica de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza. Han sido objeto de estudio una serie de casos que en los últimos años (2013, 2014, 2015) han sido tratados en las consultas de Oncología del HVUZ, se les ha tomado una biopsia y ésta ha sido evaluada en el servicio de Anatomía Patológica de la Facultad de Veterinaria.

En primer lugar se registra la información sobre la reseña (nombre, raza, sexo, edad) y las edades de aparición del tumor de los casos estudiados (*Tabla 1*).

Nº HISTORIAL	NOMBRE	RAZA	SEXO	EDAD ACTUAL	EDAD DIAGNÓSTICO
1754	IRIS	BULLDOG FRANCÉS	H	FALLECIDO	5
18505	BRUNO	MESTIZO	M	9	6
11952	LISA	COCKER SPANIEL	H	13	10
20605	BRISA	SCHNAUZER	H	10	7
22917	LOYD	MESTIZO	M	10	8
25113	CARLITA	CARLINO	H	11	10
20196	SHIVA	PASTOR ALEMÁN	H	4	3
25705	NUCA	MESTIZO	H	13	12
9405	BAMBITA	PINCHER	H	11	10
26233	TROSKY	MESTIZO	M	FALLECIDO	11
26460	JEFA	BULLDOG FRANCÉS	H	6	5
23557	HASH	DOGO ARGENTINO	M	13	12
24557	FERMIN	GALGO	M	12	11

Tabla 1. Informe de casos (estudio reseña)

En las consultas de Oncología del HVUZ se llevaron a cabo la anamnesis, exploraciones generales, toma de muestras por PAF (diagnósticos citológicos) y pruebas de imagen complementarias que se solicitaron, siempre que fuesen necesarias para realizar el estadiaje del tumor. Además todos los tumores fueron extirpados quirúrgicamente y la muestra del tumor enviada al Servicio de Anatomía Patológica en el que fueron analizados estableciendo su grado histológico y otros datos necesarios para establecer el pronóstico y tratamiento. Conociendo el grado histológico, en las consultas de Oncología se evaluó en función de cada caso si era necesario instaurar un tratamiento y se decidió el protocolo recomendable en caso de instauración.

En la siguiente tabla (*Tabla 2*), se muestra la información recogida de los trece casos evaluados para realizar el estudio.

Nº HISTORIAL	LOCALIZACIÓN MTC	TAMAÑO MTC	DX. CITOLÓGICO	DX. HISTOLÓGICO		TTMO. QUIRÚRGICO	TTMO. MÉDICO	PROTOCOLO TTMO. MÉDICO	DURACIÓN TTMO.	RESPUESTA TTMO.	TIEMPO SUPERVIVENCIA
				PATNAIK	KIUEP						
17574	ZONA PERINEAL	2 cm	SI	G. II	G. ALTO	SI	SI	VIMBLASTINA PREDNISONA	3 meses	FAVORABLE	6 MESES
18505	E.A.D. CARPO	/	NO	G.II	G. BAJO	SI	NO	/	/	/	/
11952	ZONA POPLITEA	5 cm	SI	G. II	G. BAJO	SI	NO	/	/	/	/
20605	ZONA MAMARIA (L4)	2 cm	SI	G. III	G. ALTO	SI	SI	LOMUSTINA VIMBLASTINA PREDNISONA	6 meses	FAVORABLE	ACTUALIDAD
22917	ZONA PECTORAL	1 cm	NO	G. I	G. BAJO	SI	NO	/	/	/	/
25113	ZONA MAMARIA	1 cm	SI	G. I	G. BAJO	SI	NO	/	/	/	/
20196	ZONA MAMARIA	1 cm	SI	G. I	G. BAJO	SI	NO	/	/	/	/
25705	CUELLO (IZQ.)	2 cm	SI	G. I	G. BAJO	SI	NO	/	/	/	/
9405	ZONA MAMARIA	1,5 cm	SI	G. I	G. BAJO	SI	NO	/	/	/	/
26233	E.P.D. GLUTEO DORSAL	5,9 cm	SI	G. III	G. ALTO	SI	SI	VIMBLASTINA PREDNISONA	3 meses	FAVORABLE	3 MESES
26460	COSTADO LATERAL	2 cm	NO	G. I	G. BAJO	SI	NO	/	/	/	/
23557	ZONA PECTORAL	1 cm	SI	G.II	G. ALTO	SI	SI	ITK PREDNISONA	EN TTMO.	FAVORABLE	ACTUALIDAD
24557	ZONA DORSAL	5,5 cm	SI	G.I	G. BAJO	SI	NO	/	/	/	/

Tabla 2. Informe de casos (estudio tumoral)

La información obtenida se registró manualmente consultando los historiales, los informes citológicos y los informes histopatológicos siguiendo una metodología para recopilar la información en cada caso. Información que posteriormente se registró en una tabla de Excell, con la finalidad de tener una visión global del conjunto de casos estudiados, permitir una mejor comprensión y análisis de los resultados obtenidos y poder realizar un tratamiento estadístico de estos.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados del estudio se han analizado estadísticamente en función de la población estudiada de mastocitomas cutáneos caninos en el Servicio de Oncología del HVUZ y el Servicio de Anatomía Patológica de la Facultad de Veterinaria en los últimos años (2013, 2014, 2015).

Se han obtenido gráficos para poder visualizar mejor la información y establecer comparativas en cuanto a los tiempos de supervivencia, edad al diagnóstico, incidencia del sexo y de grados histológicos de mastocitomas en las dos clasificaciones histopatológicas.

En la *Figura 1*, se analiza la edad con la que se recibe al paciente en la consulta de Oncología para su primer diagnóstico. Como se observa en el gráfico se comienza a diagnosticar a edades muy tempranas, siendo el primero a los tres años; Sin embargo es a partir de los diez años cuando se observa el mayor número de diagnósticos de este tumor, por lo que se podría concluir que es un tumor con una mayor incidencia en edades avanzadas tal como se describe en la bibliografía.

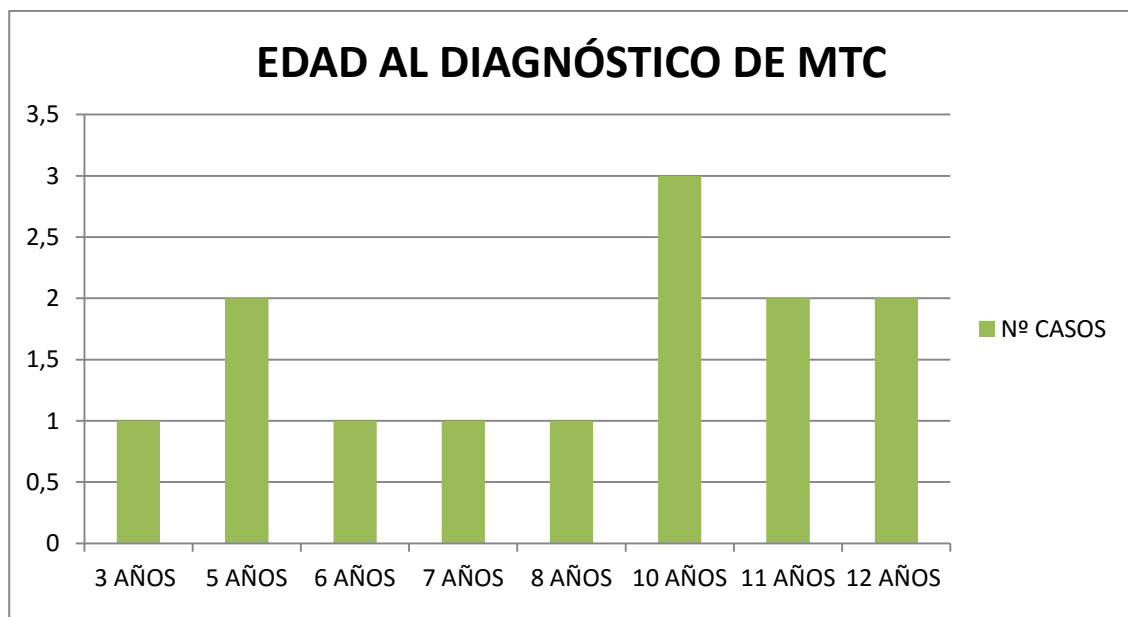


Figura 1. Edad al diagnóstico de MTC

En la *Figura 2*, se analiza el tiempo de supervivencia desde que se diagnostica por primera vez el mastocitoma hasta que el animal fallece, según el grado histológico (clasificación Kiupel). Se debe tener en cuenta que la mayoría de perros en el estudio sigue vivo actualmente, con o sin tratamiento coadyuvante, por lo que los tiempos de supervivencia no son definitivos sino que son hasta la actualidad. Además, se debe considerar que las causas de las muertes o eutanasias no tienen por qué estar ligadas a la

presencia del tumor, ya que han podido intervenir otros factores que han condicionado esta supervivencia.

Se observa que en los mastocitomas de alto grado el tiempo de supervivencia de menos de un año, un año y tres años es del 25%, no pudiendo establecerse bien un criterio a esta variabilidad al ser una población demasiado pequeña y a lo que se añade que el 25% que sobrevivió menos de un año falleció el mismo año del diagnóstico. En mastocitomas de bajo grado se obtiene que el 100% de los casos sobrevive al año, un 66.6% sobrepasa el año de supervivencia, un 11.1% tiene una supervivencia de dos años y el 22.2% restante sobrevive hasta 3 años más. Esto permite concluir que la mayoría de los casos de perros estudiados con mastocitoma cutáneo canino tienen una supervivencia de mínimo un año, llegando incluso en algunos casos a sobrepasar hasta los tres años de edad.

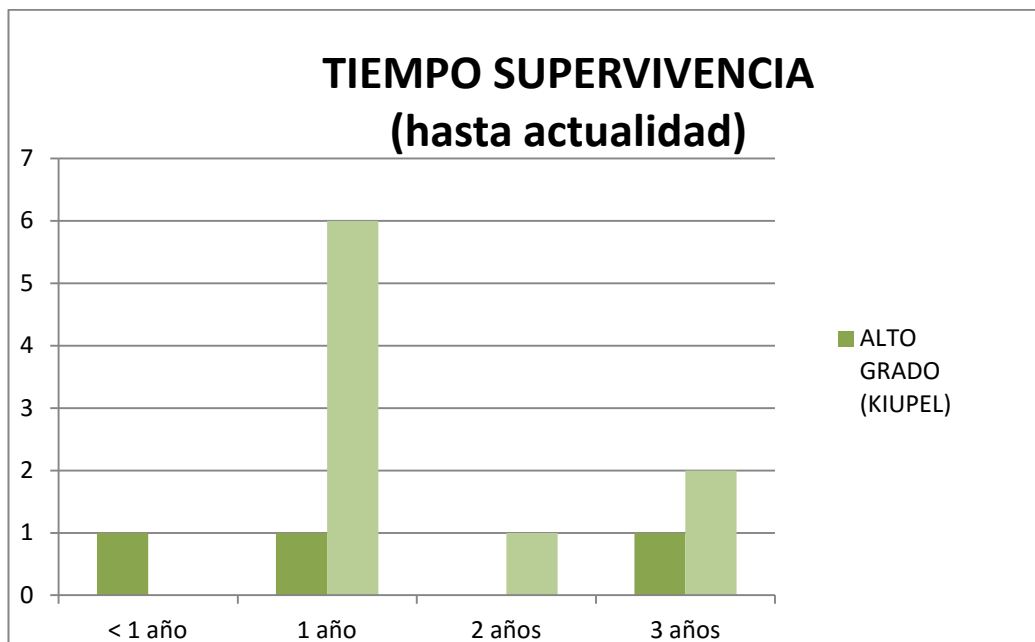


Figura 2. Tiempo de supervivencia en relación al grado histológico.

En la *Figura 3* se pueden ver los datos de los casos estudiados reflejados en función de la incidencia del sexo en relación a la aparición del tumor. Se observa que un 61,5% de casos de mastocitoma se ha presentado en hembras mientras que un 38.5% en machos, valores que orientan a pensar que la incidencia de este tumor es mayor en hembras que en machos.

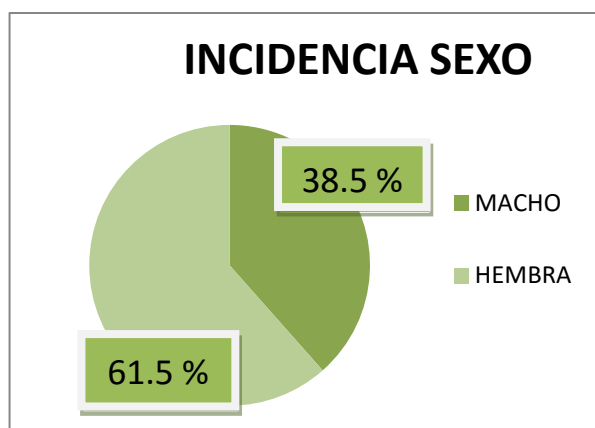


Figura 3. Incidencia sexo

En la *Figura 4*, se analiza un gráfico que muestra en función de los casos estudiados el grado histológico de estos según la clasificación de Kiupel. Se observa que sólo un 4 de los casos (un 31%) corresponden a un grado histológico alto y en cambio un 69% (9 casos) corresponden a un grado histológico bajo. Por lo que se concluye que según la clasificación de Kiupel, hay una mayor prevalencia de mastocitomas de bajo grado que de alto grado, tal como se describe en la bibliografía.

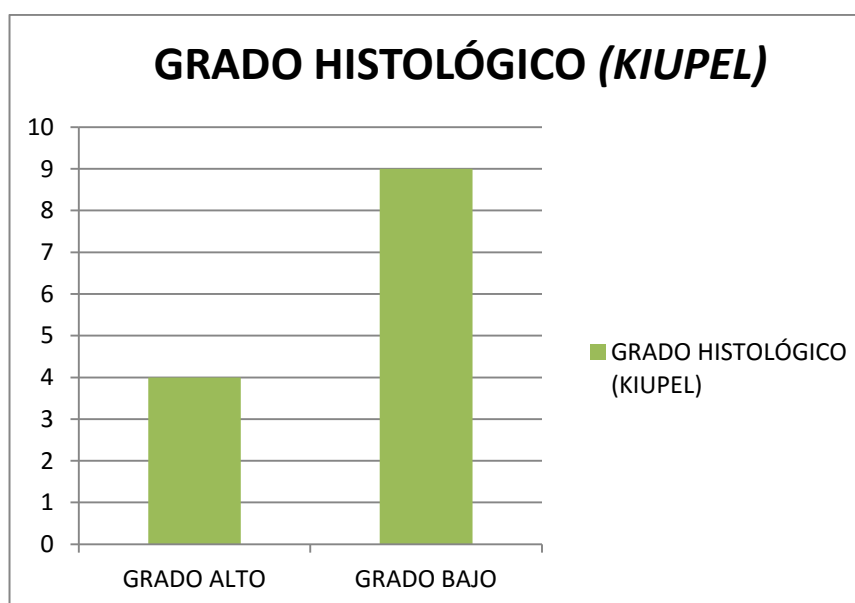


Figura 4. Grado histológico clasificación Kiupel

Para hacer referencia a la clasificación de Patnaik, que aunque cada vez menos utilizada sigue estando presente en muchos informes histopatológicos, se analizan también los datos de grado histológico en función de esta clasificación (*Figura 5*). Según ésta se observa que un alto porcentaje (54%) de casos corresponde a un grado I, un 30% a grado II

y sólo un 15% a un grado histológico III. En esta clasificación también se puede concluir que el grado histológico I presenta una mayor prevalencia que el III, tal como se describe en la bibliografía (que en la clasificación de Kiupel correspondería a un alto grado).

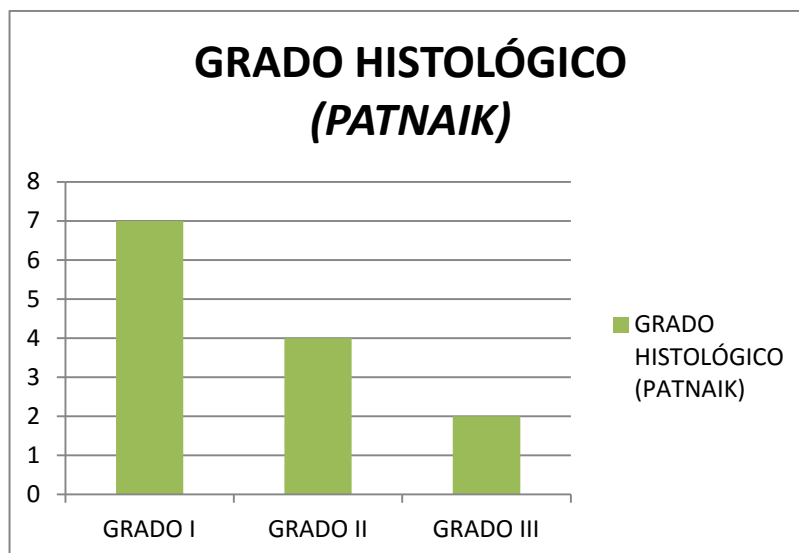


Figura 5. Clasificación histológica Patnaik.

V.1. IMÁGENES



Figura 6. Imagen macroscópica mastocitoma de alto grado.

Figura 7. Imagen citológica. Mastocitoma alto grado, Diff-quick x400

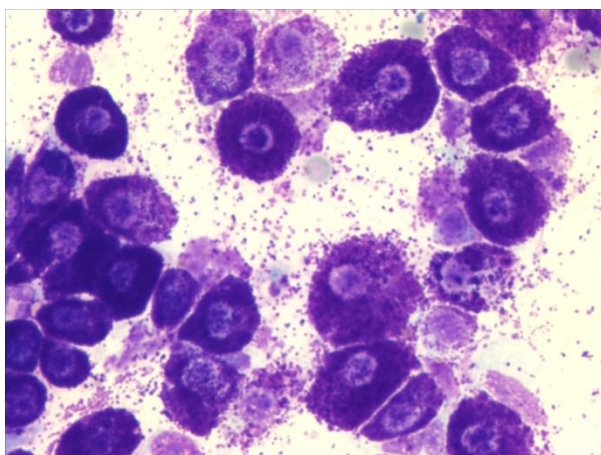
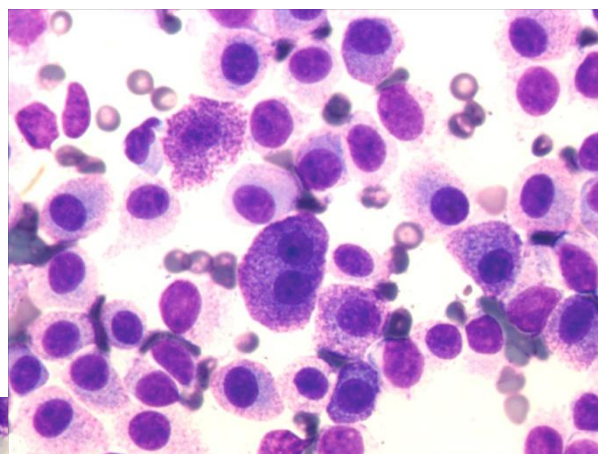


Figura 8. Imagen citológica. Mastocitoma de bajo grado, Diff-quick x400.

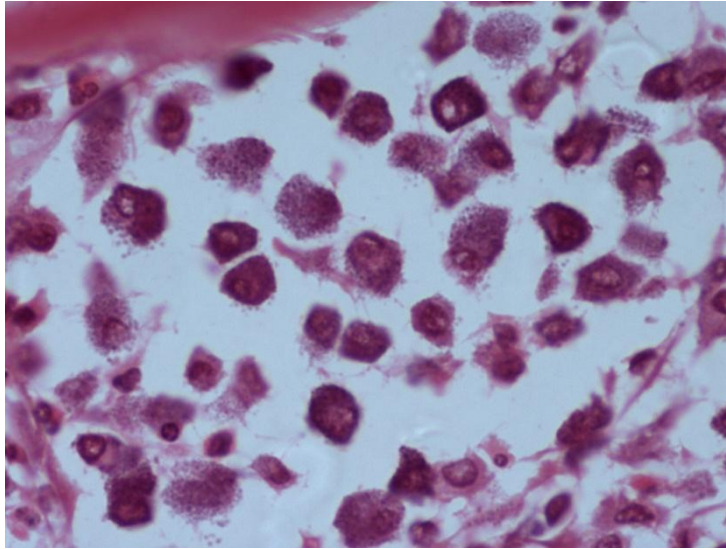


Figura 9. Imagen histológica. Mastocitoma bajo grado, H-E x 630

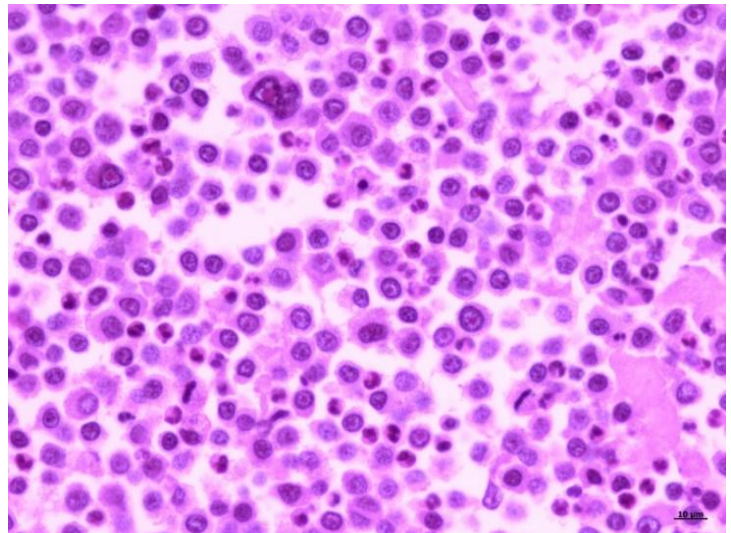


Figura 10. Imagen histológica. Mastocitoma alto grado, H-E x400

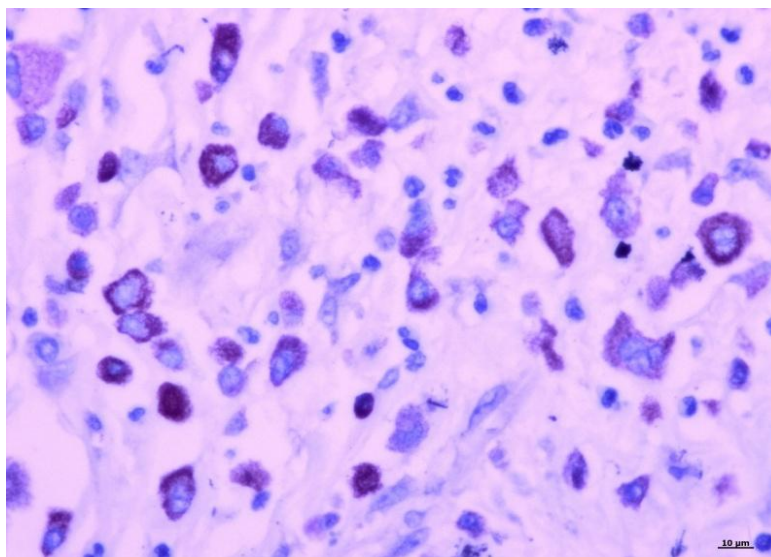


Figura 11. Imagen histológica. Mastocitoma alto grado, azul toluidina x200.

VI. CONCLUSIONES

Finalmente las conclusiones obtenidas de este trabajo son las siguientes:

1. El mastocitoma cutáneo canino es una neoplasia muy común en la clínica oncológica.
2. La presentación clínica del mastocitoma canino es muy variable, y siempre que se localice una masa cutánea se debe incluir en el diagnóstico diferencial, además puede orientar acerca del grado del tumor.
3. Aunque la citología diagnóstica se debe realizar siempre que sea posible para orientar el primer diagnóstico del tumor, será la histopatología la prueba diagnóstica definitiva para esclarecer el tipo y grado del tumor y aportar la información necesaria para el establecimiento del protocolo terapéutico y el pronóstico.
4. La cirugía siempre que se pueda debe realizarse, ya que se considera el tratamiento de elección del mastocitoma. Otros tratamientos como la quimioterapia o radioterapia, incrementarán la efectividad de la anterior.
5. El uso de protocolos de quimioterapia combinada se demuestra más efectivo frente a la utilización de fármacos únicos.
6. El pronóstico se establece en función de multitud de criterios que deben tenerse en cuenta, y que es importante que el veterinario analice y el propietario conozca, ya que cada caso es único y la respuesta individual es diferente.
7. En el estudio realizado se demuestra que los mastocitomas se presentan a edades avanzadas, que la supervivencia es de un mínimo de un año de vida y que son más prevalentes en las hembras que en los machos.
8. Los grados histológicos más frecuentemente observados en el estudio realizado son los de bajo grado (clasificación de Kiupel) y de grado I (clasificación de Patnaik).

CONCLUSIONS

Finally, the conclusions obtained about this work are as follows:

1. Canine mast cell tumor is a very common skin malignancy in small animal clinical oncology.
2. The clinical presentation of canine mast cell tumor is very variable, and whenever locate a skin mass must be included in the differential diagnosis, also can guide about the grade of the tumor.
3. Although diagnostic cytology should be performed whenever possible to target the first diagnosis of the tumor, histopathology is the definitive diagnostic test to clarify the type and grade of the tumor and provide the information needed to the establishment of the therapeutic protocol and prognosis.
4. Surgery whenever possible should be done, as it is considered the treatment of choice of mast cell tumor. Other treatments, such as radiation or chemotherapy, increase the effectiveness of surgery.
5. The use of combination chemotherapy protocols is demonstrated effective against the use of single drugs.
6. Prognosis is set based on a multitude of criteria to be taken into account, and it is important to analyze the vet and the owner knows, because each case is unique and individual response is different.
7. The study performed demonstrated that mast cell tumors occur in old age, survival is a minimum of one year of life and are more prevalent in females than in males.
8. The most frequently histological grades observed in the study were low grade (Kiupel classification) and grade I (classification Patnaik).

VII. VALORACIÓN PERSONAL

La elaboración de este trabajo me ha permitido formarme en un aspecto importante que a lo largo de la carrera no he podido desarrollar, y ha sido el realizar un trabajo científico de estas características debidamente documentado y analizado, complementando así mi formación veterinaria.

En relación a la búsqueda bibliográfica ha mejorado mi formación al haber tenido que acceder a archivos y publicaciones de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza, haber tenido que utilizar aplicaciones informáticas como ScienceDirect, Scopus y plataformas electrónicas como Pubmed. Además he podido comprobar la importancia del conocimiento de la lengua inglesa a la hora de abordar un trabajo científico ya que gran parte de la bibliografía y las investigaciones de actualidad están escritas en esta lengua.

Por otro lado, el desarrollo del trabajo, la estructura, la escritura, las referencias bibliográficas, la gestión de la información para prescindir de aquello que he considerado de menor importancia, evitar las repeticiones... Todo ello, ha supuesto para mí un gran esfuerzo personal y un gran paso para mi formación a la hora de redactar documentos científicos. Para ello, me ha sido útil la información que me ha proporcionado el curso on-line de Competencias Informacionales (2015-2016, nivel avanzado).

Además, he podido asistir durante el curso académico 2015-2016 a las consultas de oncología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza, aprendiendo los aspectos clínicos de esta patología y de otras relacionadas con la oncología y la metodología de trabajo en las consultas con el propietario, el paciente y el equipo.

Concluyo que el Trabajo Fin de Grado me ha aportado un importante complemento para mi formación veterinaria y gran conocimiento acerca del mastocitoma cutáneo canino que será de gran utilidad para mi futuro profesional.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza y a la Unidad de Anatomía Patológica del departamento de Patología Animal de la Facultad de Veterinaria por permitirme acceder a sus archivos y utilizarlos como información en mi Trabajo Fin de Grado.

A mis directores de Trabajo Fin de Grado: Dr. Juan José Badiola Díez y Dra. M^a Carmen Aceña Fabián, por haberme orientado, ayudado y apoyado para realizar este trabajo en conjunto.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- AUPPERLE, H; KEHL, A; LAIK, C; LOESENBECK, G; GALIÁN, M. Argos. 2011. 132: 72-73.
- BERLATO, D; MURPHY, S; MONTI, P et al. Comparison of mitotic index and Ki67 index in the prognostication of canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary and comparative oncology*. 2015. 13(2): 143-150.
- BLACKWOOD, L; MURPHY, S; BURACCO, P et al. European consensus document on mast cell tumors in dogs and cats. *Veterinary and comparative oncology*. 2012. 10(3):e1-e29.
- BOSTOCK, DE. Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. *British Veterinary Journal*. 1986. 142:1–19.
- BOSTOCK, DE. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. *Journal Small Animal Practice*. 1973. 14:27–41.
- BURTON, JH; VENEABLE, RO; VAIL, DM et al. Pulse-Administered Toleranib Phosphate Plus Lomustine for Treatment of Unresectable Mast Cell Tumors in Dogs. *Journal Veterinary Internal Medicine*. 2015. 29(4): 1098-1104.
- CAMPS – PALAU, MA; LEIBMAN, NF; ELMSLIE, R et al. Treatment of canine mast cell tumours with vinblastine, cyclophosphamide and prednisone: 35 cases (1997-2004). *Veterinary Comparative Oncology*. 2007. 5: 156-167.
- CARLSTEN, KS; LONDON, CA; HANEY, S et al. Multicenter, prospective trial of hypofractionated radiation therapy plus toleranib for unresectable canine mast cell tumors. *Journal Veterinary Internal Medicine*. 2012. 26: 135-141.
- CARTAGENA, JC. *Oncología veterinaria*. Asis Biomedica. Zaragoza, 2011.
- COOPER, M; TSAI, X; BENNET, P. Combination CCNU and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumors: 57 cases. *Veterinary Comparative Oncology*. 2009. 7: 196-206.
- COUTO CG. *Medicina interna de pequeños animales*. (4ª Ed.). Elsevier. Barcelona, 2010.
- DAVIES, DR; WYATT, KM, JARDINE, JE et al. Vinblastine and prednisolone as adjunctive therapy for canine cutaneous mast cell tumors. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2004. 40:124-130.
- HAHN, KA; LEGENDRE, AM; SHAW, NG et al. Evaluation of 12- and 24-month survival rates after treatment with masitinib in dogs with nonresectable mast cell tumors. *American Journal Veterinary Research*. 2010. 71: 1354-1361.
- HAHN, KA; OGILVIE, G; RUSK, T et al. Masitinib is safe and effective for the treatment of canine mast cell tumors. *Journal Veterinary Internal Medicine*. 2008. 22: 1301-1309.

- HAYES, A; ADAMS, V; SMITH, K et al. Vinblastine and prednisolone chemotherapy for surgically excised grade III canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Comparative Oncology*. 2007. 5:168-176.
- HUME, CT; KIUPEL, M; RIGATTI, L et al. Outcomes of dogs with grade 3 mast cell tumors: 43 cases (1997-2007). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2011. 47: 37-44.
- KIUPEL, M; WEBSTER, JD; BAILEY, KL. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Veterinary Pathology*. 2011. 48: 147-155.
- LARA, A. Uso de los inhibidores de la tirosin kinasa en oncología veterinaria. XI Congreso GTA (AVEPA). Córdoba, 2012.
- LEJEUNE, A; SKORUPSKI, K, FRAIZER, S et al. Aggressive local therapy combined with systemic chemotherapy provides long-term control in grade II stage 2 canine mast cell tumor. *Veterinary Comparative Oncology*, 2013.
- LELYVELD, S; WARLAND, J; MILLER, R et al. Comparison between Ki-67 index and mitotic index for predicting outcome in canine mast cell tumors. *Journal Small Animal Practice*. 2015. 56(5): 312-319.
- 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. *Clinical Cancer Research*. 2009. 15: 3856-3865.
- MARTINEZ DE MERLO, E. Atlas de citología clínica del perro y del gato. Servet. Zaragoza, 2008.
- MARTINEZ DE MERLO, EM. Mastocitoma cutáneo canino, ¿conseguiremos consensuar una forma de actuación? XIV Congreso de Especialidades Veterinarias (AVEPA). Toledo, 2015.
- MEUTEN, DJ. Tumors in domestic animals (4ª Ed.). Iowa State Prase. Iowa, 2002.
- NORTHRUP, NC; HOWERTH, EW; HARMON, BG et al. Variation among pathologists in the histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors with uniform use of a single grading reference, *Journal Veterinary Diagnostic Investigation*. 2005. 17: 561-564.
- PATNAIK, AK; EHLE, WJ; MACEWEN, EG. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Veterinary Pathology*. 1984. 21: 469-474
- RASSNICK, KM; BAILEY, DB; RUSSEL, DS et al. A phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of alternating CCNU and high-dose vinblastine and prednisone (CVP) for

treatment of dogs with high-grade, metastatic or nonresectable mast cell tumors. *Veterinary Comparative Oncology*. 2010. 8: 138-152.

- RASSNICK, KM; MOORE, AS; WILLIAMS, LE et al. Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (lomustine). *Journal Veterinary Internal Medicine*. 1999. 13: 601-605.
- RIOS, A. Mastocitoma canino y felino. *Clínica veterinaria de pequeños animales*. 2008. 28 (2): 135-142.
- ROBAT, C; LONDON, C; BURTING, L et al. Safety evaluation of combination vinblastine and toceranib phosphate in dogs. *Veterinary Comparative Oncology*. 2012. 10: 174-183.
- ROMANSIK, EM; REILLY, CM; KASS, PH et al. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. 2007. 44(3): 335-341
- ROSS, H; PAWLINA, W. *Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular*. (5ª Ed.). Médica Panamericana. Buenos Aires, 2007.
- SABATTINI, S; SCARPA, F; BERLATO, D; BETTINI, G. Histologic Grading of Canine Mast Cell Tumor: Is 2 Better Than 3? *Veterinary Pathology*. 2015. 52: 70-73.
- SMORKVSKI, OA; ESSICK, L; ROHRBACH, BW et al. Masitinib mesylate for metastatic and non-resectable canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Comparative Oncology*. 2013. 37(6): 1023-1032.
- TAYLOR, F; GEAR, R; HOATHER, T et al. Chlorambucil and prednisolone chemotherapy for dogs with inoperable mast cell tumors: 21 cases. *Journal Small Animal Practice*. 2009. 50: 284-289.
- THAMM, DH. Canine and feline MTC. *Dutch Oncology Symposium*. Feb. 2012.
- THAMM, DH; MAULDIN, EA; VAIL, DM. Prednisone and vinblastine chemotherapy for canine mast cell tumor—41 cases (1992-1997). *Journal of Veterinary Medical Sciences*. 1999. 13: 491-497
- THAMM, DH; TUREK, MM; VAIL, DM: Outcome and prognostic factors following adjuvant prednisone/vinblastine chemotherapy for high-risk canine mast cell tumour: 61 cases. *Journal of Veterinary Medical Sciences*. 2006. 8: 581-587
- VICKERY, KR; WILSON, H, VAIL, DM et al. Dose-escalating vinblastine for the treatment of canine mast cell tumor. *Veterinary Comparative Oncology*. 2008. 6:111-119.
- WELLE, MM; BLEY, CR; HOWARD, J, RÜFENACHT, S. Canine mast cell tumors: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Veterinary Dermatology*. 2008. 19(6): 321-339.
- WITHROW, SJ; Mc EWENS, EG. *Small animal clinical oncology*. (5ª Ed.). Elsevier. USA, 2013.