

¿Qué hay de nuevo en el mastocitoma cutáneo canino?

Elena M. Martínez de Merlo

Dpto. Medicina y Cirugía Animal

Hospital Clínico Veterinario Complutense

Universidad Complutense de Madrid

emerlo@vet.ucm.es

Etiología incierta

- ¿Origen hereditario?: mayor incidencia en determinadas razas
- ¿Etiología vírica?
- ¿Traumatismos o inflamaciones crónicas?
- Factores genéticos a nivel de receptores tirosín-quinasa (RTK):
 - Mutaciones en el gen C-Kit
 - Receptor del factor de crecimiento insulina like 1 (IGF1)

¿Cuál es el perro “tipo”?

- Machos y hembras sin diferencias significativas
- Hembras castradas significativamente más riesgo que las enteras (x4) y aumento ligero de riesgo en machos castrados frente a enteros (x1,3):
 - Efecto protector de las hormonas sexuales
 - Tendencia a la obesidad en animales castrados
 - Los propietarios de perros castrados “acuden más al veterinario”???
- Edad media de presentación: 9 años (7 m -15 a)

Perro “tipo”: Influencia de la raza

- Razas predispuestas: **Bóxer**, Retrievers, **Carlinos**, Boston Terrier, Pit bull, Sharpei
- Razas con bajo riesgo: Teckel, Caniche, Shih-tzu, Maltés , Chihuahua y Yorkshire (bajos niveles de IGF1)

Presentación clínica

- Un MCT puede “parecerse a cualquier cosa” (“el gran imitador”)
- Presentación clínica muy variable
- Incluido en la lista de diagnósticos diferenciales de cualquier lesión cutánea
- Solitarios (80%) o múltiples (20%):
 - Nódulos o placas intradérmicas
 - Nódulos subcutáneos (lipomas)

Relación entre clínica y comportamiento

- Signos clínicos relacionados con comportamiento agresivo:
 - Crecimiento rápido
 - Irritación/inflamación local ; ulceración
 - Infiltración local en tejidos adyacentes
 - Presencia de nódulos satélite (< 5 cm de distancia)
 - Signos paraneoplásicos (histamina, heparina)
- Los mastocitomas estables durante largo tiempo (meses-años) suelen ser benignos

Signos clínicos asociados

- Por la liberación de las sustancias vasoactivas de los gránulos de los mastocitos:
 - Prurito
 - Eritema y ulceración
 - Edema e inflamación de tejidos adyacentes
 - Tendencia a la hemorragia
 - Retraso en la cicatrización
 - Úlceras gastrointestinales

Anamnesis

- Ritmo de crecimiento variable
- Lesiones pruriginosas
- Nódulos que aumentan y disminuyen de tamaño
- Nódulos que cambian su morfología

Exploración física

- Signo de “Darier”: la manipulación del tumor puede provocar la degranulación de las células tumorales: la masa aumenta de tamaño durante el acto clínico
- Hemorragia “mantenida” al realizar la PAF

Punción con aguja fina: la clave del diagnóstico

- El MCT es uno de los tumores en los que el examen citológico es suficiente para emitir un diagnóstico definitivo (en un 92-95% de los casos)
- Merece la pena realizar una PAF de cualquier nódulo cutáneo sólo por la posibilidad de que se trate de un MCT
- Un citólogo experto puede orientar el grado (bien diferenciados, indiferenciados)

Estadíaaje: pruebas complementarias

- En citologías de alto grado y/o signos clínicos indicativos de malignidad: evaluación y PAF del ganglio en la zona de drenaje (ganglio centinela), incluso aunque no esté aumentado
- Si no hay afectación del ganglio centinela es prácticamente imposible que haya enfermedad metastásica a distancia (no necesidad de más pruebas, aunque se recomiendan siempre en MCT de alto grado citológico)
- Si el ganglio centinela es positivo: continuación del estadíaaje

Otras pruebas

- Ecografía de abdomen y PAF de bazo e hígado si presentan alteraciones
- Siempre hematología/bioquímica
- Rx de tórax: NO necesaria
- Estudio “buffy coat”: No necesario
- Valorar citología MO si existe justificación

Biopsia

- Precaución con las biopsias incisionales (valorar la necesidad de realizarlas si hay un buen estudio citológico)
- SIEMPRE deben realizarse el estudio histopatológico de los MCTs extirpados:
 - Definir el grado histológico (grado de diferenciación, IM, grado de infiltración, características del estroma)
 - Estudiar los márgenes de la lesión

Grado histológico

- Principal factor pronóstico, relacionado con el tiempo libre de enfermedad y el tiempo de supervivencia y correlacionado con la tendencia a metastatizar
- Clasificación Patnaik (tumores dérmicos)
 - Grado I bien diferenciado
 - Grado II de diferenciación intermedia
 - Grado III indiferenciado

Búsqueda de factores que definan mejor el pronóstico (grado II)

- Índices de proliferación: AgNOR, PCNA, Ki67
- Índice mitótico: nº de mitosis por 10 campos de altos aumentos
 - $IM \leq 5$: supervivencia de 70 meses
 - $IM > 5$: supervivencia de 2 meses
 - Algunos estudios proponen un corte en 7 mitosis
 - Al ser un parámetro fácil de definir en estudios histológicos rutinarios: clave para diferenciar grado II bajo o grado II alto

Buscar el mejor tratamiento

- La clave del tratamiento reside en conocer previamente que nos encontramos ante un MCT
- Un tratamiento mal enfocado puede empeorar el proceso
- Búsqueda de tratamientos combinados
- No olvidar tratar las complicaciones

- La cirugía es el tratamiento de elección en tumores solitarios, encapsulados y no metastásicos (I y II)
- CIRUGÍA AGRESIVA (adecuada al grado):
 - Grado I: 2 cm en lateral y un plano en profundidad
 - Grado II: 2-3 cm en lateral y un plano en profundidad
 - Grado III: > 3 cm en lateral y un plano en profundidad
- No recomendadas cirugías con < 1 cm de margen

Quimioterapia

- Mastocitomas metastásicos o con tendencia a la metástasis (factores pronóstico negativos: alto IM, raza de riesgo, localización)
- Inoperables de alto grado
- Terapia adyuvante después de una cirugía incompleta en tumores poco diferenciados (II y III)

Vinblastina + Prednisona

- Vinblastina: 2 mg/m² IV semanalmente (4 semanas) y en semanas alternas (8 semanas) + prednisona: 1-2 mg/kg/24 h PO disminuyendo gradualmente
 - En grado II y III inoperables: 47% de respuestas (33% RC, 14% RP)
 - En grado II con bordes afectados: 57% libres de enfermedad a los 12/24 meses
 - Tratamiento adyuvante en grado III, independientemente de los márgenes: 45% libres de enfermedad a los 12 meses
- Protocolo de dosis creciente: 2 mg/m² sem 1; 2,3 mg/m² sem 2; 2,6 mg/m² sem 3; 3 mg/m² sem 4,6,8,10 y 12

Lomustina + Prednisona

- Lomustina : 60-90 mg/m² PO cada 3 semanas, combinado con prednisona
- Tumores de alto grado inoperables: porcentaje de respuesta del 42% (5% RC, 37% RP) y 32% enfermedad estable
- Tumores de grado II con márgenes afectados: excelente control de recidiva y metástasis: 100% vivos al año, 77% vivos a los dos años

Vinblastina + Lomustina

- Terapia combinada vinblastina-lomustina alternando cada dos semanas (4-6 ciclos)
 - Vinblastina 2 mg/m²
 - Lomustina 60-70 mg/m²
- 57% de respuestas en tumores inoperables (24% RC, 32% RP, 32% enfermedad estable) con los tiempos de respuesta más prolongados
- Terapia adyuvante: 10 m de supervivencia

Clorambucilo + prednisona

- 6 meses de tratamiento:
 - Clorambucilo 4-5 mg/m² en días alternos
 - Prednisolona 40 mg/m² una vez al día (semanas 1 y 2); 20 mg/m² una vez al día (semanas 3 y 4); 20 mg/m² en días alternos
- Respuesta objetiva en un 38% de los casos con aumento del tiempo de supervivencia
- Protocolo oral, barato y con muy baja incidencia de efectos secundarios

Mi forma de actuación: Operables

- Grado I y II completamente extirpados: no tratamiento adyuvante
- Grado I con márgenes afectados: tratamiento con prednisona (6 semanas), a no ser que haya problemas de cicatrización (reintervención de 2 cm sobre la escara)
- Grado II bajo (bajo IM) con márgenes estrechos o afectados: CLB + P

Mi forma de actuación: Operables

- Grado II alto (alto IM) con márgenes afectados: reintervención si es posible, (radioterapia), tratamiento con vinblastina y prednisona
- Grado III: vinblastina + lomustina
- Metástasis ganglio: (radioterapia); siempre quimioterapia, independientemente del grado

Mi forma de actuación: inoperables

- Grado I: observación si permanece estable; tratamiento con prednisona (continua o cíclica)
- Grado II bajo: CLB + P
- Grado II alto o III: quimioterapia o ITKs

Masitinib

- Es el ITK disponible más específico del KIT (primera indicación: MCT con mutación del KIT)
- Actividad en MCT con gen no mutado
- Estudio con 202 MCT (II-III) masitinib/placebo:
 - Incremento significativo en el tiempo de progresión de la enfermedad (> si se usa como primera línea de terapia) independientemente de la presencia de mutación de Kit
 - > tasa de supervivencia a los 12 y 24 meses en el grupo tratado con masitinib
- Dosis: 12,5 mg/kg/24 h (10-14 mg/kg)
- 2 presentaciones: 50 y 150 mg

Toceranib

- Palladia: 2,2-3,25 mg/kg cada 48 horas (o 3 días por semana: L; X y V)
- La dosis máxima no es la más eficaz
- Dosis más empleada: 2,5-2,75 mg/kg (asociada a eficacia y con menor incidencia de efectos secundarios)
- 3 presentaciones: 10, 15 y 50 mg

Primeros estudios con toceranib

- 57 pacientes con diferentes tipos de tumores (sarcomas, carcinomas, melanomas, mastocitomas)
 - Respuestas objetivas en un 28% de los casos
 - Beneficio clínico en un 52% de los casos
- Respuesta más eficaz en mastocitomas (principalmente mutados): estudio con 145 casos con MCT II-III: 42,8% de respuestas objetivas con tiempo medio de respuesta de 18 semanas
 - Más eficaz en MCT mutados (82 vs 55%)