
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
Colegiado dos cursos de Pós-Graduação**

**Monografia
MASTOCITOMA CANINO
REVISÃO DE LITERATURA**

Guilherme Brant Alencar

**Belo Horizonte
Escola de Veterinária da UFMG
2013**

Guilherme Brant Alencar

Mastocitoma canino – revisão de literatura

Monografia apresentada na Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para conclusão do Curso de Especialização em Residência Médico Veterinária.

Área de concentração: Clínica Médica de Pequenos animais.

Preceptor: Prof. Rubens Antônio Carneiro

**Belo Horizonte
Escola de Veterinária da UFMG
2013**

Monografia defendida e aprovada em 12 de março de 2013, pela Comissão Examinadora constituída por:

Prof. Rubens Antônio Carneiro

Preceptor

Gleidice Eunice Lavalle

Rodrigo dos Santos Horta

Dedico este trabalho aos
meus pais Carlos Alberto e Márcia, exemplos
que carrego comigo. A Nathalia pelo apoio e ajuda.
Ao meu preceptor Rubens,
pelos ensinamentos, e a todos os colegas e amigos
do Hospital Veterinário da UFMG.

Sumário:

1 – Resumo	06
2 – Introdução	07
3 – Revisão Bibliográfica	08
3.1 – Aspectos morfofuncionais dos mastócitos	08
3.2 – Etiologia do mastocitoma canino	08
3.3 – Apresentação clínica e comportamento biológico	09
3.4 – Diagnóstico e Estadiamento	10
3.5 – Fatores prognósticos e preditivos	12
3.5.1 - Graduação histológica	12
3.5.2 – Índice de proliferação celular	13
3.5.3 – Expressão do receptor KIT	13
3.5.4 – Pesquisa de mutação no gene c-KIT	14
3.6 – Tratamento	14
4 – Considerações finais	16
5 – Referências bibliográficas	17

Resumo:

Os mastocitomas ocorrem frequentemente em cães, representando mais de 20% de todos os tumores de pele nesta espécie. Um dos grandes desafios para os clínicos e patologistas veterinários é compreender de forma mais precisa o comportamento biológico desta neoplasia. Atualmente, a determinação do prognóstico e da terapêutica a ser instituída é baseada no grau histológico do tumor, porém a eficácia deste grau histológico é amplamente questionado por alguns especialistas. Recentes pesquisas tem mostrado resultados promissores na avaliação do índice de proliferação celular, na localização dos receptores KIT e na detecção de mutação no c-KIT. Este trabalho faz uma revisão de literatura sobre o assunto e aborda assuntos como etiopatogenia, sinais clínicos, diagnóstico, estadiamento e tratamento do mastocitoma, além de avaliar a relevância prognóstica do índice de proliferação celular, da presença de mutação no c-KIT e da localização do receptor KIT.

Palavras chaves: Cães, Mastocitoma, c-KIT

Summary:

In most species, neoplastic processes involving mast cells are relatively uncommon. In contrast, mast cell tumors occur frequently in the pet population, representing up to 20% of all cutaneous canine tumors. The biological behaviour from the mast cell tumor is extremely variable. Currently, the mast cell tumor prognostic and therapy is based on the tumor's histological grade, in which the relevancy of the prognostic and therapy to be taken is highly questioned. Recent researches have shown promising results in regards to the detection of mutations on the c-KIT and also on the pinpointing of the KIT receptors. In view of the high mast cell tumor occurrence in dogs, and recent discoveries on the histological classification of these tumors, this work aims to make a literary review of the subject. It will focus mainly on the new alternatives to determine, with a greater accuracy, the prognostic of animals affected by such common disease.

Key words: Dogs, Mast cell tumor, c-KIT

2- Introdução:

Atualmente, o câncer é uma das principais causas de óbito de cães e gatos. Em uma pesquisa realizada em 1982 nos Estados Unidos, com 2.000 cães, concluiu-se que o câncer foi responsável por aproximadamente 23% das mortes, já em 1999, no Reino Unido, 16% dos cães foram a óbito por este mesmo motivo (London e Seguin 2003). Estudos realizados no Brasil apontam as neoplasias como a segunda maior causa de mortes em animais de companhia e como a primeira, em animais idosos (Bentubo et al., 2007). Entre os tumores malignos mais diagnosticados em cães estão os mastocitomas e os linfomas (Daleck, et al., 2009).

Os mastocitomas representam cerca de 7 a 21 % de todos os tumores de pele em cães, e cerca de 11 a 27% dos tumores malignos nessa espécie. Possuem um comportamento biológico extremamente variável. Em um estudo com 114 cães, 38% dos animais vieram a óbito em consequência do mastocitoma após 2,5 anos de realizado o diagnóstico (Kiupel et al. 2004).

As raças mais frequentemente acometidas são aquelas que possuem o Bulldog como ancestral, principalmente Boxer, Boston Terrier e Bulldog Inglês, além do Labrador, Golden Retriever e Shar Pei. Embora os mastocitomas sejam, em geral, encontrados em cães idosos com idade aproximada de oito a nove anos, também podem ser observados em cães jovens com apenas três semanas de idade (Fox, 1998).

A etiopatogenia do mastocitoma

canino e a razão para a sua elevada incidência são desconhecidas. Estes tumores são encontrados com maior frequência em locais de injúria ou inflamações crônicas, como nas dermatopatias e cicatrizes de queimaduras, sugerindo que estes processos possam estar intimamente relacionado a sua carcinogênese. Alguns estudos sugerem a possibilidade de envolvimento viral, enquanto a maior incidência do mastocitoma canino em certas raças aponte para uma etiologia genética (Daleck, et al., 2009).

A determinação do prognóstico e da terapêutica dos mastocitomas ainda é baseada no grau histológico deste tumor. Várias graduações histológicas já foram desenvolvidas na tentativa de se fazer uma correlação entre a diferenciação celular da neoplasia com o tempo de sobrevivência do paciente. O sistema de graduação desenvolvido por Patnaik em 1984 é o mais utilizado nos dias de hoje, e define como grau 1 o mastocitoma bem diferenciado, grau 2 o moderadamente diferenciado e o grau 3 como o pouco diferenciado. Este sistema de graduação tem mostrado uma diferença significativa no tempo de sobrevivência entre os tumores bem diferenciados e os pobremente diferenciados. Porém, ainda há muita discussão na relevância prognóstica desta graduação histológica, principalmente quando se fala no mastocitoma grau 2, o qual é responsável por cerca de 40% de todos os mastocitomas e apresenta um comportamento biológico muito variável (Kiupel *et al.* 2004).

O objetivo deste trabalho é abordar o mastocitoma canino, uma

patologia frequentemente diagnosticada nos consultórios veterinários, com um enfoque no que há de mais recente a respeito do diagnóstico, tratamento e prognóstico de cada paciente acometido por este tumor.

3- Revisão Bibliográfica

Segundo Austen *et al.* (2001), os mastócitos se originam de células pluripotentes da medula óssea. São liberados na circulação ainda na sua forma imatura e migram para vários tecidos, principalmente aqueles que possuem contato primário com antígenos externos, como pele, sistema respiratório e intestinal, onde chegam a sua forma madura. São componentes naturais do tecido conjuntivo, podendo ser encontrados ocasionalmente na medula óssea.

3.1 – Aspectos morfofuncionais dos mastócitos:

Os mastócitos são células relativamente grandes, fusiformes, esféricas ou estreladas, contendo um núcleo redondo ou ovóide e caracterizam por conter em seu citoplasma grânulos que se coram metacromaticamente pelo azul de toluidina, pela coloração Giemsa e pelo panótico (Lemarié *et al.*, 1995).

Os grânulos dos mastócitos contém substâncias biologicamente ativas, as quais podem causar alterações orgânicas. Estas substâncias são principalmente a serotonina, heparina, histamina, fator quimiotático de eosinófilos, metabólitos do ácido aracdônico, citocinas e enzimas proteolíticas (Jain, 1993).

Acredita-se que os mastócitos desempenham papel fundamental nas reações alérgicas, inflamatórias e imunológicas. Os mediadores presente no interior destas células são responsáveis por desencadear diversas reações no organismo, incluindo aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, contração da musculatura lisa, prurido, aumento do tempo de coagulação sanguínea e atração de eosinófilos e neutrófilos. Alguns destes mecanismos ocorrem quando a imunoglobulina E (IgE) se liga ao receptor presente na membrana celular do mastócito, o qual é ativado e conseqüentemente libera seus grânulos citoplasmáticos para o meio extracelular. Em conjunto, esses efeitos podem desencadear reações de hipersensibilidade local, ou ainda de forma mais grave, efeitos sistêmicos como o choque anafilático (London e Seguin, 2003).

Além de estar associado a reações alérgicas, os mastócitos apresentam um importante papel no desenvolvimento das respostas imune do indivíduo, podendo ser encontrados nos gânglios linfáticos (Daleck, 2009).

3.2 – Etiologia:

Como falado anteriormente, a etiopatogenia dos mastocitomas e a razão para sua alta incidência ainda são desconhecidas. Alguns estudos conseguiram, em laboratório, transmitir o mastocitoma de um cão para outro através do tecido tumoral, sugerindo a possibilidade de uma causa viral, porém não há nenhuma evidência epidemiológica que demonstre a

possibilidade de transmissão horizontal deste tumor. (Daleck, 2009).

Como os mastócitos estão intimamente relacionados aos processos inflamatórios presente na pele e a maioria dos mastocitomas originam em locais onde já há uma lesão de pele preexistente, é sugerido que a reação inflamatória local da epiderme esteja intimamente relacionada à etiopatogenia desta neoplasia. Além disto, a maior ocorrência dos mastocitomas em determinadas raças de cães sugerem também uma predisposição genética no desenvolvimento desta patologia (Hahn *et al*, 2000).

É importante ressaltar que por se tratar de uma doença neoplásica a causa será sempre multifatorial, sendo muitas vezes difícil encontrar apenas um fator determinante para o desenvolvimento desta neoplasia (Hahn *et al*, 2000).

3.3 – Apresentação clínica e comportamento biológico:

Os Mastocitomas ocorrem como formação dermoepidérmicas, formação superficial que se movimenta com a pele ou formações subcutâneas, na qual a pele sobrejacente se movimenta livremente sobre o tumor. Macroscopicamente podem mimetizar qualquer lesão primária ou secundária de pele, incluindo pápula, nódulo, tumor e crosta. Macroscopicamente, cerca 15% de todos os mastocitomas em cães podem ser indistinguíveis dos lipomas subcutâneos comuns (Nelson e Couto, 2010).

As localizações mais comuns são tronco e períneo (50%), extremidades (40%) e cabeça e pescoço (10%). Os localizados na região prepucial, inguinal e perineal, na maioria das vezes apresentam malignidade maior do que os do tronco e extremidades e devem ser vistos com mais cautela por parte do clínico (Rogers, 1996).

A doença disseminada do mastocitoma, ocorre em cães e normalmente precede de uma lesão cutânea primária indiferenciada e, nesse caso, as principais alterações observadas são linfadenopatia, esplenomegalia e hepatomegalia. Não é raro observar, também, efusão peritoneal e pleural além da presença de síndromes paraneoplásicas nestes animais (Daleck, 2009).

As síndromes paraneoplásicas são sinais e sintomas presentes em pacientes com câncer, distantes do tumor ou de suas metástases. Representam um conjunto de manifestações extremamente complexas, as quais podem envolver vários sistemas do organismo do animal. Algumas síndromes paraneoplásicas têm sido associadas aos mastocitomas, devido a desgranulação e liberação na circulação das substâncias ativas presente no interior destas células. Dentre essas síndromes, observa-se a ulceração gastrointestinal, dificuldade de cicatrização de feridas, hipotensão e choque, edema local e anormalidades de coagulação (Lemarié *et al*. 1995).

Os mastocitomas caninos possuem um comportamento biológico muitas vezes imprevisível, o qual pode

variar desde um comportamento menos agressivo até um comportamento extremamente agressivo, levando a ocorrência de metástase e, eventualmente, a morte. Atualmente existe uma grande dificuldade em se prever este comportamento biológico, porém recentes descobertas através do uso da biologia molecular, como por exemplo o índice de proliferação celular, a localização de receptor KIT e a identificação da mutação no c-KIT, tem demonstrado resultados promissores na compreensão deste comportamento (Kiupel *et al.* 2004).

3.4 – Diagnóstico e Estadiamento:

A avaliação citológica através da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é provavelmente o método mais simples e menos invasivo para se chegar ao diagnóstico do mastocitoma (London e Seguin, 2003).

A cirurgia radical é o tratamento de escolha na maioria das vezes, então, todo esforço deve ser utilizado para se obter um diagnóstico definitivo no pré-operatório, já que o diagnóstico de mastocitoma influenciará no tipo e na extensão da intervenção cirúrgica (London e Seguin, 2003).

Os mastócitos se diferenciam das demais células principalmente pela presença de grânulos. O núcleo apresenta cromatina condensada, os nucléolos usualmente não são vistos e o citoplasma, na maioria das vezes, é escasso e preenchido por grânulos metacromáticos. Para as células indiferenciadas ou anaplásicas nas quais a presença dos grânulos característicos é

muito reduzida, o diagnóstico citológico pode ser mais difícil, com a necessidade de colorações especiais como o Giemsa e azul de toluidina (Baker e Lumsden, 1999).

No diagnóstico diferencial devem ser incluídos outros tumores de células redondas como o linfoma, plasmocitoma, histiocitoma, melanoma amelanótico e tumor venéreo transmissível. Apesar do diagnóstico ser quase sempre possível através da citologia, a biopsia excisional é necessária para a avaliação do grau histológico do tumor e para avaliar a presença ou não de margem cirúrgica. Nos casos em que tanto a citologia como a histopatologia não conseguem chegar a um diagnóstico definitivo de mastocitoma, é necessário realizar a imuno-histoquímica (London e Seguin, 2003).

Após o diagnóstico da neoplasia é preciso realizar o estadiamento clínico, devido a sua grande importância como fator prognóstico e na definição da abordagem terapêutica. Entre os objetivos do estadiamento clínico, está o detalhamento da extensão da doença, tanto local quanto à distância. Os tumores são estadiados de acordo com algumas regras internacionais, as quais foram desenvolvidas em sua maioria pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O estágio do tumor não deve ser confundido com a graduação histológica, o primeiro é realizado pelo clínico e o segundo pelo patologista (Leibman *et al.* 1999).

Todo mastocitoma tem potencial para levar a ocorrência de metástase, desta forma, todos os cães

devem ser estadiados de acordo com a extensão da doença. Isto é especialmente importante quando a Radioterapia é uma opção de tratamento, já que esta tem como objetivo tratar apenas a doença localizada (London & Seguin, 2003).

Dentre os exames que podem ser necessários para estadiar o paciente, estão: radiografia abdominal e torácica, ultrassonografia abdominal e citologia de linfonodos e medula óssea. O hemograma, perfil bioquímico completo e urinálise também são exames importantes para avaliar o estado geral do paciente, apesar de não influenciarem no estadiamento clínico (Abbas et al. 2000).

Animais com mastocitoma podem apresentar eosinofilia devido aos fatores quimiotáticos produzido pelos mastócitos. Anemia pode estar presente secundária a esplenomegalia ou a um sangramento intestinal (Hahn et al. 2000).

Na medula óssea normal, é incomum encontrar a presença de mastócitos, porém, em um estudo realizado em 51 aspirações de medula óssea de cães saudáveis, somente em duas observou-se a presença de um mastócito (Hahn *et al.* 2000). A invasão medular é caracterizada quando se observa 10 mastócitos em 1000 células nucleadas na medula óssea (Fox, 1998).

Pode ocorrer linfadenomegalia, no entanto, mastócitos podem estar presentes no linfonodo normal e reativo, o que pode dificultar a diferenciação entre neoplasia ou processo imunológico normal. Algumas vezes, o

exame histopatológico pode ser a opção para se determinar uma possível metástase no linfonodo (Bookbinder et al. 1992).

O envolvimento pulmonar é raro em cães, mas pode ocorrer linfadenopatia (esternal e hilar), efusão pleural e massas no mediastino (O'Keef *et al.* 1987). Como o mastocitoma pode se disseminar para baço, fígado e outras estruturas abdominais, a ultrassonografia é um método sensível para avaliar estes órgãos e, no caso de qualquer suspeita de acometimento visceral, a citologia aspirativa guiada por ultrassom deve ser realizada (Leibman et al. 1999; Hahn et al. 2000).

O estadiamento da doença está relacionado com a sua extensão no momento do diagnóstico. Para esta classificação utiliza-se segundo Fox (1998), o proposto pela organização mundial de saúde:

- Estádio 0: Tumor único, incompletamente excisado da derme.
- Estádio 1: Tumor único, confinado a derme, sem envolvimento de linfonodo regional.
- Estádio 2: Tumor único, confinado a derme, com envolvimento de linfonodo regional.
- Estádio 3: Tumores múltiplos ou grandes com ou sem envolvimento dos linfonodos regionais.
- Estádio 4: Tumores com metástase distante, incluindo invasão medular e presença de mastócitos no sangue

periférico, ou recorrência com metástases.

3.5 – Fatores prognósticos e preditivos:

Fatores prognósticos são parâmetros possíveis de serem mensurados no momento do diagnóstico e que servem como preditor da evolução da doença tumoral e da sobrevida do paciente. Fatores preditivos são parâmetros que influenciam diretamente na escolha de terapias específicas para o tratamento do tumor de forma individualizada. Alguns fatores prognóstico tem dupla função, além de exercer seu papel como fator prognóstico, tem um papel muito importante como fator preditivo (Fitzgibbons, 2000).

3.5.1 - Graduação histológica:

- Grau Histológico:

O grau histológico de um mastocitoma é definido após a sua retirada cirúrgica, o qual não é possível determinar somente através da avaliação citológica. A determinação do grau histológico é baseada nas características neoplásicas, como índice mitótico, quantidade de grânulos citoplasmáticos, grau de anisocitose e invasão do tumor no tecido vizinho, como proposto por Patnaik *et al.* 1984 (London e Seguin, 2003).

O sistema de graduação desenvolvido por Patnaik em 1984 é o mais utilizado nos dias de hoje, e define como grau 1 o mastocitoma bem diferenciado, grau 2 o moderadamente diferenciado e o grau 3 como o pouco

diferenciado. Quanto maior o grau do mastocitoma, ou seja, quanto menos diferenciado o tumor, pior será o prognóstico do paciente (Kiupel *et al.* 2004).

Devido à dificuldade de previsão do comportamento biológico e, conseqüentemente, da definição dos tratamentos instituídos, a busca por indicadores prognósticos mais precisos vem se intensificando e se diversificando na última década. A graduação histopatológica tem sido o método de eleição na tentativa de prever esse comportamento. Entretanto, conforme observado por diversos autores, tal procedimento baseia-se em parâmetros subjetivos, provocando variações intra e interobservador consideráveis, principalmente no que se refere aos tumores de diferenciação intermediária, ou seja grau 2. (Kiupel *et al.* 2004).

Em um estudo realizado por Kiupel *et al.* (2010) para avaliar a eficácia da graduação histológica proposta por Patnaik, 95 mastocitomas foram submetidos à avaliação histológica por 28 patologistas de 16 instituições. A concordância entre os profissionais foi de 75% para o diagnóstico de mastocitoma grau 3, e menos de 64% quando o diagnóstico foi para os mastocitomas de graus 1 e 2. Os resultados deste estudo mostraram uma diferença relevante entre eles no que diz respeito à graduação histológica deste tumor, mostrando que esta atual graduação não é tão confiável como demonstrado em estudos anteriores. Outro agravante, é que o mastocitoma grau 2 foi responsável por 53% dos diagnósticos, o que remete a uma

informação de baixo valor prognóstico. Baseado nessas porcentagens, um animal com o diagnóstico histológico de mastocitoma grau 2 apresenta 56% de chance de morrer em um intervalo inferior a 5 anos, e 44% de chances de ter uma sobrevida superior a este mesmo período. Dessa forma, aproximadamente 50% dos diagnósticos realizados através da graduação histológica proposta por Patnaik, apresentam um baixo valor prognóstico devido à ambiguidade desta classificação (Kiupel *et al.* 2010).

Baseado neste estudo, Kiupel *et al.* (2010) propõe que a solução para a grande variação intra e interobservador encontrada no uso da graduação Patnaik, é a adoção de um sistema fundamentado em critérios microscópicos simples e com apenas dois graus histológicos, o qual seria composto por mastocitoma de baixo grau histológico e mastocitomas de alto grau histológico.

3.5.2 – Índice de proliferação celular:

Devido a dificuldade em se determinar o comportamento biológico do mastocitoma canino apenas pela histologia, novas pesquisas estão sendo realizadas com o intuito de auxiliar na determinação do prognóstico e tratamento (Kiupel, *et al.* 2004).

Marcadores da proliferação celular vem sendo utilizado na medicina humana e mais recentemente na medicina veterinária como fator prognóstico das neoplasias. Com o uso da técnica de imuno-histoquímica, a qual utiliza de alguns anticorpos que ligam-se apenas às células em

replicação, é possível avaliar a taxa de proliferação tumoral. De uma forma geral, tumores com maiores índices proliferativos apresentam curso mais agressivo com aumento do risco de metástases, mas melhor resposta à quimioterapia (Sorenmo, 2003).

A proteína nuclear Ki-67 (reconhecida principalmente pelo anticorpo monoclonal MIB-1) é um dos principais marcadores de proliferação celular. Ela é expressa em todas as fase do ciclo celular, mas não é expressa nas células que não estão se replicando. O número relativo da Ki-67 em um determinado tecido é utilizado para determinar o número de células envolvidas no ciclo de replicação celular (Kiupel, *et al.* 2004).

O aumento na contagem da proteína Ki-67 foi significativamente associado com aumento na taxa de recidiva e recorrência dos mastocitomas. Além também de um menor tempo de sobrevida (Webster *et al.* 2006).

3.5.3 – Expressão do receptor KIT:

Diferentes padrões de expressão da proteína KIT têm sido descritos em mastócitos normais e nos mastócitos neoplásicos através da técnica de imuno-histoquímica. Mastócitos normais e alguns mastócitos neoplásicos expressam a proteína KIT somente na membrana celular, enquanto que, em muitos mastocitomas a proteína KIT acumula-se de forma focal ou aberrante no citoplasma (Webster *et al.* 2006).

Uma correlação entre a expressão do KIT e um maior grau histológico do mastocitoma vem sendo

feita, na qual os tumores bem diferenciados apresentam uma expressão do receptor KIT apenas na membrana celular (KIT 1) e os tumores pobremente diferenciados apresentam uma expressão do KIT no citoplasma celular (KIT 2 e KIT 3) (Kiupel, *et al.* 2004).

Até o momento foram identificados 3 padrões de KIT;

- 1) Padrão 1: a localização da proteína KIT é somente na membrana celular.
- 2) Padrão 2: a localização da proteína KIT aparece tanto na membrana celular como de forma focal no citoplasma.
- 3) Padrão 3: a localização da proteína KIT aparece de forma difusa no citoplasma.

Estudos mostram que o aumento na quantidade de proteína KIT no citoplasma celular está significativamente associado ao aumento da marcação nuclear da proteína Ki-67 e conseqüentemente aumento no índice de proliferação celular (Kiupel, *et al.* 2004).

3.5.4 – Pesquisa de mutação no gene c-KIT:

Os genes envolvidos no desenvolvimento dos mastocitomas estão sendo estudados por diversos pesquisadores. Estes estudos revelaram um número de mutações no “proto-oncogene c- KIT” em alguns tipos de tumores. O proto-oncogene *c-KIT* codifica o receptor tirosina-quinase KIT (CD117) na superfície celular, o qual induz uma cascata que leva a sobrevivência, proliferação e

diferenciação celular. Recentes estudos tem mostrado que existe uma grande relação entre graus histológicos mais altos e a ocorrência de mutação no gene c-KIT (Webster *et al.*, 2006).

Segundo Webster *et. al* (2006), a mutação no C-KIT foi identificada em 9 de 60 mastocitomas (15%), dos quais 4 foram identificados como grau histológico 2, e 5 foram identificados como grau histológico 3. De acordo com este estudo, animais com mutação no c-KIT apresentaram uma redução significativa no tempo de sobrevivida, um aumento na taxa de mortalidade relacionada à doença neoplásica e um aumento na taxa de recidiva do tumor.

Apesar de muitas vezes o mesmo tumor apresentar mutação no c-KIT e mudanças na localização do receptor KIT, estes são eventos separados, os quais ocorrem de maneira independente um do outro (Webster *et al.* 2006).

3.5- Tratamento:

A escolha do tratamento depende muito dos indicadores prognósticos e preditivos que foram discutidos anteriormente.

A cirurgia é o tratamento de escolha para todos os mastocitomas, mesmo que estes se apresentem como discretas massas. Muitos acabam ultrapassando as bordas palpáveis pelo clínico. Em geral, recomenda-se que as margens cirúrgicas devem ter no mínimo três centímetros em cada direção da massa. Todo o tecido removido deve ser submetido à histopatologia para identificar qualquer

área com excisão incompleta. Apesar das margens na histologia se mostrarem limpas, não é garantido que não haja recidiva do tumor, principalmente quando se trata de uma mastocitoma grau 2 ou 3. Isto ocorre provavelmente devido à manipulação do tumor e a ruptura de ductos linfáticos que podem levar à disseminação de células cancerígenas no local da cirurgia (Rogers, 1996).

Uma dificuldade em se avaliar as margens cirúrgicas é que os mastócitos também estão presentes nos tecidos normais, com isto, o patologista deve saber distinguir se um determinado mastócito presente na margem cirúrgica é uma célula normal ou uma célula neoplásica (London e Seguin, 2003).

Segundo, Hahn *et al*, (2000) 83% dos cães com mastocitoma grau 1, 44% com mastocitoma grau 2 e 6 % com mastocitoma grau 3, sobreviveram mais que 1500 dias após a retirada cirúrgica sem nenhum outro tratamento associado.

Os tratamentos pós-cirúrgico são recomendados da seguinte forma (London e Seguin, 2003):

Grau 1: Excisão cirúrgica completa: nenhuma outra terapia

Grau 1: Excisão cirúrgica incompleta: realização de nova cirurgia ou radioterapia quando a cirurgia não é possível.

Grau 2: Excisão cirúrgica completa: considerar radioterapia caso as margens cirúrgicas estejam pequenas.

Grau 2: Excisão cirúrgica incompleta: realização de nova cirurgia ou radioterapia quando cirurgia não é possível.

Grau 3: Excisão cirúrgica completa: quimioterapia.

Grau 3: Excisão cirúrgica incompleta: quimioterapia com ou sem radioterapia.

A citorredução é uma boa opção para aqueles tumores de mastócito que se apresentam em regiões difíceis de serem operadas. Através da utilização de alguns fármacos, dentre eles a prednisona por via oral e a triancilonona intralesional, é possível reduzir consideravelmente o tamanho de uma mastocitoma a ponto de possibilitar um procedimento cirúrgico ou melhorar a qualidade de vida do paciente (London e Seguin, 2003).

A Radioterapia se mostrou bastante efetiva para eliminar a doença microscópica após a completa excisão cirúrgica dos mastocitomas grau 1 e 2 (90% dos animais com mais de três anos com a doença controlada). Infelizmente animais com mastocitoma grau 3 não respondem tão bem, pois apesar da radioterapia prevenir a recidiva local do tumor, estes animais acabam desenvolvendo a doença metastática (Rogers, 1996).

No caso de doença macroscópica, quando a cirurgia não é uma opção, a radioterapia pode ser recomendada apesar de que os resultados não demonstram uma aumento na sobrevida do paciente, e sim uma melhor qualidade de vida do mesmo. É importante ressaltar que a radioterapia

não deve ser usada como primeira terapia quando a cirurgia é uma opção viável (Rogers, 1996).

A quimioterapia deve ser utilizada nos casos citados anteriormente. Dentre as opções de drogas utilizadas, pode-se citar a prednisona, a lomustina, a vimblastina, ciclofosfamida e o clorambucil (London & Seguin, 2003).

O desenvolvimento de novos fármacos que inibem os receptores tirosina-quinase, representam uma terapia-alvo relevante e um avanço importante no tratamento do mastocitoma canino. Em um estudo, London et al. (2009), selecionou cães com mastocitomas recorrentes de graus II e III e demonstrou a eficácia do fosfato de toceranib em 60% dos pacientes com mutação no *c-KIT* e em 31,3% dos pacientes sem mutação (London, 2009).

4- Considerações finais:

O mastocitoma é uma neoplasia de alta incidência nos cães, a qual muitas vezes leva o animal a morte. O diagnóstico através da punção aspirativa por agulha fina é o método mais simples e menos invasivo para se chegar ao diagnóstico do mastocitoma. A avaliação dos fatores prognósticos e preditivos é de extrema importância para uma conduta terapêutica adequada e um sucesso no tratamento.

Recentes descobertas como a avaliação da taxa de proliferação celular

através da proteína nuclear Ki-67, a localização do receptor KIT e a mutação no gene *c-KIT*, apresentam avanços importantes na compreensão do mastocitoma canino e devem ser aplicados na rotina clínica. O mesmo acontece com os fármacos que inibem os receptores tirosina-quinase, os quais são uma boa opção para casos específicos da doença. Apesar de todos os esforços para uma melhor compreensão do comportamento biológico desta neoplasia, o conhecimento ainda é escasso, principalmente no que diz respeito ao estabelecimento de um prognóstico preciso.

Dessa forma, o clínico precisa sempre priorizar a punção aspirativa por agulha fina ao se deparar com qualquer massa presente no seu paciente, independente do aspecto macroscópico desta. A cirurgia sempre é a primeira opção para tratar os mastocitomas, e a localização que este se encontra é um fator importante a ser levado em consideração por parte do clínico e do cirurgião. Quando a cirurgia não é viável, a citorredução deve ser empregada. O ideal é que sempre se realize a imuno-histoquímica para avaliar a taxa de proliferação celular e a localização do receptor KIT, além do PCR para avaliar uma possível mutação no gene *c-KIT* proto-oncogene. Nos casos em que o mastocitoma apresenta padrão KIT 2 ou KIT 3 e mutação no gene *c-kit*, o uso de fármacos que inibem os receptores tirosina-quinase são uma boa opção de tratamento.

5 -Referências Bibliográficas:

- 1- ABBAS A. K., LICHTMAN, A. H., POBER, J. S. **Cellular and molecular immunology**. 4.ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000. p. 235–67.
- 2- BENTUBO, H.D.L. et al. Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil). **Ciência Rural**, v.37, n.4, p.1021-1036, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782007000400016>>. Acesso em: 06 fev. 2012.
- 3- BOOKBINDER, P. F., BUTT, M. T., HARVEY, H. J. Determination of the number of mast cells in lymph node, bone marrow, and buffy coat cytologic specimens from dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, p. 1648–1650, 1992.
- 4- COUTO, C. G., Neoplasias Específicas em Cães e Gatos. In: NELSON, R. W., COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap.82. p.1201-1205.
- 5- DALECK, C. R., ROCHA, N. S., FURLANI, J. M. et al. Mastocitoma. In: DALEK, C. R., DE NARDI, A. B., RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. 1.ed. São Paulo: Roca, 2009. cap.16. p.281-292.
- 6- DUNCAN, J.R. PRASSE, K.W. Cytology of Canine Cutaneous Round Cell Tumours. **Veterinary Pathology**, v.16, n.4, p.673-679, 1979.
- 7- FOX, L. E. Mast cell tumors. In: MORRISON, W. B. **Cancer in dogs and cats medical and surgical management**. 1^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. cap. 30, p.479-488.
- 8- FITZGIBBO, B. C. Prognostic Factors in Breast Câncer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Archive Pathology Laboratory Medical** —Vol 124, July 2000
- 9- HAHN, K. A., KING, G. K., HARRIS, F. D., et al. The usefulness of hepatic and splenic fine needle aspiration cytology in the clinical staging of canine cutaneous mast cell tumors. An evaluation of 88 dogs (1987–1998). **Proceedings of the Mid-Year Conference of the Veterinary Cancer Society**, 2000. p. 23.
- 10- JAIN, N. C. The Basophilis and Mast Cell. In: JAIN, N.C. **Essentials of Veterinary Hematology**, 1^a ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. cap. 15, p.258-365.
- 11- KIUPEL, J. D. M., WEBSTER, J. B., KANEENE, R., et al. The Use of KIT and Tryptase Expression Patterns as Prognostic Tools for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. **Veterinary Pathology**, p.371-377, 2004.

-
- 12- KIUPEL, J. D. M., WEBSTER, K. L., BAILEY, S. Proposal of a 2-Tier Histologic Grading System for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors to More Accurately Predict Biological Behavior. **Veterinary Pathology**, p.48-147, 2010.
- 13- LEIBMAN, N. F., GUILPIN, V. O., FETTMAN, M. J., et al. Cytologic comparison of mast cell numbers in liver and spleen of normal dogs and dogs with mast cell tumors. **Proceedings of the 19th Annual Veterinary Cancer Society Conference**, p. 28, 1999.
- 14- LEMARIÉ, R. J., LEMARIÉ, S. L., HEDLUND, C. S. Mast cell tumours: Clinical management. **Small Animal Oncology**, v.17, n.9, p.1085-1099, September, 1995.
- 15- LONDON, C. A., SEGUIN, B. Mast cell tumors in the dog. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v.33. p.473-489, 2003.
- 16- LONDON, C.A., 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**, v.15, p.3856-3865, 2009.
- 17- O'KEEFE, D. A., COUTO, C. G., BURKE-SCHWARTZ, C., et al. Systemic mastocytosis in 16 dogs. **Java Veterinary Internal Medicine**, p.75-80, 1987.
- 18- PATNAIK, A. K., EHLER, W. J., MACEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumors: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary Pathology**, p.469-474, 1984.
- 19- ROGERS, K. S. Mast cell tumors. **Veterinary Clinics of North American: Small Animal Practice**, v.26, n.1, p.87-101, January, 1996.
- 20- SORENMO, K. Canine mammary gland tumors. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.33, p.573-596, 2003. Disponível em: <<http://www.vetsmall.theclinics.com/article/S01-5616%2803%2920-2/fulltext>>
- 21- WITHROW, S. J. Soft tissue sarcomas. **The Veterinary Quarterly**, v.20, suppl1, p.16- 21, 1998.
- 22- WEBSTER, J. D., YUZBASIYAN-GURKAN, V., KANEENE, J. B., et al. The Role of c-KIT in Tumorigenesis: Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. **Neoplasia**, V. 8, No. 2, p. 104 – 111, 2006.
