

Palabras clave:

Canino, mastocitoma cutáneo de alto grado, escisión quirúrgica, linfadenectomía, terapia adyuvante

Keywords:

Canine, high-grade cutaneous mast cell tumor, surgical excision, lymphadenectomy, adjuvant therapy

Resultados clínicos de perros con mastocitomas cutáneos de alto grado

Siew Mei Ong^{1,2*}, Charly McKenna³, Christopher Pinard^{3,4,5,6}, Danielle Richardson³ y Michelle L. Oblak^{3*}

¹Department of Companion Animal Medicine and Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Universiti Putra Malaysia, Serdang, Malaysia

²UPM-MAKNA Cancer Research Laboratory, Institute of Bioscience, Universiti Putra Malaysia, Serdang, Malaysia

³Department of Clinical Studies, Ontario Veterinary College, University of Guelph, Guelph, ON, Canada

⁴Department of Oncology, Lakeshore Animal Health Partners, Mississauga, ON, Canada

⁵Centre for Advancing Responsible & Ethical Artificial Intelligence, University of Guelph, Guelph, ON, Canada

⁶ANI.ML Research, ANI.ML Health Inc., Toronto, ON, Canada



Resultados clínicos de
perros con
mastocitomas cutáneos de
alto grado



<https://axoncomunicacion.net/resultados-clinicos-de-perros-con-tumores-cutaneos-de-mastocitos-de-alto-grado/>

Resumen

Objetivos

Evaluar los factores pronósticos y el resultado del tratamiento en perros con mastocitomas cutáneos de alto grado (MTCAG).

Métodos

Se revisaron los historiales médicos, en una única institución, de perros con diagnóstico histopatológico de MTCAG. Se documentaron los factores clínicos, las variables relacionadas con el tratamiento y las terapias adyuvantes para evaluar su asociación con los resultados clínicos. Se realizaron análisis comparativos y de supervivencia mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, log-rank y la prueba de probabilidad exacta de Fisher.

Resultados

La media de supervivencia global para los 77 perros fue de 317 días (rango 20-3041 días), con medidas de supervivencia a los 6 meses, 1 año y 2 años del 69%, 50% y 30%, respectivamente. Los perros tratados quirúrgicamente tuvieron una supervivencia significativamente más prolongada y una probabilidad 6,88 veces mayor de sobrevivir más allá de los 5,5 meses. La presencia de metástasis en la estadificación inicial se asoció en gran medida con peores resultados, ya que los perros sin metástasis en la estadificación inicial tenían 6,94 veces más probabilidades de sobrevivir más de los 2 años. Las cirugías con márgenes incompletos presentaron una mayor tasa de recurrencia local (58%) en comparación con aquellas con márgenes limpios (26%). A pesar del tratamiento agresivo, el 75% de los perros que recibieron concurrentemente terapia quirúrgica y adyuvante experimentaron progresión de la enfermedad. La extirpación de ganglios linfáticos, la localización del tumor, el número de tumores y la recurrencia local no se asociaron con el resultado general.

Relevancia clínica

La combinación de terapia local agresiva y quimioterapia sistémica adyuvante proporciona un notable beneficio en la supervivencia de perros con MTCAG. El limitado beneficio terapéutico de la extirpación locorregional de los ganglios linfáticos, combinado con una tasa metastásica persistentemente alta a pesar de la quimioterapia sistémica, pone de relieve la necesidad crítica de estrategias terapéuticas regionales y sistémicas más eficaces para los pacientes con MTCAG.

Introducción

Los mastocitos son células inmunitarias granulares ampliamente reconocidas por su papel central en diversas reacciones inflamatorias e inmunológicas^{1,2}. Estas células derivan de células madre hematopoyéticas y migran a diversos tejidos, en particular a superficies expuestas al ambiente externo, como la piel, el tracto respiratorio y el tracto gastrointestinal^{1,2}. Los mecanismos que subyacen





a la transformación neoplásica de los mastocitos permanecen en gran medida sin identificar; sin embargo, se han implicado causas genéticas subyacentes y mutaciones del gen KIT³⁻⁶.

Los tumores de mastocitos son la neoplasia cutánea maligna más común en perros, presentando una variación significativa en su presentación y comportamiento biológico, desde formas benignas hasta formas altamente agresivas con un potencial metastásico notablemente mayor⁷⁻¹¹. Además, la manifestación de trastornos paraneoplásicos, atribuibles a la liberación de histamina, heparina, factor quimiotáctico de eosinófilos y enzimas proteolíticas de los gránulos de mastocitos, incluyendo el signo de Darier, la ulceración gastrointestinal, la coagulopatía, la hipotensión y el colapso circulatorio, presenta desafíos adicionales en el tratamiento de estos tumores¹²⁻¹⁴. Se ha prestado mucha atención a la búsqueda de marcadores pronósticos para guiar las decisiones de tratamiento, explorándose factores como el grado histológico^{10,11,15-17}, el recuento mitótico¹⁸, el estadio clínico^{19,20}, la localización anatómica²¹, la densidad de microvasos²² y las mutaciones del gen c-kit^{6,23,24}.

El grado histológico se considera generalmente el factor predictivo más fiable y consistente para los tumores de mastocitos cutáneos caninos (MTC)^{10,11,16,20}. El sistema de clasificación de 3 niveles (Patnaik), ampliamente adoptado desde 1984, clasifica los MTC cutáneos en grado I (bajo grado), II (grado intermedio) o III (alto grado)¹⁰, mientras que un nuevo sistema de clasificación de 2 niveles (Kiupel) los divide en grados bajo y alto¹⁶. La mayoría de los mastocitomas cutáneos de bajo grado (MTCBG) se tratan eficazmente con una extirpación quirúrgica amplia, aunque un pequeño subgrupo puede presentar un comportamiento agresivo, lo que lleva a metástasis y potencialmente a la muerte²⁵. Por el contrario, los perros con tumores de alto grado (MTCAG) tienen un pronóstico más desfavorable, con tasas de metástasis que oscilan entre el 55% y el 96%, y las muertes a menudo ocurren durante el primer año tras el diagnóstico^{10,11,16,17,20,26}. En los últimos años, se han realizado numerosos estudios clínicos para evaluar el comportamiento y las estrategias terapéuticas para los MTCAG, incluyendo la administración neoadyuvante de vinblastina²⁷, la terapia combinada con vinblastina y fosfato de toceranib²⁸, la terapia con lomustina y prednisona²⁹ y la extirpación de ganglios linfáticos³⁰. Sin embargo, la mayoría fueron ensayos no aleatorizados con tamaños de muestra inadecuadamente pequeños, probablemente debido a la baja incidencia de MTCAG (4-20%) y a la complejidad de los ensayos controlados aleatorizados^{10,16,31,32}.

El objetivo de este estudio retrospectivo fue ampliar nuestro conocimiento actual sobre los factores pronósticos y los resultados en perros con MTCAG tratados con diferentes protocolos terapéuticos en el ámbito clínico.

Métodos

Se revisaron retrospectivamente los historiales médicos de los perros propiedad de clientes que se presentaron en el Hospital de Animales de Compañía de la Facultad de Veterinaria de Ontario, de la Universidad de Guelph, para detectar diagnósticos histopatológicos de MTC cutáneos de alto grado (Kiupel), grado II (Patnaik) con crite-

rios histológicos compatibles con MTC cutáneos de alto grado Kiupel o grado III, entre 2007 y 2024. Solo se incluyeron en el análisis los perros con un período de seguimiento de al menos 6 meses o aquellos que fallecieron en los 6 meses posteriores al diagnóstico de MTC de alto grado.

También se incluyeron en el análisis los perros con múltiples MCT, al menos uno de los cuales era MTCAG, y aquellos diagnosticados con MTCAG post mortem que cumplieron los criterios de inclusión. Se excluyeron del estudio los perros con tumores mucocutáneos o subcutáneos.

Los datos recopilados de las historias clínicas incluyeron la descripción del paciente (edad, raza, sexo y peso corporal), las investigaciones diagnósticas y de estadificación inicial, los detalles del tratamiento (fecha de la biopsia incisional o excisional, integridad de la escisión quirúrgica, linfadenectomía), así como información sobre quimioterapia y radioterapia, si se administró. También se registraron los resultados de la autopsia, cuando estaban disponibles. La información de seguimiento se obtuvo de las historias clínicas o mediante comunicación telefónica con los veterinarios remitentes.

Las características tumorales evaluadas incluyeron la ubicación anatómica (cabeza/cuello, tronco, extremidades, perineo/inguinal/prepucio/cola, o multifocal si los tumores se localizaban en más de una de estas localizaciones) y si existían antecedentes de TCM previo. La escisión quirúrgica se consideró completa si no se observó tumor residual microscópico en el margen de resección, y la presencia de tumor residual en el margen de resección se consideró una escisión incompleta. La recurrencia local se definió como el recrecimiento de un tumor en la zona quirúrgica según lo indicado en la historia clínica, y los tumores que se desarrollaron en zonas distantes tras el inicio del tratamiento se clasificaron como lesiones de novo. La localización de la enfermedad metastásica se registró según los hallazgos citológicos o histológicos durante los procedimientos de reestadificación o la autopsia.

La media de supervivencia se calculó desde la fecha de inicio del tratamiento (cirugía o quimioterapia neoadyuvante) hasta la fecha de fallecimiento o censura. Se censuraron los perros que se perdieron durante el seguimiento, fallecieron por causas no relacionadas con el MTC o estaban vivos en el momento del análisis estadístico. Los datos continuos se analizaron para determinar la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos con distribución normal se expresaron como media \pm DE, y los datos con distribución no normal se expresaron como media (rango). Los gráficos de supervivencia se generaron mediante el método de producto límite de Kaplan-Meier. Las variables evaluadas para determinar su asociación con la TSM incluyeron sexo, localización anatómica, presencia de metástasis en la estadificación inicial, protocolo de tratamiento (escisión quirúrgica, linfadenectomía y administración de quimioterapia con o sin radioterapia [RT]) y la completitud de la escisión quirúrgica. Las asociaciones entre diversas variables categóricas y los resultados (margen quirúrgico, recurrencia local y metástasis) se evaluaron mediante la prueba de probabilidad exacta de Fisher.





Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS Statistics versión 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.), y se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron en este estudio 77 perros de propietarios. La edad media al diagnóstico fue de $8,3 \pm 0,3$ años (rango: 2,0-13,8 años) y la media de peso fue de 28,5 kg (rango: 3,4-83,0 kg). La población del estudio consistió en 39 hembras castradas, 1 hembra intacta, 34 machos castrados y 3 machos intactos. Se identificaron 26 razas; labradores retrievers ($n = 17$, 22%), mestizos ($n = 17$, 22%) y golden retrievers ($n = 7$, 9%) estuvieron sobrerrepresentados. Con seis cruces de retriever incluidos en la categoría de razas mixtas, los retrievers representaron hasta el 39% ($n = 30$) de la población del estudio. Las razas relacionadas con el bulldog, como el Boston Terrier ($n = 3$), el Bulldog Americano ($n = 2$), el Bulldog Francés ($n = 2$), el Bulldog Inglés ($n = 1$) y el Bulldog Alapaha de Sangre Azul ($n = 1$), representaron el 12%.

La localización principal del MTCAG se registró en tronco ($n = 28$, 36%), extremidades ($n = 20$, 26%), cabeza/cuello ($n = 19$, 25%), perineo/inguinal/cola/prepucio ($n = 7$, 9%) y multifocal ($n = 3$, 4%).

Las investigaciones de estadificación no fueron estandarizadas, pero incluyeron radiografías torácicas ($n = 59$, 77%), ecografía abdominal ($n = 67$, 87%), evaluación citológica y/o histológica de ganglios linfáticos regionales ($n = 32$, 41%), citología del hígado ($n = 46$, 60%), bazo ($n = 50$, 65%) y médula ósea ($n = 2$, 0,03%), e imágenes mediante tomografía computarizada ($n = 2$, 0,03%) y resonancia magnética ($n = 1$, 0,01%). Se identificó metástasis en 25 perros (37%), incluidos 22 con afectación de ganglios linfáticos regionales, dos con metástasis tanto en ganglios linfáticos como en bazo, y uno con diseminación a ganglios linfáticos, bazo e hígado. Además, 23 perros (30%) con MTCAG también tenían MTCBG o MTC subcutáneo. Los perros se sometieron a diversos procedimientos de reestadificación no estandarizados, a criterio del clínico o del propietario, incluyendo radiografías torácicas, ecografía abdominal y examen citológico del hígado, bazo, ganglios linfáticos regionales y nuevos tumores cada 3 o 6 meses. Se realizaron autopsias (PM) a ocho perros. Al final del estudio, se documentó metástasis en el 58% de la población estudiada ($n = 45$). Las localizaciones más comúnmente afectadas fueron los ganglios linfáticos ($n = 27$, con 6 confirmados mediante PM), el bazo ($n = 14$, con 4 confirmados mediante PM) y el hígado ($n = 10$, con 5 confirmados mediante PM). Las localizaciones menos frecuentemente afectadas, todas identificadas mediante PM, incluyeron los riñones ($n = 3$), los pulmones ($n = 2$), el corazón ($n = 2$) y la médula ósea ($n = 2$). Se observaron casos aislados en la glándula suprarrenal, la pleura, el páncreas, el tracto gastrointestinal, el epiplón y el mesenterio. La media de supervivencia global (MSG) fue de 317 días (rango: 20-3041 días), con tasas de supervivencia a los 6 meses, 1 año y 2 años del 69%, 50% y 30%, respectivamente. La ubicación del tumor primario de los MTCAG y la presencia de MTCBG adicional o MTC subcutáneo no tuvieron



un impacto significativo en la metástasis ni en la MSG. Sin embargo, los perros con metástasis en la estadificación inicial tuvieron una MSG significativamente más corta ($p < 0,001$; MST = 182 días, **Figura 1**). Cabe destacar que los perros sin metástasis en la estadificación inicial tuvieron 6,94 veces más probabilidades de sobrevivir más de 2 años.

Del total, 65 perros recibieron quimioterapia después de la resección del tumor, seis perros se sometieron solo a tratamiento quirúrgico, cinco perros fueron tratados con quimioterapia con o sin RT y un perro no recibió ningún tratamiento según el criterio del clínico o del propietario. Las quimioterapias de primera línea y de rescate incluyeron protocolos basados en vinblastina, protocolos basados en CCNU, inhibidores de la tirosina quinasa (toceranib, imatinib o masitinib), vincristina con ciclofosfamida, inyección intralesional de triamcinolona, hidroxurea y prednisona. El MSG de los perros que se sometieron a tratamiento quirúrgico ($n = 71$, MSG = 385 días) fue más largo que el de los perros que recibieron solo tratamiento no quirúrgico ($n = 6$, MSG = 137 días, $p = 0,016$, **Figura 2**). Los perros que se sometieron a tratamiento quirúrgico tuvieron 6,88 veces más probabilidades de sobrevivir más de 5,5 meses. A pesar del tratamiento agresivo, el 75% ($n = 49$) de los perros que recibieron terapia quirúrgica y no quirúrgica concurrente ($n = 65$) experimentaron progresión de la enfermedad, incluyendo lesiones de novo ($n = 32$, 49%), recurrencia local ($n = 17$, 26%) y metástasis en los ganglios linfáticos ($n = 24$, 37%), bazo ($n = 12$, 18%) e hígado ($n = 8$, 12%). Aunque no estadísticamente significativo, los pacientes quirúrgicos que recibieron quimioterapia combinada y RT ($n = 17$, MSG = 716 días) mostraron mejores resultados de supervivencia que aquellos que recibieron quimioterapia sola ($n = 48$, MSG = 317 días, **Tabla 1**). El perro, que no se sometió a ningún tratamiento, sobrevivió 409 días antes de que se le practicara la eutanasia humanitaria debido a la progresión de la enfermedad.

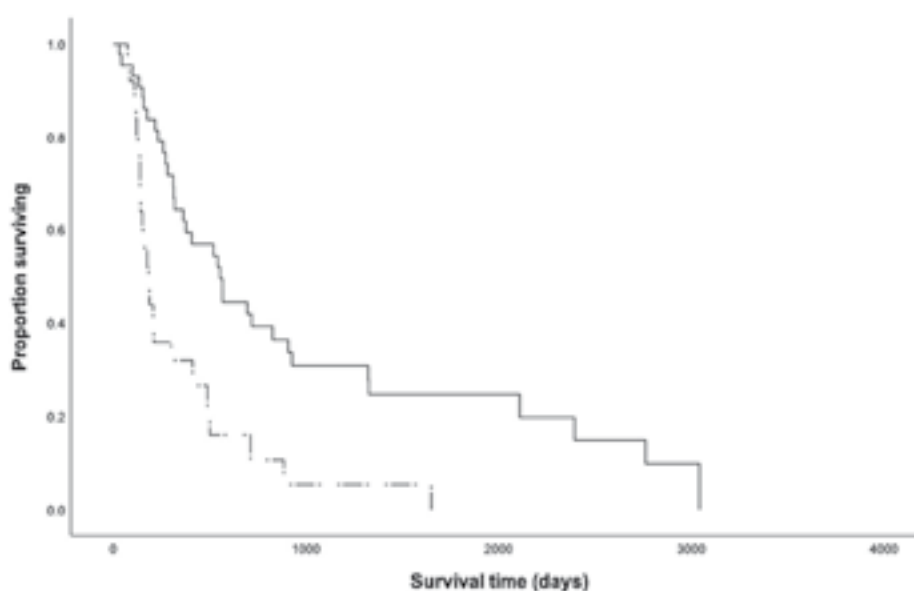


Figura 1. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para 68 perros con tumores cutáneos de mastocitos de alto grado, con metástasis ($n = 25$, línea discontinua) y sin ($n = 43$, línea continua) en la estadificación inicial. La mediana de supervivencia de los perros sin metástasis (554 días) fue significativamente más larga que la de los perros con metástasis en la estadificación inicial (182 días, $p < 0,001$).

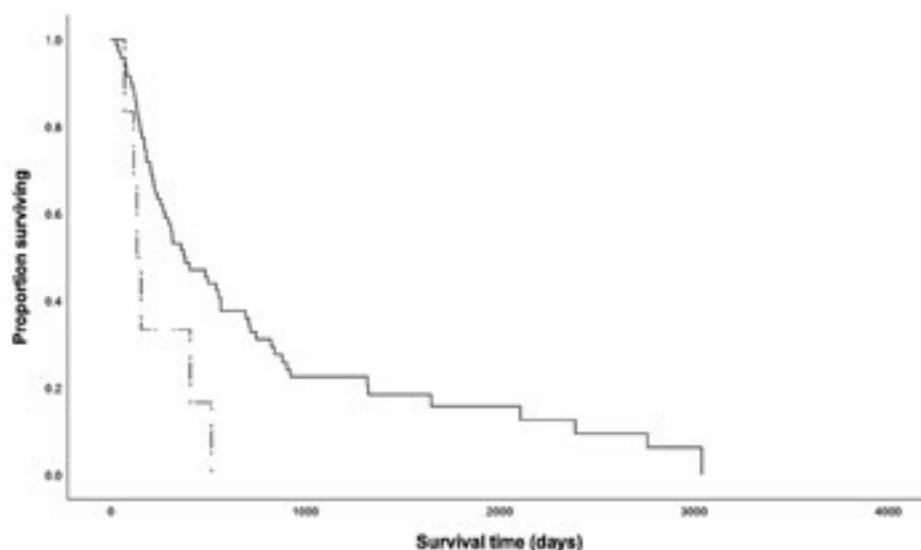


Figura 2. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para 77 perros con tumores cutáneos de mastocitos de alto grado que se sometieron ($n = 71$, línea continua) y no se sometieron ($n = 6$, línea discontinua) a la escisión quirúrgica de los tumores. El tiempo medio de supervivencia de los perros que se sometieron a cirugía (385 días) fue significativamente más largo que el de los perros que no se sometieron a escisión quirúrgica (137 días, $p = 0,016$).

Se realizó linfadenectomía en 27 perros (35%), con análisis histopatológico disponible para 25 de ellos. Se detectó metástasis ganglionar en el 63% ($n = 17$) de los ganglios linfáticos extirpados. La extirpación ganglionar no supuso una ventaja significativa en la supervivencia (**Tabla 1**) ni una reducción notable de la diseminación metastásica. Además, la linfadenectomía no aportó un beneficio claro en la supervivencia de los perros con ganglios linfáticos metastásicos ($p = 0,694$). La MSG para perros con metástasis en ganglio linfático que no se sometieron a linfadenectomía fue de 161 días, en comparación con 182 días para los que se sometieron al procedimiento.

Para evaluar el impacto de los márgenes quirúrgicos en la recurrencia local, solo se analizaron las lesiones quirúrgicas con un seguimiento mínimo de 6 meses después de la operación, a menos que la recurrencia se produjera dentro de los 6 meses. Un total de 54 MTCAG, incluyendo MTCAG recurrentes, extirpados quirúrgicamente de 49 perros, cumplieron este criterio (64% de los perros incluidos). Los márgenes quirúrgicos incompletos se asociaron significativamente con la recurrencia local (odds ratio = 3,97; $p = 0,037$; **Tabla 2**), pero no con el desarrollo de metástasis posoperatoria ni con el tiempo de supervivencia. De las 19 masas con márgenes quirúrgicos incompletos, 11 (58%) desarrollaron recurrencia local, mientras que nueve (26%) de las 35 masas con márgenes completos recurrieron. La mediana de tiempo hasta la recurrencia local fue de 140 días. Siete de las 19 zonas quirúrgicas con márgenes incompletos se trataron con RT, y el 43% ($n = 3$) de estas zonas experimentaron recurrencia de MTC. Los datos de este estudio no demostraron un beneficio significativo en la recurrencia local con la quimioterapia y la RT concurrentes (**Tabla 2**).

Al final del estudio, 62 perros fallecieron o fueron sacrificados por las siguientes causas: causas relacionadas con MTC ($n = 52$), causas indeterminadas ($n = 6$) y causas no relacionadas con MTC ($n = 4$).

Tabla 1. Análisis univariado que evalúa la influencia de factores clínicos seleccionados en la supervivencia en perros con tumores cutáneos de mastocitos de alto grado.

Variable	N	% supervi- vencia a 6 meses	% supervi- vencia a 1 año	% supervi- vencia a 2 años	MSG	Valor <i>p</i>
Localización						
Tronco	28	71	43	36	376	0,204
Extremidad	20	75	65	27	409	
Cabeza/cuello	19	74	53	27	309	
Perineo/inguinal/cola/ prepucio	7	57	57	38	567	
Multifocal	3	33	0	0	157	
Metástasis en la estadificación inicial						
No	43	83	62	39	554	<0,001
Si	25	48	32	11	182	
Tratamiento quirúrgico						
No	6	33	33	0	137	0,016
Si	71	73	52	33	385	
Tratamiento quirúrgico con						
No quimioterapia /RT	6	33	33	33	110	0,268
Quimioterapia	48	73	48	28	317	
Quimioterapia + RT	17	88	69	46	716	
Linfadenectomía						
No	50	70	54	36	406	0,112
Si	27	70	44	20	309	
Márgenes histopatológicos						
Completos	33	97	72	58	882	0,108
Incompletos	16	94	68	14	517	

RT: radioterapia

Quince perros fueron excluidos del análisis, incluyendo 12 que seguían vivos y tres que se perdieron durante el seguimiento. Un subconjunto de la población del estudio presentó una o más de las siguientes comorbilidades: trastornos cardiovasculares (n = 9), enfermedades neurológicas (n = 5), trastornos musculoesqueléticos (n = 3), melanoma (n = 2), hemangiosarcoma (n = 1), carcinoma de células escamosas (n = 1), adenocarcinoma renal (n = 1), carcinoma anaplásico (n = 1), sarcoma de tejidos blandos (n = 1), sarcoma histiocítico pulmonar primario (n = 1), masa duodenal (n = 1) e insuficiencia renal crónica (n = 1). No se encontró asociación entre el sexo, el número de MTC en la presentación, la recurrencia local y el tiempo de supervivencia.



Discusión

Este estudio relata los resultados de 77 perros con MTCAG tratados con diversos regímenes, según el criterio del clínico y la decisión del propietario. Diversos estudios sobre HGMCT caninos tratados únicamente con cirugía han mostrado tiempos de supervivencia variables, que van desde 98 días hasta 278 días (16, 19, 33, 34). El tiempo de supervivencia mínima (MSG) de todos los perros de este estudio fue de 317 días, con tasas de supervivencia a los 6 meses, al año y a los 2 años del 69%, el 50% y el 30%, respectivamente. Nuestros resultados confirman que los perros con MTCAG pueden tener un pronóstico favorable si reciben tratamiento, especialmente con intervención quirúrgica. Se observó una tendencia hacia una mejor supervivencia en perros con márgenes quirúrgicos completos (MSG = 882 días) y en aquellos que recibieron cirugía y quimioterapia simultáneamente y RT (MST = 716 días), lo que enfatiza la importancia del control local en perros con MTCAG. Hume et al. (15) también describieron un beneficio de supervivencia asociado con el control local del tumor en perros con MCT de grado III. Cabe destacar que el número de perros que no se sometieron a tratamiento quirúrgico en nuestro estudio fue pequeño ($n = 6$), y cuatro de estos perros presentaron múltiples masas y/o metástasis en la estadificación inicial. Combinado con la ausencia de estratificación por estadio clínico y diámetro del tumor, estos factores probablemente afectaron la solidez de nuestro análisis estadístico para este subconjunto de la población.

Los perros con MTCBG pueden tener un buen pronóstico a largo plazo después de la escisión completa del tumor primario, lo que hace que una escisión quirúrgica amplia con márgenes adecuados sea crucial para un resultado exitoso³⁵. Nuestros hallazgos mostraron que los márgenes quirúrgicos inadecuados en los MTCAG aumentaron el riesgo de recurrencia local del tumor, lo que ocurrió en el 58% de los perros. Incluso con la escisión completa, persistía un riesgo significativo de recurrencia, con un 26% de tumores que recurrían tras la resección completa. Este hallazgo concuerda con un estudio previo, que reportó una tasa de recurrencia local significativamente mayor en los MTCAG (36%) en comparación con los MTCBG (4%), a pesar de la resección completa³⁵. Sin embargo, la precisión de la evaluación de los márgenes quirúrgicos en este estudio podría

Tabla 2. Efecto de los márgenes quirúrgicos y la radioterapia recurrencia local

Variables	n	Recurrencia local		Valor p
		n	%	
Márgenes quirúrgicos				
• Completo	35	9	26	0.037
• Incompleto	19	11	58	
Radioterapia*				
• No	12	8	67	0.297
• Si	7	3	43	

*Sólo se incluyeron en el análisis estadístico las zonas quirúrgicas con márgenes incompletos.



haberse visto comprometida por el método utilizado para cuantificar los márgenes histológicos libres de tumor. El corte tangencial, una técnica conocida por su mayor sensibilidad para identificar márgenes incompletos³⁶, no se aplicó de forma consistente y podría haber resultado en clasificaciones de falsos negativos. En oncología veterinaria, la definición de escisión histológica completa sigue sin estar definida, con márgenes libres de tumor aplicados de forma inconsistente y, a menudo, sin evidencia que los respalde. Para abordar esta deficiencia, adoptamos el sistema de clasificación R, ampliamente utilizado en oncología humana, donde un margen libre de tumor histológico mayor de 0 mm se considera una escisión completa y tiene un alto valor pronóstico para la mayoría de los tumores malignos en humanos³⁷.

En teoría, cabría esperar un recrecimiento local en todos los pacientes con escisión quirúrgica incompleta, lo cual no se observó en este estudio. Se han postulado varios factores para explicar esto, incluyendo la infiltración inmunitaria y la erradicación de células tumorales postoperatorias, los efectos inhibidores de los factores antiinvasivos del tejido conectivo, la incapacidad de las células residuales para secretar factores de crecimiento autocrinos que favorezcan su supervivencia, y un período de seguimiento inadecuado que provocó una clasificación errónea de los pacientes durante los análisis³⁸. Curiosamente, la tasa de recurrencia local se mantuvo alta incluso en tumores completamente resecados. Estas lesiones recurrentes podrían originarse en las poblaciones de células tumorales satélite circundantes que no se extirparon durante la cirugía o en tumores de novo cerca de las cicatrices quirúrgicas, en lugar de verdaderas recurrencias locales. A diferencia de la literatura, no se encontró evidencia de una asociación negativa entre la recurrencia local y la metástasis, ni con el tiempo de supervivencia^{15,39}.

Se observó metástasis ganglionar en el 37% de los pacientes en el momento del diagnóstico inicial, lo que se asoció con una peor supervivencia, comparable a informes anteriores^{15,19,40}. Sorprendentemente, los datos de este estudio no demostraron una ventaja significativa en la supervivencia de la linfadenectomía en perros con metástasis ganglionar. Esto podría deberse al pequeño número de pacientes con metástasis ganglionar presentes en el momento de la linfadenectomía y podría haber afectado a nuestros análisis estadísticos. Varios estudios han demostrado un efecto terapéutico favorable de la extirpación de ganglios linfáticos metastásicos en perros con MTC, y recientemente, la linfadenectomía terapéutica ha cobrado mayor importancia en la oncología quirúrgica veterinaria^{15,30,41,42}.

La ausencia en este estudio de un beneficio asociado para la supervivencia podría atribuirse a que la extirpación de los ganglios linfáticos no es selectiva.

La técnica de disección ganglionar, podría pasar por alto ganglios linfáticos metastásicos. Se ha demostrado que el patrón de drenaje linfático de los tumores puede ser aberrante y no corresponder a los ganglios linfáticos regionales en hasta el 63% de los pacientes caninos debido a la linfagiogénesis inducida por el tumor⁴³⁻⁴⁵. Por lo tanto, la disección ganglionar no selectiva puede resultar en un tratamiento insuficiente y reducir la eficacia terapéutica de la lin-

fadenectomía. Además, los perros de este estudio se sometieron a diferentes procedimientos de estadificación, lo que significa que algunos pacientes podrían haber sido subestadificados al momento del diagnóstico inicial.

Está bien establecido que los MTCAG son altamente metastásicos. En consecuencia, la administración de quimioterapia adyuvante se ha convertido en el tratamiento estándar, incluso cuando no se observa metástasis visible, para reducir la probabilidad de diseminación sistémica de células tumorales²⁰. La terapia sistémica adyuvante no detuvo indefinidamente la progresión de la enfermedad; el 79% (n = 31/39) de los perros inicialmente libres de metástasis posteriormente experimentaron progresión, con un 38% (n = 15) desarrollando enfermedad metastásica a pesar de la quimioterapia. Además, el 65% de los perros sucumbieron a su enfermedad a pesar del tratamiento combinado con cirugía y quimioterapia, con o sin RT. Esto subraya la necesidad de estrategias de tratamiento más eficaces para este subgrupo de perros. No obstante, no debe ignorarse la contribución de la terapia sistémica adyuvante, con o sin RT, a la prolongación del tiempo de supervivencia. Las tasas de supervivencia a 1 y 2 años en este estudio son mayores que las reportadas en estudios previos con perros sometidos únicamente a tratamiento quirúrgico^{16,19,33,34}.

La predilección de los retrievers y las razas relacionadas con los bulldogs por los mastocitomas observada en este estudio concuerda con informes previos^{46,47}. Los mastocitomas en las áreas inguinal y perineal se han asociado históricamente con un pronóstico desfavorable, y la literatura reciente ha mostrado un mayor riesgo de desarrollo de mastocitomas de alto grado en estas localizaciones³².

Sin embargo, nuestros datos indican que la mayoría de los mastocitomas de alto grado se localizaron en el tronco (36%), las extremidades (26%) y la cabeza/cuello (25%), y no pudimos demostrar una asociación significativa entre estas localizaciones y el pronóstico. Sfiligoi *et al.*⁴⁸ también sugirieron que los perros con mastocitomas en las áreas perineal e inguinal podrían no tener un peor pronóstico. Este hallazgo justifica una mayor investigación para determinar el impacto pronóstico de la localización del tumor, lo que podría ayudar a tomar decisiones de tratamiento más informadas.

La naturaleza retrospectiva de este estudio presenta limitaciones que deben tenerse en cuenta. Una limitación principal es la falta de estratificación por estadio clínico y diámetro del tumor, lo que potencialmente introduce sesgo en los hallazgos. Moore *et al.*¹⁸ demostraron que los perros con MTCAG en estadio I y diámetros tumorales menores de 25 mm pueden lograr resultados favorables, lo que subraya la necesidad de dicha estratificación en futuros análisis. Además, diferentes patólogos y clínicos examinaron las preparaciones histopatológicas y a los pacientes en esta población de estudio, respectivamente, lo que conduce a una posible variabilidad entre ellos. Otras limitaciones incluyen la ausencia de un grupo control para comparar los resultados entre perros tratados y no tratados y el pequeño tamaño de la muestra en ciertos grupos de tratamiento. El intervalo libre de progresión no se examinó ya que la fecha de pro-





gresión de la enfermedad no estaba disponible de manera uniforme en los historiales médicos y algunos perros se clasificaron como recaída según el juicio clínico sin confirmación diagnóstica adicional.

Los resultados de este estudio sugieren que el control local del tumor y el tratamiento médico adyuvante proporcionan una ventaja de supervivencia para perros con MTCAG en comparación con los hallazgos de otros estudios que evaluaron los resultados de perros con MTCAG que recibieron solo tratamiento quirúrgico. El diagnóstico y la intervención temprana para los MTCAG son esenciales ya que la metástasis en el diagnóstico inicial impacta negativamente el pronóstico. La linfadenectomía no mejoró los resultados en este estudio; sin embargo, se recomiendan más investigaciones sobre los beneficios del mapeo y la biopsia del ganglio linfático centinela en perros con MTCAG. La alta tasa de recurrencia local en los MTCAG completamente resecaados subraya la necesidad de datos de resultados más fiables para ayudar a los cirujanos a tomar decisiones sobre las técnicas de resección y mejorar los resultados clínicos. Finalmente, el fracaso de la quimioterapia adyuvante para impedir la progresión de la enfermedad sigue siendo un problema significativo, lo que destaca la urgente necesidad de mejores estrategias de tratamiento para los MTCAG.

Mas información

Declaración de disponibilidad de datos

Las contribuciones originales presentadas en el estudio se incluyen en el artículo/material complementario. Para más información, contacte con los autores correspondientes.

Declaración ética

De acuerdo con la legislación local y los requisitos institucionales, no se requirió aprobación ética para los estudios con animales debido a su naturaleza retrospectiva. Tampoco, por la misma razón, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los propietarios para la participación de sus animales en este estudio.

Contribuciones del autor

SO: Conceptualización, Preparación de datos, Análisis formal, Metodología, Redacción (borrador original), Redacción (revisión y edición). CM: Preparación de datos, Metodología, Redacción (revisión y edición). CP: Validación, Redacción (revisión y edición). DR: Validación, Redacción (revisión y edición). MO: Conceptualización, Metodología, Validación, Redacción (revisión y edición).

Financiación

El/los autor(es) declara(n) haber recibido apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo. Financiado parcialmente por la Cátedra de Investigación en Innovación Médica Veterinaria de Animal Health Partners.

Conflicto de intereses

CP trabajó en ANI.ML Research, ANI.ML Health Inc.



Los demás autores declaran que la investigación se llevó a cabo sin ninguna relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Declaración de IA generativa

El/los autor(es) declara(n) que no se utilizó IA generativa en la creación de este manuscrito.

Nota del editor

Todas las afirmaciones expresadas en este artículo son exclusivamente de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas.

Bibliografía

La bibliografía esta disponible en esta web:

<https://axoncomunicacion.net/resultados-clinicos-de-perros-con-tumores-cutaneos-de-mastocitos-de-alto-grado/>