

Mastocitoma cutaneo del cane: cosa propone il patologo, cosa serve al clinico

Laura Marconato, Med. Vet. ECVIM (Oncology) Diplomate

Alla luce delle conoscenze attuali, "mastocitoma" è una diagnosi generica. La maggior parte dei mastocitomi del cane coinvolge il derma, e viene gradato istologicamente secondo quanto descritto da Patnaik (1984) e più recentemente da Kiupel (2010).

Una parte minoritaria coinvolge invece esclusivamente il sottocute: in questo caso non si applica alcun grading.

I mastocitomi muco-cutanei rappresentano invece una categoria a sé e, parimenti ai sottocutanei, non vengono gradati.

Il grado istologico, sebbene molto importante per definire la prognosi, deve essere integrato con il dato dello stadio clinico. A questo proposito, è stato documentato che la linfadenectomia, eseguita contestualmente alla rimozione del tumore primitivo, non solo ha un importante ruolo diagnostico, ma ha anche un ruolo terapeutico. Per questo motivo è importante che il linfonodo regionale venga identificato e rimosso, indipendentemente dalle sue dimensioni e dalla diagnosi citologica, e inviato insieme al mastocitoma primitivo in laboratorio, per il corretto inquadramento patologico.

Mettendo insieme: sede di origine + grado istologico + stadio clinico, è possibile anticipare il comportamento biologico e stabilire se il cane ha bisogno, o meno, di terapie adiuvanti.

Oggi sono disponibili moltissimi marcatori e test, che possono essere richiesti in laboratorio per perfezionare la diagnosi istopatologica e definire con maggior precisione la prognosi.

Ma servono davvero tutti?

Cosa è indispensabile, cosa è utile e cosa è superfluo?

Questa guida è intesa ad aiutare il clinico a orientarsi nella richiesta dei test aggiuntivi. E' da intendersi per cani senza metastasi viscerali.

Voglio sottolineare che ogni caso deve essere valutato in tutti i suoi aspetti, ed è soltanto il veterinario curante ad avere il quadro complessivo.

SCENARIO 1. Mastocitoma cutaneo di basso grado (1-2 Patnaik, low Kiupel), asportato con margini radicali. Linfonodo regionale rimosso e di stadio HN0-HN1-HN2 secondo Weishaar (2014).

La prognosi è buona/eccellente, e la chirurgia è da considerarsi curativa. Non sono consigliati marcatori/analisi mutazionale, che possono tuttavia essere richiesti laddove si volesse una conferma definitiva della non aggressività biologica.

SCENARIO 2. Mastocitoma cutaneo di basso grado (1-2 Patnaik, low Kiupel), asportato con margini radicali. Linfonodo regionale rimosso e di stadio HN3 secondo Weishaar.

Lo stadio HN3 per il linfonodo regionale indica la metastasi conclamata, ed è un fattore prognostico negativo. In questo caso, la chirurgia non può essere considerata curativa, ed è necessario ricorrere alla terapia medica (chemioterapia o inibitori tirosin-chinasici). In questo caso il test più utile è l'esame mutazionale sui diversi esoni di c-kit: se è presente una mutazione attivante (ad es, ITD), è possibile trattare il cane con farmaci anti-tirosin-chinasici. L'esame mutazionale può essere eseguito sia sul tumore primitivo sia sul linfonodo metastatico (concordanza del 100%).

La valutazione immunoistochimica del pattern di espressione di KIT (CD117) ha valenza prognostica. La patologica localizzazione citoplasmatica di KIT (pattern 3) è significativamente associata alla presenza di mutazioni nel gene c-kit (che vanno comunque confermate mediante analisi genetiche, in quanto sono segnalati falsi positivi e falsi negativi). I mastocitomi che mostrano aberrante localizzazione immunoistochimica di KIT (pattern 2 o 3) hanno prognosi peggiore di quelli con pattern 1.

SCENARIO 3. Mastocitoma cutaneo di basso grado (1-2 Patnaik, low Kiupel), asportato con margini radicali. Stato del linfonodo regionale sconosciuto (non asportato).

Questa è una situazione di difficile gestione, perché manca lo step più importante dello staging. L'ideale sarebbe ritornare in chirurgia ed eseguire la linfadenectomia. Se non fosse possibile, i seguenti marcatori possono aiutare nel predire il comportamento biologico: immunoistochimica per Ki67 e KIT pattern, esame mutazionale.

La citologia del linfonodo regionale deve essere inclusa nella valutazione del caso.

SCENARIO 4. Mastocitoma cutaneo di basso grado (1-2 Patnaik, low Kiupel), asportato senza margini radicali. Linfonodo regionale rimosso e di stadio HN0-HN1-HN2 secondo Weishaar.

Non tutti i mastocitomi di basso grado, asportati senza radicalità, recidivano. Pertanto la radicalizzazione chirurgica oppure la radioterapia adiuvante non trovano sempre indicazione. A questo proposito ci aiuta il marcatore Ag67 (che deriva dal prodotto AgNor e Ki67): se >54, il rischio di recidiva locale è elevato, ed in questo caso è prudente ricorrere ad una terapia adiuvante (seconda chirurgia, radioterapia). Gli altri marcatori immunoistochimici (Ki67 e pattern KIT), se valutati insieme, aiutano a valutare il rischio di recidiva locale. Il test mutazionale invece non è utile, poiché non è indicata la terapia medica.

SCENARIO 5. Mastocitoma cutaneo di basso grado (1-2 Patnaik, low Kiupel), asportato senza margini radicali. Linfonodo regionale rimosso e di stadio HN3 secondo Weishaar.

I problemi sono due: mancato controllo locale e presenza di metastasi nodali.

Per il controllo locale, vale quanto riportato nello scenario 4. Essendo il linfonodo metastatico, è indicata la terapia medica, pertanto l'analisi mutazionale è utile per la scelta terapeutica.

SCENARIO 6. Mastocitoma cutaneo di basso grado (1-2 Patnaik, low Kiupel), asportato senza margini radicali. Stato del linfonodo regionale sconosciuto (non asportato).

Manca il controllo locale, ma come già detto, il margine non radicale non indica necessariamente la recidiva. In questo scenario è indicato richiedere Ag67, Ki67 e pattern KIT per anticipare un comportamento biologico più aggressivo, e quindi un maggior rischio di recidiva.

La citologia del linfonodo regionale deve essere inclusa nella valutazione del caso. L'ideale sarebbe comunque tornare in chirurgia per asportare il linfonodo regionale e quindi anche radicalizzare la ferita chirurgica.

SCENARIO 7. Mastocitoma cutaneo di alto grado (3 Patnaik, high Kiupel), asportato con margini radicali. Stato del linfonodo regionale da HN0 a HN2.

Non esistono chiare indicazioni circa l'utilizzo di terapia medica; secondo alcuni studi è prudente consigliarla. In questo caso, è ideale richiedere l'analisi mutazionale.

SCENARIO 8. Mastocitoma cutaneo di alto grado (3 Patnaik, high Kiupel), asportato con margini radicali. Stato del linfonodo regionale HN3.

La terapia medica è indicata: richiedere l'analisi mutazionale.

SCENARIO 9. Mastocitoma cutaneo di alto grado (3 Patnaik, high Kiupel), asportato senza margini radicali. Stato del linfonodo regionale HN0-HN3.

Il comportamento biologico è aggressivo, soprattutto se il linfonodo è di stadio istologico HN3. La terapia medica è indicata: richiedere pertanto l'analisi mutazionale.

Solitamente i mastocitomi di alto grado asportati senza radicalità tendono a recidivare, e i marcatori in questo caso non aggiungono informazioni utili ai fini della gestione clinica.

SCENARIO 10. Mastocitoma cutaneo di alto grado (3 Patnaik, high Kiupel), asportato con margini radicali. Stato del linfonodo regionale sconosciuto (non asportato).

L'asportazione del linfonodo regionale migliora la prognosi ed è suggerita. Si consiglia di richiedere l'analisi mutazionale.

SCENARIO 11. Mastocitoma cutaneo di alto grado (3 Patnaik, high Kiupel), asportato senza margini radicali. Stato del linfonodo regionale sconosciuto (non asportato).

L'asportazione del linfonodo regionale migliora la prognosi ed è suggerita. Si consiglia di richiedere l'analisi mutazionale.

Solitamente i mastocitomi di alto grado asportati senza radicalità tendono a recidivare: i marcatori in questo caso non aggiungono informazioni utili ai fini della gestione clinica.

Bibliografia selezionata

- Ferrari R, Marconato L, Buracco P, Boracchi P, Giudice C, Iussich S, Grieco V, Chiti LE, Favretto E, Stefanello D. The impact of extirpation of non-palpable/normal-sized regional lymph nodes on staging of canine cutaneous mast cell tumours: A multicentric retrospective study. *Vet Comp Oncol.* 2018Dec;16(4):505-510.
- Kiupel M, Webster JD, Bailey KL et al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Vet Pathol.* 2011 Jan;48(1):147-55.
- Marconato L, Polton G, Stefanello D, Morello E, Ferrari R, Henriques J, Tortorella G, Benali SL, Bergottini R, Vasconi ME, Annoni M, Sabbattini S. Therapeutic impact of regionallymphadenectomy in canine stage II cutaneousmastcelltumours. *Vet Comp Oncol.* 2018 Dec;16(4):580-589.
- Marconato L, Stefanello D, Kiupel M, Finotello R, Polton G, Massari F, Ferrari R, Agnoli C, Capitani O, Giudice C, Aresu L, Vasconi ME, Rigillo A, Sabbattini S. Adjuvant medical therapy provides no therapeutic benefit in the treatment of dogs with low-grade mast cell tumours and early nodal metastasis undergoing surgery. *Vet Comp Oncol.* 2020 Jan 12. doi: 10.1111/vco.12566.
- Marconato L, Zorzan E, Giantin M, Di Palma S, Cancedda S, Dacasto M. Concordance of c-kit mutational status in matched primary and metastatic cutaneous canine mast cell tumors at baseline. *J Vet Intern Med.* 2014 Mar-Apr;28(2):547-53.
- Moore AS, Frimberger AE, Taylor D, Sullivan N. Retrospective outcome evaluation for dogs with surgically excised, solitary Kiupel high-grade, cutaneous mast cell tumours. *Vet Comp Oncol.* 2020 Jan 9. doi: 10.1111/vco.12565.
- Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol.* 1984 Sep;21(5):469-74.
- Sledge DG, Webster J, Kiupel M. Canine cutaneous mast cell tumors: A combined clinical and pathologic approach to diagnosis, prognosis, and treatment selection. *Vet J.* 2016 Sep;215:43-54.
- Smith J, Kiupel M, Farrelly J, Cohen R, Olmsted G, Kirpensteijn J, Brocks B, Post G. Recurrence rates and clinical outcome for dogs with grade II mast cell tumours with a low AgNOR count and Ki67 index treated with surgery alone. *Vet Comp Oncol.* 2017 Mar;15(1):36-45.
- Stefanello D, Buracco P, Sabbattini S, Finotello R, Giudice C, Grieco V, Iussich S, Tursi M, Scase T, Di Palma S, Bettini G, Ferrari R, Martano M, Gattino F, Marrington M, Mazzola M, Elisabetta Vasconi M, Annoni M, Marconato L. Comparison of 2- and 3-category histologic grading systems for predicting the presence of metastasis at the time of initial evaluation in dogs with cutaneous mast cell tumors: 386 cases (2009-2014). *J Am Vet Med Assoc.* 2015 Apr1;246(7):765-9.
- Thamm DH, Avery AC, Berlato D, Bulman-Fleming J, Clifford CA, Hershey AE, Intile JL, Jones PD, Kamstock DA, Liptak JM, Pavuk A, Peuroi J, Powell R, Risetto K, Valli VEO, Webster JD. Prognostic and predictive significance of KIT protein expression and c-kit gene mutation in canine cutaneous mast cell tumours: A consensus of the Oncology-Pathology Working Group. *Vet Comp Oncol.* 2019 Dec;17(4):451-455.
- Weishaar KM, Thamm DH, Worley DR, Kamstock DA. Correlation of nodal mast cells with clinical outcome in dogs with mast cell tumour and a proposed classification system for the evaluation of node metastasis. *J Comp Pathol.* 2014 Nov;151(4):329-38.