

**Mastocitoma cutaneo sottocutaneo del cane:  
cosa propone il patologo, cosa serve al clinico.  
Aggiornamento al 2022**

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

L'impetuosa acquisizione di nuove nozioni ci obbliga a perfezionare, modificare oppure, a volte, cambiare drasticamente l'approccio al paziente oncologico con mastocitoma.

Di seguito sono riportati alcuni scenari clinici di comune riscontro, per aiutare il clinico ad orientarsi nella giungla dei patologi.

## **MASTOCITOMA CUTANEO**

### **SCENARIO 1. Mastocitoma cutaneo di basso grado, asportato con margini radicali. Linfonodo sentinella 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 ulteriori accertamenti sul preparato istologico.

### **SCENARIO 2. Mastocitoma cutaneo di basso grado, asportato con margini radicali. Linfonodo sentinella rimosso e di stadio HN3 secondo Weishaar.**

Lo stadio HN3 del 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. Dal momento che la malattia è microscopica, la chemioterapia tradizionale rappresenta la strategia di prima linea. E' possibile comunque richiedere l'esame mutazionale dei diversi esoni di c-kit. In presenza di una mutazione attivante (ad es, ITD) sull'esone 11, il clinico sa che, in caso di recidiva o progressione, il cane risponderà agli inibitori tirosinchinasici. La ITD sull'esone 8 non è associata a comportamento biologico aggressivo e non determina una "gain-of-function" di c-kit, pertanto alla luce delle conoscenze attuali non sarebbe indicata la terapia con farmaci a bersaglio.

### **SCENARIO 3. Mastocitoma cutaneo di basso grado, asportato con margini radicali. Stato del linfonodo sentinella 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, asportato senza margini radicali. Linfonodo sentinella 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 AgNorx 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, asportato senza margini radicali. Linfonodo sentinella rimosso e di stadio HN3 secondo Weishaar.**

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

Per il controllo locale, vale quanto riportato nello scenario 4. Essendo il linfonodo metastatico, è indicata la terapia medica. Ancora una volta, la terapia di prima linea è rappresentata dalla chemioterapia tradizionale. Si può comunque ricorrere all'analisi mutazionale in caso si debba cambiare strategia farmacologica a seguito della progressione della malattia.

**SCENARIO 6. Mastocitoma cutaneo di basso grado, asportato senza margini radicali. Stato del linfonodo sentinella 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 sentinella o regionale deve essere inclusa nella valutazione del caso. L'ideale sarebbe comunque tornare in chirurgia per asportare il linfonodo sentinella o, se non più identificabile, quello regionale, e quindi contestualmente radicalizzare la ferita chirurgica.

**SCENARIO 7. Mastocitoma cutaneo di alto grado, asportato con margini radicali. Stato del linfonodo sentinella da HN0 a HN2.**

Non esistono chiare indicazioni circa l'utilizzo di terapia medica; secondo alcuni studi è prudente consigliarla. La terapia di prima linea è rappresentata dalla chemioterapia tradizionale. Si può comunque ricorrere all'analisi mutazionale in caso si debba cambiare strategia farmacologica a seguito della progressione della malattia.

**SCENARIO 8. Mastocitoma cutaneo di alto grado, asportato con margini radicali. Stato del linfonodo sentinella HN3.**

La terapia medica è indicata. La chemioterapia tradizionale è la strategia farmacologica di prima linea. Si può comunque ricorrere all'analisi mutazionale in caso si debba cambiare strategia farmacologica a seguito della progressione della malattia.

**SCENARIO 9. Mastocitoma cutaneo di alto grado, asportato senza margini radicali. Stato del linfonodo sentinella HN0-HN3.**

Il comportamento biologico è aggressivo, soprattutto se il linfonodo è di stadio istologico HN3. La terapia medica è indicata. La chemioterapia

tradizionale è la strategia farmacologica di prima linea. Si può comunque ricorrere all'analisi mutazionale in caso si debba cambiare strategia farmacologica a seguito della progressione della malattia.

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

**SCENARIO 10. Mastocitoma cutaneo di alto grado, asportato con margini radicali. Stato del linfonodo sentinella sconosciuto (non asportato).**

L'asportazione del linfonodo sentinella migliora la prognosi ed è suggerita.

La chemioterapia tradizionale è la strategia farmacologica di prima linea. Si può comunque ricorrere all'analisi mutazionale in caso si debba cambiare strategia farmacologica a seguito della progressione della malattia.

**SCENARIO 11. Mastocitoma cutaneo di alto grado, asportato senza margini radicali. Stato del linfonodo sentinella 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.

**SCENARIO 12. Mastocitoma cutaneo macroscopico (giudicato non asportabile), citologicamente di alto o basso grado. Qualunque stadio clinico.**

Per citorecidire il tumore, si può optare per la terapia farmacologica. In questo caso è indicato l'esame mutazionale fatto su citologico o prelievo biotipico per scegliere la terapia più efficace.

## **MASTOCITOMA SOTTOCUTANEO**

**SCENARIO 1. Mastocitoma sottocutaneo, senza crescita infiltrativa, con conta mitotica <4/10hpf, asportato con margini radicali. Linfonodo sentinella rimosso e di stadio HN0-HN1-HN2 secondo Weishaar.**

La prognosi è buona/ eccellente, e la chirurgia è da considerarsi curativa. Non sono consigliati ulteriori accertamenti sul preparato istologico.

**SCENARIO 2. Mastocitoma sottocutaneo, senza crescita infiltrativa, con conta mitotica <4/10hpf, asportato con margini radicali. Linfonodo sentinella rimosso e di stadio HN3 secondo Weishaar.**

Lo stadio HN3 del 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. Dal momento che la malattia è microscopica, la chemioterapia tradizionale rappresenta la strategia di prima linea. E' possibile comunque richiedere l'esame mutazionale dell'esone 11 di c-kit. In presenza di mutazione, il clinico sa che, in caso di recidiva o progressione, il cane risponderà agli inibitori

tirosinchinasi. La ITD sull'esone 8 è la più frequente nei mastocitomi sottocutanei, ma non associata a comportamento biologico aggressivo. Alla luce delle conoscenze attuali non sarebbe indicata la terapia con farmaci a bersaglio.

**SCENARIO 3. Mastocitoma sottocutaneo, senza crescita infiltrativa, con conta mitotica <4/10hpf, asportato con margini radicali. Stato del linfonodo sentinella 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 ed esame mutazionale.

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

**SCENARIO 4. Mastocitoma sottocutaneo, senza crescita infiltrativa, con conta mitotica <4/10hpf, asportato senza margini radicali. Linfonodo sentinella rimosso e di stadio HN0-HN1-HN2 secondo Weishaar.**

La recidiva non è certa. Ag67 e Ki67 predicono il rischio di recidiva locale e suggerisce eventuali terapie adiuvanti locali (re-escissione o radioterapia).

**SCENARIO 5. Mastocitoma sottocutaneo, senza crescita infiltrativa, con conta mitotica <4/10hpf, asportato senza margini radicali. Linfonodo sentinella rimosso e di stadio HN3 secondo Weishaar.**

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

Per il controllo locale, vale quanto riportato nello scenario 4. Essendo il linfonodo metastatico, è indicata la terapia medica. Ancora una volta, la terapia di prima linea è rappresentata dalla chemioterapia tradizionale. Si può comunque ricorrere all'analisi mutazionale in caso si debba cambiare strategia farmacologica a seguito della progressione della malattia.

**SCENARIO 6. Mastocitoma sottocutaneo, senza crescita infiltrativa, con conta mitotica <4/10hpf, asportato senza margini radicali. Stato del linfonodo sentinella 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 e Ki67 per anticipare un comportamento biologico più aggressivo, e quindi un maggior rischio di recidiva.

La citologia del linfonodo sentinella o regionale deve essere inclusa nella valutazione del caso. L'ideale sarebbe comunque tornare in chirurgia per asportare il linfonodo sentinella o, se non più identificabile, quello regionale, e quindi contestualmente radicalizzare la ferita chirurgica.

**SCENARIO 7. Mastocitoma sottocutaneo, con crescita infiltrativa e/o con conta mitotica  $\geq$ 4/10hpf, asportato con margini radicali. Stato del linfonodo sentinella da HN0 a HN2.**

Ki67 predice il rischio di progressione. Se elevato, si può considerare la terapia medica (chemioterapia).

**SCENARIO 8. Mastocitoma sottocutaneo, con crescita infiltrativa e/o con conta mitotica  $\geq 4/10$ hpf, asportato con margini radicali. Stato del linfonodo sentinella HN3.**

La terapia medica è indicata. La chemioterapia tradizionale è la strategia farmacologica di prima linea. Si può comunque ricorrere all'analisi mutazionale in caso si debba cambiare strategia farmacologica a seguito della progressione della malattia.

**SCENARIO 9. Mastocitoma sottocutaneo, con crescita infiltrativa e/o con conta mitotica  $\geq 4/10$ hpf, asportato senza margini radicali. Stato del linfonodo sentinella HN0-HN3.**

Il comportamento biologico è tendenzialmente aggressivo. Se il linfonodo è di stadio istologico HN3. La terapia medica è indicata. La chemioterapia tradizionale è la strategia farmacologica di prima linea. Si può comunque ricorrere all'analisi mutazionale in caso si debba cambiare strategia farmacologica a seguito della progressione della malattia.

**SCENARIO 10. Mastocitoma sottocutaneo, con crescita infiltrativa e/o con conta mitotica  $\geq 4/10$ hpf, asportato con/senza margini radicali. Stato del linfonodo sentinella sconosciuto (non asportato).**

L'asportazione del linfonodo sentinella migliora la prognosi ed è suggerita. La chemioterapia tradizionale è la strategia farmacologica di prima linea. Si può comunque ricorrere all'analisi mutazionale in caso si debba cambiare strategia farmacologica a seguito della progressione della malattia.

**SCENARIO 12. Mastocitoma sottocutaneo macroscopico (giudicato non asportabile). Qualunque stadio clinico.**

Per citoridurre il tumore, si può optare per la terapia farmacologica. In questo caso è indicato l'esame mutazionale (esone 11) fatto su citologico o prelievo bioptico per scegliere la terapia più efficace.

### **Bibliografia selezionata**

- Brocks BAW, Bertram CA, Bartel A, Kirpensteijn J, Collins-Webb A, Catlin C, Thaiwong T, Kiupel M. Internal Tandem Duplication of Exon 8 of c-kit Is Associated With Longer Total Survival in Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Vet Pathol.* 2021 Mar;58(2):315-324.
- 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.
- Guerra D, Faroni E, Sabattini S, Agnoli C, Chalfon C, Stefanello D, Del Magno S, Cola V, Grieco V, Marconato L. Histologic grade has a higher-weighted value than nodal status as predictor of outcome in dogs with cutaneous mast cell tumours and overtly metastatic sentinel lymph nodes. *Vet Comp Oncol.* 2022 Feb 23. doi: 10.1111/vco.12806. Epub ahead of print. PMID: 35195937.

- 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. *VetPathol.* 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, Sabattini 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, Sabattini 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.
- 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. *VetPathol.* 1984Sep;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, Sabattini 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 Apr 1;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 CompPathol.* 2014 Nov;151(4):329-38.