



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Facultad de Veterinaria
Universidad de la República
Uruguay

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS MASTOCITOMAS CANINOS EN URUGUAY

“por”

Alex Damián DENIS DEL PUERTO

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias

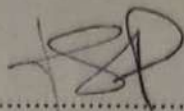
Orientación: Producción Animal

MODALIDAD: Estudio Poblacional

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2024**

Tesis de Grado aprobada por:

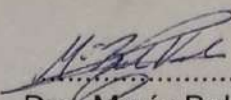
Presidente de Mesa:


.....
Dra. Florencia Sollier

Segundo Miembro (tutor):


.....
Dr. José Manuel Verdes

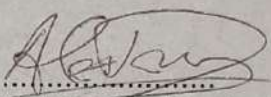
Tercer miembro:


.....
Dra. María Belén Varela

Fecha:

8/11/2024
.....

Autor:


.....
Br. Alex Damián Denis del Puerto

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mis padres Miguel y Mónica, incondicionales, razón de todo lo bueno que ha sucedido y sucede en mi vida, y a mis hermanas, Mayra y Kiara, siempre presentes.

A mi familia y amigos, los de ayer, los de hoy y los de siempre, por hacer de la sinuosa existencia un camino más ameno.

A mi tutor, José, por acompañarme varios años en mi camino de formación profesional, y a todo el equipo del laboratorio de Patología, por el apoyo brindado.

A esta casa de estudios por obsequiarme grandes momentos, experiencias, historias y personas que me han hecho crecer día a día.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Página de aprobación.....	2
Agradecimientos.....	3
Tabla de contenidos.....	4
Lista de tablas y figuras.....	5
1. RESUMEN.....	6
2. SUMMARY.....	7
3. INTRODUCCIÓN.....	8
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	9
4.1. <i>Cáncer en caninos</i>	9
4.2. <i>Mastocitos</i>	9
4.3. <i>Mastocitomas</i>	11
4.3.1. Generalidades.....	11
4.3.2. Etiología.....	11
4.3.3. Presentación clínica.....	12
4.3.4. Diagnóstico.....	13
4.3.5. Estadificación.....	17
4.3.6. Tratamiento.....	19
4.3.7. Pronóstico.....	21
5. OBJETIVOS.....	23
5.1. <i>Objetivos generales</i>	23
5.2. <i>Objetivos específicos</i>	23
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	23
7. RESULTADOS.....	24
8. DISCUSIÓN.....	27
9. CONCLUSIONES.....	29
10. REFERENCIAS.....	30

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
Figura 1 (Mastocitos con diferentes grados de granulación).....	10
Figura 2 (Curvas de supervivencia, sistema de Kiupel).....	22
Figura 3 (Mastocitoma de bajo grado).....	25
Figura 4 (Mastocitoma de alto grado).....	26
Tabla 1 (Sistema de estadificación clínica, Horta 2018).....	18
Tabla 2 (Datos clínicos y epidemiológicos de los mastocitomas).....	24

1. RESUMEN

Los mastocitomas cutáneos son una de las neoplasias mayormente diagnosticadas en caninos, representando del 7 al 21 % de todos los tumores de piel. Se realizó el presente estudio epidemiológico para clarificar las características de raza, edad, sexo y distribución anatómica, y las diferencias en el grado histopatológico de los mastocitomas en Uruguay. De 405 tumores de piel caninos diagnosticados en el Laboratorio de la Unidad Patología de la Facultad de Veterinaria (Udelar) en el período 2017 – 2019, 84 fueron diagnosticados como mastocitomas. En cuanto a la raza, los perros mestizos fueron los más representados, seguidos por los Labrador Retrievers, Bóxer, Pitbull, y Golden Retrievers. La edad osciló entre 3 a 15 años (con una media de 7,9), y la incidencia fue ligeramente superior en hembras que en machos. La ubicación anatómica más frecuente fue en el tronco, seguido por las extremidades, escroto y cuello. En cuanto al grado histopatológico, hubo una incidencia mayor de tumores de alto grado sobre los de bajo grado.

Palabras clave: caninos; epidemiología; mastocitomas; Uruguay

2. SUMMARY

Cutaneous mast cell tumors are one of the major neoplasms diagnosed in canines, representing 7 to 21% of all skin tumors. We examined this epidemiological study to clarify the characteristics of the breeds, ages, sex and anatomical distributions, and differences in pathological grading of the mast cell tumors in Uruguay. Of the 405 canine skin tumors diagnosed in the laboratory of the Pathology Unit of the Faculty of Veterinary (Udelar) in the period 2017 - 2019, 84 were diagnosed as mast cell tumors. For the breeds, Mixed-breed dogs were most common, followed by Labrador Retrievers, Pit bulls, Boxers, and Golden Retrievers. Ages ranged from 3 to 15 years (median 7.9 years), and the incidence of this tumor in females was slightly higher than that in males. Tumors were more frequent in the trunks, following limbs, scrotum and neck. In determining the malignancy of the tumor, the incidence of high grade was higher than that of low grade.

Keywords: canine; epidemiology; mast cell tumor; Uruguay

3. INTRODUCCIÓN

Los mastocitomas (MCT) son una importante neoplasia maligna de piel en caninos, y la incidencia reportada es del 7 al 21% (Blackwood et al., 2012; Chikweto, McNeil, Bhaiyat, Stone, y Sharma, 2011; De Souza, Almeida, Irigoyen y Lombardo, 2006; Graf et al., 2018; Kok et al., 2019; Pakhrin et al., 2007; Shoop et al., 2015; Welle, Bley, Howard y Rüfenacht, 2008). Algunos MTC presentan una tasa de crecimiento lenta y pueden tratarse y curarse solo por escisión quirúrgica, mientras que otros tienden a crecer rápidamente y presentan metástasis en linfonodos y a distancia. En Estados Unidos, Europa y Asia, ha sido reportada la incidencia por raza, edad y sexo (Blackwood et al., 2012; Brønden, Eriksen y Kristensen, 2010; Horta et al., 2018; Pierini et al., 2019; Shoop et al., 2015; Strefezzi, Xavier y Catão-Dias, 2003; Welle et al., 2008;). La información epidemiológica sobre MCT es poca en Sudamérica. En Brasil, se ha informado que la raza Bóxer es la más frecuentemente afectada por MTC, seguida por la Schnauzer y los perros mestizos (De Souza et al., 2006). Por otro lado, se sostiene que la clasificación histopatológica es útil para la evaluación del curso clínico y se han descrito varios sistemas de gradación (Bostock, 1973; Kiupel, 2017; Kiupel et al., 2011; Patnaik, Ehler y MacEwen, 1984; Strefezzi et al., 2003). Entre los diversos sistemas de clasificación, el de Patnaik et al (1984) ha sido el más ampliamente utilizado. El sistema de Patnaik clasifica los MCT en 3 grados según las características histológicas que incluyen celularidad, morfología celular, invasividad, actividad mitótica y reacción estromal. Se ha descrito que los grados 1 y 3 son consistentes en términos de predicción de la evolución clínica, pero el grado 2, el más frecuentemente diagnosticado, ha sido cuestionado en cuanto a su fiabilidad (Kiupel et al., 2011; Kiupel, 2017; Pierini et al., 2019; Thompson et al., 2011). Para mejorar la concordancia entre los patólogos y reducir la incertidumbre pronóstica del grado intermedio en el sistema Patnaik, Kiupel et al (2011) propusieron un sistema de clasificación histológica de 2 niveles basado en la actividad mitótica y el grado de anisocariosis de las células tumorales. Recientemente, se han publicado muchos informes utilizando esta clasificación (Blackwood et al., 2012; Horta et al., 2018; Kok et al., 2019; Pierini et al., 2019; Sabbatini, Scarpa, Berlato y Bettini, 2015).

Se realizó este estudio para clarificar las características de raza, edad, sexo y distribución anatómica, y las diferencias en el grado histopatológico de los MTC en Uruguay, utilizando el sistema de Kiupel et al. (2011).

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1 *Cáncer en caninos*

Así como en el humano y el resto de las especies animales domésticas, el cáncer es una condición que se presenta con alta frecuencia en los caninos. A lo largo de los años, la prevalencia de enfermedades neoplásicas en perros viene aumentando de forma considerable. El Instituto Nacional del Cáncer (EE UU) estima que cada año se diagnostican más de 4 millones de nuevos casos de cáncer en perros (Olson, 2007). La mayor incidencia de trastornos neoplásicos en esta especie se debe a varias razones, destacándose el aumento de la longevidad observada en estos animales, superando las barreras evolutivamente determinadas contra el cáncer. Factores como una nutrición balanceada, uso de vacunas y empleo de protocolos diagnósticos y terapéuticos cada vez más específicos y eficaces, contribuyen a prolongar la vida de los perros (De Nardi 2002, Sarver et al., 2022). Se estima que uno de cada cuatro perros mayores de dos años muere de cáncer, y que existen ciertas razas que están excesivamente representadas en términos de incidencia y mortalidad (Withrow y Vail, 2009).

Las neoplasias de piel y subcutáneo son las más comunes en los caninos y representan alrededor de un tercio del total de éstas (Ciaputa et al., 2022). Su incidencia anual estimada ha sido reportada en 450 por cada 100.000 caninos y aproximadamente de un 20 a un 40 % de estas neoplasias son histológicamente malignas (Bostock, 1986; Withrow y Vail, 2009).

4.2 *Mastocitos*

Los mastocitos se originan a partir de células madre pluripotenciales CD 34 de la médula ósea y maduran influenciados por interleuquinas, factor de células madre, prostaglandina E2 en conjunción con otros factores de crecimiento proporcionados por el microambiente tisular donde van a localizarse (Guilarte, 2014; Krystel-Whittemore et al., 2016).

Se alojan en tejido conectivo, principalmente en el punto de unión del huésped y el entorno externo en los lugares de entrada antígenos, sistema gastrointestinal y respiratorio, y en gran medida en piel y subcutáneo, en los que pueden estar semanas o meses. Ya como células maduras se concentran alrededor de nervios, vasos sanguíneos y linfáticos (Krystel-Whittemore et al., 2016; Tizard, 2018).

Cumplen un importante papel en la respuesta inmune innata al presentar una extensa variedad de receptores de membrana que les permite reconocer la presencia de noxas

y actuar en consecuencia, liberando una gran cantidad de sustancias mediadoras de la inflamación (Tizard, 2018).

Los mastocitos participan en la iniciación de reacciones de hipersensibilidad, la modulación de la respuesta inmunitaria mediante la estimulación de células T, la defensa del hospedador frente a parásitos, el favorecimiento de la respuesta inflamatoria aguda y crónica mediante la estimulación de la migración de leucocitos, la adhesión leucocito - endotelio, la angiogénesis, el depósito de fibrina y la proliferación fibroblástica (Ettinger, Feldman y Cote, 2017).

Son células grandes y redondas, con su citoplasma repleto de gránulos de diferente tamaño que contienen diversas moléculas vasoactivas, encontrándose entre las más importantes la histamina, heparina y serotonina, las cuales generan las reacciones locales y sistémicas observadas (Figura 1). Además de la liberación de las sustancias presentes en sus gránulos, estas células también pueden secretar citoquinas, como TNF- α y algunas interleuquinas, que actúan como mediadores de la inflamación generando respuestas en otros tipos celulares (Tizard, 20018; Rojas, 2017).

Se han descrito dos tipos de degranulación mastocitaria: anafiláctica o “paso a paso” (del inglés *piecemeal*). En la degranulación “paso a paso” la liberación de sustancias se da de forma gradual y selectiva. En ocasiones, dependiendo del estímulo los mastocitos pueden reaccionar de forma exagerada liberando al medio una gran cantidad de moléculas de forma rápida, de segundos a minutos, generando lo que se conoce como hipersensibilidad de tipo 1 o reacción alérgica, con repercusiones tanto locales como sistémicas. Generalmente las reacciones de degranulación rápida y completa se producen cuando los mastocitos son estimulados por la inmunoglobulina E. Otros estímulos, como el de lipopolisacáridos, endotelina, adenosina y neuropéptidos causan una degranulación gradual en etapas. De este modo, en las respuestas inflamatorias normales, el grado de degranulación de los mastocitos se presenta a la medida de las necesidades defensivas (Guilarte, 2014; Tizard, 2018).

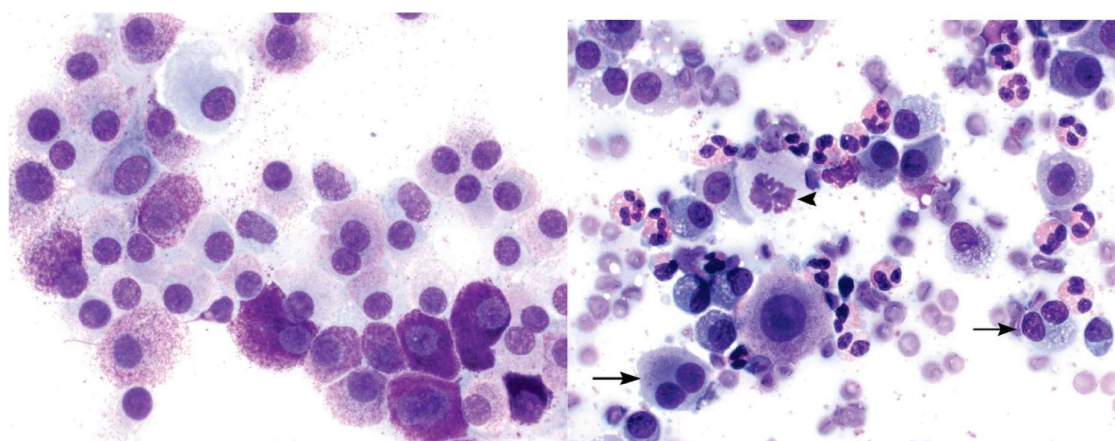


Figura 1 - Mastocitos con diferentes grados de granulación. Se pueden observar algunos mastocitos binucleados (flechas) y figuras mitóticas (punta de flecha). (Burton G., 2018).

4.3 Mastocitomas

4.3.1 Generalidades

En caninos, los mastocitomas cutáneos son de las neoplasias que presentan mayor incidencia, reportándose desde un 7 a 21% de todos los tumores de piel, presentando variaciones por región (Blackwood et al., 2012; Chikweto et al., 2011; De Souza et al., 2006; Graf et al., 2018; Kok et al., 2019; Pakhrin et al., 2007; Shoop et al., 2015; Welle et al., 2008).

La edad media de presentación es de 8-9 años, sin embargo pueden ocurrir en perros menores de 1 año (Blackwood et al., 2012; Thamm y Vail, 2007).

Se ha reportado una mayor incidencia en ciertas razas. Entre las que presentan mayor riesgo de desarrollar MCT, se encuentran los Boxers, Pitbull terriers, Retrievers, Boston terriers, Schnauzers o Pugs (Blackwood et al., 2012; Horta et al., 2018; Pierini et al., 2019; Shoop et al., 2015; Welle et al., 2008;). Algunos trabajos muestran que en Boxers y Pugs, los MCT presentan un grado histológico bajo o intermedio, teniendo un pronóstico más favorable (Blackwood et al., 2012). Por otro lado, algunas razas presentan un menor riesgo de desarrollar MCT, entre ellas el pastor alemán, el chihuahua, el caniche, el yorkshire terrier y el cocker spaniel (De Nardi et al., 2022).

En Estados Unidos, Europa y Asia, ha sido reportada la incidencia por raza, edad y sexo, sin embargo, la información epidemiológica sobre MCT es poca en Sudamérica. En Brasil, se ha informado que la raza Bóxer es la más frecuentemente afectada por MCT, seguida por la Schnauzer y los perros mestizos (De Souza et al., 2006).

Si bien algunos estudios muestran una mayor incidencia hembras que en machos, presentando diferencias significativas (Śmiech et al., 2018), la mayoría de los informes reportan la ausencia de una correlación entre el sexo del animal y el desarrollo de MCT (Shoop et al., 2015; Strefezzi et al., 2003;). Por lo tanto la presencia de predilección por sexo todavía se discute.

4.3.2 Etiología

La etiología de los MCT no ha sido totalmente dilucidada, pero, como ocurre con la mayoría de las neoplasias, probablemente sea multifactorial. El hecho de que varios estudios epidemiológicos reporten la predisposición de algunas razas caninas a desarrollar MCT, sugiere la presencia de una base genética subyacente que explicaría el mayor riesgo de presentar la enfermedad (Mochizuki, Motsinger-Reif, Bettini, Moroff y Breen, 2016; Welle et al., 2008). Si bien los perros han coexistido con los humanos durante miles de años, la crianza selectiva intensa de razas puras se ha estado produciendo solo durante algunos siglos. Este proceso de selección tiene el potencial

de aumentar el riesgo genético de varias enfermedades, incluido el cáncer, al acumular alelos de riesgo de enfermedad dentro de ciertas razas (Mochizuki et al., 2016).

Se han encontrado mutaciones en el gen c-KIT en el 10-45% de los MCT cutáneos caninos. Este gen codifica un receptor de quinasa de tirosina que se une al factor de células madre en los mastocitos caninos. Estas mutaciones impulsan la supervivencia y proliferación celular descontrolada, lo que está relacionado con el desarrollo y la progresión de MCT (De Nardi 2022).

Además de las mutaciones genéticas, algunos autores han sugerido que la inflamación cutánea crónica puede desempeñar un papel en el desarrollo de estas neoplasias. Sin embargo, solo se han documentado casos raros de MCT asociados con dermatitis crónica, formación de cicatrices o la aplicación de irritantes cutáneos (De Nardi 2022; Welle et al., 2008).

4.3.3 Presentación clínica

Los MCT son muy heterogéneos en cuanto a su apariencia macroscópica y curso clínico, por lo tanto, debe tenerse en cuenta como diferencial en una gran cantidad de lesiones cutáneas, sean de origen neoplásico o no. Las regiones donde más frecuentemente se encuentran son en tronco, entre el 28 y 42 %, y extremidades, del 15 al 32 %, pero también pueden encontrarse en cabeza, cuello, periné, genitales, y con menor frecuencia en cavidad oral y nasal, laringe y conjuntiva (Denis, Yamasaki, Cruz y Verdes, 2020; Graf et al., 2018; Pierini et al. 2019).

Estos tumores pueden presentarse como masas únicas o múltiples, que van desde pocos milímetros hasta grandes masas de varios centímetros. Su apariencia varía con el grado del mismo, la región en donde se asiente y la presencia o no de lesiones secundarias de origen traumático, inflamatorio o infeccioso. Pueden ser bien delimitados, elevados, firmes o blandos, pruriginosos, pudiendo presentar áreas eritematosas, con invasión del tejido subcutáneo, y hasta en un 30% de los casos, ulceración (De Nardi et al., 2022; Ettinger, Feldman y Cote, 2017). Una minoría significativa de MCT subcutáneos son clínicamente muy similares a lipomas (Blackwood et al., 2012).

El comportamiento biológico de estos tumores es considerablemente variable. En general, los MCT cutáneos bien diferenciados son lesiones solitarias, alopecicas y de crecimiento lento, que a menudo están presentes durante meses e incluso años. En cambio, los MCT pobremente diferenciados presentan un comportamiento más agresivo, siendo lesiones de crecimiento rápido, ulceradas y pruriginosas, a veces acompañadas de pequeñas lesiones satélites cercanas. Puede haber evidencia de linfadenopatía regional u organomegalia en la palpación abdominal (Blackwood et al., 2012; De Nardi et al., 2022; Murphy, Sparkes, Blunden, Brearley y Smith, 2006).

Entre el 10 y el 21% de los perros desarrollan múltiples MCT primarios en la presentación inicial o como eventos posteriores. Se debe tener cuidado para distinguir a estos perros de aquellos que presentan un tumor poco diferenciado con lesiones satélites (Murphy et al., 2006; Thamm y Vail, 2007).

Los propietarios frecuentemente describen cambios en el tamaño y coloración de la masa, lo cual se puede corroborar con un ligero raspado o compresión del MCT, que provoca la formación de eritema y habones, siendo esto conocido como “signo de Darier”, causado por la degranulación de los mastocitos tumorales generando signos inflamatorios a nivel local (Nelson y Couto, 2010).

El potencial metastásico de los MCT varía según su clasificación histopatológica, ocurriendo en menos del 10% de los casos de tumores de mastocitos bien diferenciados, en el 5% al 22% de las neoplasias moderadamente diferenciadas y en el 55% al 95% de los casos pobremente diferenciados. Los sitios más comunes de metástasis son: linfonodos regionales, hígado, bazo y médula ósea, pero también puede observarse en pulmones, riñones, y corazón (De Nardi et al., 2022; Hottendorf y Nielsen, 1968).

Se pueden observar signos sistémicos como malestar abdominal, vómitos y melena, debido a la formación de úlceras gastrointestinales, provocadas por la liberación masiva de HCl por las células parietales del epitelio gástrico, debido a la estimulación constante que ejerce la histamina liberada por los mastocitos tumorales sobre los receptores H2. Estas lesiones suelen ser múltiples y superficiales, aunque, en algunos casos, pueden producirse ulceraciones más graves, llevando a perforación, peritonitis y muerte (Blackwood et al, 2012; De Nardi et al., 2022; Ettinger et al., 2017). En un estudio *post-mortem* que evaluó 24 perros con MCT se observó una alta frecuencia, 83%, de ulceración gastro-duodenal, y en el 15% de estos casos, las úlceras estaban perforadas (Howard, Sawa, Nielsen y Kenyon, 1969). Algunos autores estiman que los efectos patogénicos gastrointestinales por la liberación de histamina de los mastocitos ocurren en hasta el 80% de los perros con MCT, principalmente los de alto grado o extensos, y ha llevado a la recomendación de la utilización de antagonistas H2, como la ranitidina o cimetidina, como parte del tratamiento (Dobson y Scase, 2007; Howard et al., 1969).

También pueden observarse anomalías en la coagulación, provocadas por la liberación de heparina al torrente sanguíneo, hipotensión y anemia (Blackwood et al., 2012; De Nardi et al., 2022).

4.3.4 Diagnóstico

El enfoque diagnóstico de perros con sospecha de presentar MCT tiene como objetivo llegar a un diagnóstico definitivo mediante examen citológico, histopatológico e inmunohistoquímico; definir la estadificación clínica completa; identificar síndromes paraneoplásicos concomitantes; y evaluar los factores pronósticos asociados.

Análisis citológico

El análisis citológico se considera una técnica rápida, económica y no invasiva, y es de gran utilidad para obtener un diagnóstico precoz. Además, usualmente se puede realizar en la primera consulta. Por el hecho de ser tumores de células redondas los MCT son altamente exfoliativos, y la mayoría de las técnicas de muestreo recogen células neoplásicas. El método de elección es la punción y aspiración con aguja fina proporcionando un diagnóstico en el 92 a 96% de los MCT. Las técnicas de punción (sin aspirado) y raspados (de lesiones ulceradas), si bien ofrecen muestras de menor calidad, también pueden permitir el diagnóstico (Blackwood et al, 2012; De Nardi et al., 2022; Manzuc y Denzoin, 2017).

Los mastocitos son fácilmente identificables mediante tinción metacromática de los gránulos intra-citoplasmáticos, no obstante, los MCT pobremente diferenciados pueden carecer de estos gránulos. Se pueden utilizar tinciones especiales que identifiquen fácilmente estos gránulos (azul de toluidina, pinacianol, tinción de Wright o Wright - Giemsa) (Blackwood et al, 2012).

Algunos estudios muestran que, usando la histopatología como “estándar oro”, la clasificación citológica tiene una sensibilidad del 85% al 88%, una especificidad del 95% al 97% y una precisión general del 94% (Scarpa, Sabattini y Bettini, 2014; Camus et al., 2016). Sin embargo, en el estudio de Camus, el valor predictivo positivo para identificar con precisión MCT de alto grado en aspirados con aguja fina fue bajo, ya que solo 15/22 (68,2 %) de los MCT identificados como de alto grado en citología eran de alto grado en histología (Camus et al., 2016).

Esta herramienta tiene la ventaja de ser económica, se puede realizar con el animal consciente y permite planificar mejor la cirugía teniendo en cuenta los márgenes adecuados (Blackwood et al., 2012; Welle et al., 2008).

El uso de la citología para evaluar la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos se recomienda como método de *screening*, no obstante, hay que tener presente que pueden llegar a observarse resultados falsos negativos, ya que el área puncionada puede no comprender el área afectada por el tejido neoplásico. Debido a esto siempre se recomienda la linfadenectomía y evaluación histopatológica del linfonodo en su totalidad (De Nardi et al, 2022).

Análisis histopatológico

Los mastocitomas se presentan histológicamente como masas crecientes e infiltrativas dérmicas y/o subcutáneas, no encapsuladas. Estas masas están compuestas por mastocitos neoplásicos que pueden agruparse en láminas densas o aparecer individualizados, formando comúnmente hileras que se infiltran entre los haces de colágeno. La morfología celular depende del grado de diferenciación, pero la mayoría de los mastocitos neoplásicos tienen una membrana celular fácilmente reconocible, un núcleo redondo central y un número variable de gránulos

citoplasmáticos que se tiñen de azul gris claro con hematoxilina y eosina o de color púrpura con tinciones metacromáticas como el azul de toluidina. La mayoría de los MCT contienen grandes cantidades de eosinófilos y, en ocasiones, este infiltrado puede enmascarar las células neoplásicas. A menudo se puede observar colagenolisis (De Nardi et al, 2022; Kiupel y Camus, 2019; Well et al., 2008).

La inflamación secundaria es común y a menudo se asocia con ulceración y necrosis grave. Estos cambios pueden dificultar un diagnóstico preciso y la evaluación de los márgenes quirúrgicos (Kiupel y Camus, 2019).

Clasificación histológica

La clasificación histopatológica es considerada la herramienta principal para indicar el comportamiento biológico de los MCT cutáneos y subcutáneos, y es esencial en la toma de decisiones terapéuticas y para poder aproximarse a un pronóstico (De Nardi et al, 2022; Kiupel y Camus, 2019; Tamlin et al., 2022).

Históricamente se han propuesto varios sistemas de graduación intentando predecir el comportamiento del tumor, la evolución clínica y la supervivencia de los pacientes. En el pasado uno de los más utilizados fue el de Bostock, propuesto en 1973, que clasifica los MCT en tres grados, teniendo en cuenta como criterios: proporción núcleo:citoplasma, las figuras mitóticas, pleomorfismo celular, la diferenciación de las células tumorales, celularidad y gránulos metacromáticos (Bostock, 1973).

Posteriormente, Patnaik y colaboradores (1984), desarrollan un sistema que clasifica los MCT en tres grados, evaluando las siguientes características histológicas: ubicación, morfología celular, índice mitótico, celularidad, el grado de afectación del tejido y la reacción estromal. Según el criterio de este autor:

- MCTs de grado 1 se caracterizan por presentar hileras o grupos de mastocitos neoplásicos bien diferenciados y monomórficos, con núcleos redondeados, pequeños gránulos intra-citoplasmáticos, con proliferación celular confinada a la dermis. Casi nunca se observan figuras mitóticas ni células binucleadas y pueden tener una reacción estromal o necrosis mínima.
- MCTs de grado 2 presentan mastocitos neoplásicos moderadamente pleomórficos, con núcleos redondos y/o pleomórficos y granulación intra-citoplasmática de diferentes tamaños. Se extienden profundamente en la dermis, el tejido subcutáneo y, en ocasiones, invaden tejidos más profundos. Por lo general, muestran de cero a dos figuras mitóticas por campo de gran aumento, áreas discretas de edema, necrosis moderada e hialinización del colágeno.
- MCTs de grado 3 exhiben mastocitos neoplásicos con gran pleomorfismo, núcleos vesiculares pleomórficos redondeados que contienen múltiples nucléolos prominentes. Las células se disponen en capas densas que

reemplazan al tejido subcutáneo y planos profundos. Presentan de tres a seis figuras mitóticas por campo de gran aumento y grandes áreas de hemorragia, edema, necrosis e hialinización del colágeno.

Poco tiempo atrás, el grado histológico utilizando el sistema de Patnaik se consideraba método el “estándar dorado” para determinar el pronóstico de los MCT, sin embargo, se observó una elevada prevalencia de casos considerados de grado 2 y una gran variación inter-observador, lo que reduce la precisión diagnóstica (De Nardi et al., 2022; Dobson y Scase, 2007; Kiupel et al., 2011). Las posibles explicaciones para la variación observada utilizando el sistema Patnaik podrían incluir la subjetividad del método de clasificación, la dificultad para determinar o distinguir entre algunas características en las clasificaciones de grados o la heterogeneidad en la apariencia histológica de diferentes áreas de un solo MCT (Northrup et al, 2005).

Para reducir la variabilidad de interpretación entre patólogos y obtener una clasificación histológica más confiable, Kiupel et al. (2011) propusieron otro sistema de clasificación para los MCT caninos, dividiéndolos en grados alto y bajo. Utilizando esta clasificación, se considera que un MCT es de alto grado cuando presenta al menos una de estas características:

- Al menos 7 figuras mitóticas en 10 hpf;
- Al menos 3 células multinucleadas (3 o más núcleos) en 10 hpf;
- Al menos 3 núcleos aberrantes (muy atípicos, con marcadas hendiduras, segmentación y forma irregular) en 10 hpf;
- Cariomegalia (diámetros nucleares de al menos el 10% de los mastocitos neoplásicos al menos duplican el tamaño normal).

Estos parámetros deben evaluarse en las regiones de la muestra que presenten mayores índices de malignidad.

La utilización de estos criterios reduce la subjetividad en la evaluación y graduación histológica. Desde la propuesta de este sistema de calificación de 2 niveles, se ha confirmado su relevancia pronóstica y su mejor concordancia entre patólogos (Sabattini et al, 2015; Takeuchi et al. 2013).

Las recomendaciones actuales del Colegio Americano de Patólogos Veterinarios y de la Sociedad Veterinaria del Cáncer indican que los informes histopatológicos de MCT cutáneos caninos deben incluir ambos sistemas de clasificación histológica (Patnaik y Kiupel), además de incluir el conteo de mitosis (MC), que debe expresarse como el número absoluto de mitosis contadas en la región del tumor con mayor actividad mitótica, cubriendo un área estandarizada de 2,37 mm². Por lo general, esto significa realizar el MC en 10 campos de gran aumento (objetivo de 40×) (Berlato et al., 2021).

Independientemente del sistema de clasificación utilizado, el grado debe considerarse como un solo factor pronóstico y usarse junto con el cuadro clínico general: edad, progresión clínica, tamaño, sitio, estadio, integridad y calidad de los márgenes quirúrgicos y otros marcadores pronósticos como marcadores de proliferación, expresión de kit y mutación de c-kit (Berlato et al., 2021).

Análisis inmunohistoquímico

Varios estudios han utilizado la inmunohistoquímica para analizar marcadores que ayudan en el diagnóstico diferencial y la comprensión del comportamiento biológico de los MCT; solo algunos pocos anticuerpos han mostrado valor predictivo o pronóstico. Los marcadores inmunohistoquímicos más utilizados en la evaluación pronóstica del MCT, y que se recomiendan actualmente son Ki-67 (índice proliferativo) y kit (De Nardi et al., 2022).

4.3.5 Estadificación

Una vez realizado el diagnóstico de MCT, siempre debe realizarse la estadificación del mismo con el objetivo de definir la extensión de la enfermedad, lo que influye directamente en la toma de decisiones terapéuticas y el pronóstico (Blackwood et al., 2012; De Nardi et al., 2022).

Se han establecido varios sistemas de estadificación clínica para los MCT. La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso ciertos criterios de estadificación, bajo los cuales se clasifica los MCT según la ubicación y el tamaño del tumor, la afectación de los ganglios linfáticos, la metástasis a distancia y la salud general del animal (Romańska, Degórska y Zabielska-Koczywās, 2024). Otro sistema fue propuesto en 2008 durante la Conferencia Veterinaria del Sur de Europa (SEVC) en Barcelona, en 2008, considerando como estadio IV a cualquier paciente con enfermedad metastásica de los ganglios linfáticos, independientemente del número y tamaño de las formaciones (De Nardi et al., 2022).

Debido a las diferencias en estos criterios, en un estudio se propuso una mejora en el sistema de estadificación ya establecido por la OMS, permitiendo clasificar a los perros con MCT según el riesgo de recurrencia y metástasis (Tabla 1). El estudio demostró que los pacientes con lesiones múltiples sin afectación de los ganglios linfáticos regionales generalmente tienen un mejor pronóstico en comparación con aquellos con una sola lesión, pero con afectación de los ganglios linfáticos (Horta et al., 2018).

Tabla 1. Sistema de estadificación clínica para MCT cutáneos caninos propuesto por Horta et al. (2018), adaptado del Sistema de la Organización Mundial de la Salud (Owen, 1980).

Estadio	Descripción
I	Tumor único, sin compromiso linfático regional.
II	Múltiples tumores (≥ 3), sin compromiso linfático regional.
III	Tumor único, con compromiso linfático regional.
IV	Tumores grandes e infiltrativos, sin delimitación, o tumores múltiples (≥ 3), con compromiso linfático regional.
V	Cualquier tumor con metástasis a distancia, incluida la invasión de la médula ósea y la presencia de mastocitos en sangre periférica.

En la rutina clínica las herramientas de estadificación más comúnmente utilizadas son la evaluación citológica e histológica de linfonodos, la ecografía abdominal y la radiografía de tórax. Sin embargo, un estudio reportó que la sensibilidad de la ecografía para detectar metástasis esplénicas y hepáticas es del 43% y el 0%, respectivamente, lo que sugiere que debe realizarse un estudio citológico por aspiración con aguja fina o una biopsia guiada para obtener una estadificación completa (Book et al., 2011; De Nardi et al., 2022).

En la búsqueda de metástasis linfática, históricamente se evalúan mediante análisis citológico o histológico los linfonodos “centinela”, basándose exclusivamente en la posición del tumor y la anatomía de las vías linfáticas en perros sanos (Bellamy y Berlato, 2022). No obstante, hay que tener en cuenta que el linfonodo más cercano al tumor puede no ser el linfonodo centinela. En su estudio de 2020, Fournier et al., reportaron que los clínicos pudieron identificar correctamente los linfonodos centinela en solo el 54,2% de los MCT, basándose en la ubicación anatómica (Fournier et al., 2020). Recientemente se han investigado muchas técnicas de mapeo linfático tumoral, incluyendo el uso de tomografía computarizada o ultrasonido con contraste y procedimientos intra-operatorios como la gammagrafía, herramientas que pueden ser beneficiosas para determinar el linfonodo del que se debe tomar muestras (Bellamy y Berlato, 2022; Kiupel y Camus, 2019).

4.3.6 Tratamiento

Existen muchas alternativas a la hora de planificar el tratamiento de MCT cutáneos, y pueden utilizarse de forma individual o combinadas. La cirugía, quimioterapia y radioterapia son la base de la mayoría de los protocolos terapéuticos (Ogilvie y Moore, 2008).

Tratamiento quirúrgico

Dependiendo de las condiciones clínicas y la estadificación del paciente, la escisión quirúrgica es la principal modalidad terapéutica indicada en los MCT, pudiendo ser curativa en un alto porcentaje de los casos (Bellamy y Berlato, 2022; De Nardi 2022).

En cuanto a la planificación quirúrgica, actualmente se recomienda un margen de seguridad lateral de 2 cm y uno profundo de un plano fascial para tumores de grado 1 o 2, y de hasta 4 cm de diámetro, proporcionando un control local efectivo de la enfermedad, con una tasa de recurrencia del 0-4% (De Nardi et al., 2022). En casos de MCT de alto grado, existe una alta tasa de recurrencia de hasta un 36%, independientemente de los márgenes quirúrgicos utilizados (Donnelly et al., 2015).

Todo el tejido extirpado debe ser evaluado mediante examen histopatológico, así como sus márgenes laterales y profundo, incluso si se han respetando las proporciones indicadas. Cuando los tumores se localizan en la cara o hacia distal de las extremidades, es posible que no se logre el margen de seguridad adecuado, en esos casos pueden utilizarse abordajes quirúrgicos más agresivos, como penectomía, ablación escrotal o amputaciones, dependiendo del área específica afectada (Daleck, Rocha y Ferreira, 2016).

La linfadenectomía regional, en casos de linfonodos metastásicos, tiene gran potencial terapéutico, con evidencia de reducción de la reincidencia local y el desarrollo de metástasis a distancia. Esta se recomienda durante la intervención quirúrgica inicial (De Nardi et al., 2022). El mapeo linfático pre- o trans-quirúrgico está indicado para ayudar a identificar el linfonodo centinela, el cual en un alto porcentaje de los casos no es el más cercano anatómicamente al tumor (Bellamy y Berlato, 2022). En casos donde el linfonodo centinela sea intra-cavitario, la linfadenectomía puede complicar el procedimiento quirúrgico. Por lo tanto, el riesgo y el beneficio deben evaluarse en cada caso (De Nardi et al., 2022).

Radioterapia

En general, la radioterapia es mayormente utilizada como terapia adyuvante pos-operatoria después de una escisión quirúrgica incompleta. En casos de MCT grados 2 y 3 en que no fue posible la resección quirúrgica completa, demostró ser efectiva y segura, con una mejoría significativa en el control local de la enfermedad (Blackwood et al., 2012, De Nardi et al., 2022). Lamentablemente hasta el momento no se dispone

de esta herramienta en Uruguay.

En sitios donde es inviable la resección completa del tumor, como en la cabeza o extremidades distales, la radioterapia puede ser una alternativa viable, aunque hay pocos reportes al respecto. En un grupo de 35 perros con MCT irresecables situados en la cabeza o en la extremidad distal, tratados con radiación y prednisolona, la tasa respuesta parcial o completa fue del 85%. (Dobson, Cohen y Gould, 2004).

Los efectos secundarios locales resultantes de la radioterapia, que se observan posterior a la segunda semana de tratamiento, incluyen eritema y pérdida de pelo en el área tratada. La alopecia, la hiperpigmentación y el engrosamiento de la piel en esta área también pueden observarse como efectos tardíos (De Nardi y col., 2022).

De forma pre- y post-quirúrgica se recomienda la administración de prednisolona para reducir la gravedad de la degranulación de los mastocitos inducida por la radiación y los posibles efectos adversos. También se administran antagonistas de los receptores H1 como la clorfeniramina y H2 como la cimetidina o la ranitidina para minimizar los efectos sistémicos de la degranulación (Blacwood y col, 2012).

Electroquimioterapia

La electroquimioterapia es una terapia oncológica que funciona mediante la aplicación de pulsos eléctricos de determinada amplitud y forma de onda específicas, favoreciendo la administración sistémica o local de agentes quimioterapéuticos. Este procedimiento aumenta significativamente la permeabilidad de las células tumorales a los fármacos utilizados, haciéndolos más efectivos y permitiendo su uso en dosis más bajas, reduciendo así, los efectos secundarios de los mismos. Su uso en oncología veterinaria está consolidado y actualmente se adopta como tratamiento de primera línea para diferentes tipos de tumores con resultados exitosos (Spugnini, Menditti, De Luca y Baldi, 2022).

Varios estudios han demostrado la eficacia de la electroquimioterapia en el tratamiento de los mastocitomas caninos, utilizada tanto de forma única como combinada con cirugía (Kodre et al., 2009; Lowe, Gavazza, Impellizeri, Soden y Lubas, 2016; Pavlin, Cemazar y Tozon, 2016).

En el consenso sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los mastocitomas caninos, presentado por la Asociación Brasileira de Oncología Veterinaria en 2022 (De Nardi et al., 2022), recomendaron el uso de la electroquimioterapia en casos específicos de MCT canino:

1. Como única terapia en tumores pequeños, menores a 3 cm que son difíciles de resear quirúrgicamente ya sea por la localización o por el número de tumores (MCT múltiples).
2. De forma intra-operatoria, en casos en los que es difícil obtener márgenes libres debido a la extensión o localización del tumor.

3. Como tratamiento alternativo para casos con márgenes comprometidos o pequeños.

Quimioterapia

La quimioterapia en MCT se utiliza:

- Para tratar, retrasar o prevenir la diseminación metastásica en tumores de alto grado como adyuvante de la cirugía, y como manejo paliativo en tumores primarios no resecables.
- Como terapia previa a la cirugía o radioterapia, para generar una disminución en el tamaño del tumor y consolidación del mismo, aumentando la probabilidad de una escisión completa.
- Para tratar la enfermedad microscópica residual en tumores de alto grado cuando no es posible una segunda re-intervención quirúrgica o no se dispone de radioterapia.

Cuando los tumores cutáneos hacen metástasis, las terapias localizadas (cirugía o radioterapia) sólo se utilizan como paliativos del malestar u obstrucción mecánica. Para estos pacientes, se indica la terapia sistémica (Ogilvie y Moore, 2008).

La quimioterapia antes de la intervención quirúrgica, frecuentemente produce una consolidación de la masa tumoral y mejora la probabilidad de lograr una escisión completa, o facilita la irradiación de la masa con una mayor seguridad (Dobson et al, 2004).

Los perros sometidos a quimioterapia adyuvante al tratamiento quirúrgico mostraron un mejor resultado clínico en los tumores de mastocitos de bajo grado Kiupel y HN3 (metástasis linfática confirmada), (Stefanello et al. 2024). Los pacientes diagnosticados con tumores de alto grado tienen mejor pronóstico cuando son tratados mediante terapias multimodales, es decir, asociando cirugía y quimioterapia (Hume et al. 2011).

4.3.7 Pronóstico

Al ser tumores que presentan una gran variabilidad en su evolución, se deben tener en cuenta una amplia gama de factores para poder predecir el comportamiento biológico de los mismos. Entre ellos factores clínico-epidemiológicos, como la raza, la edad, el tamaño y la ubicación anatómica del MCT, la presencia de nódulos únicos o múltiples, la ulceración del tumor y las metástasis viscerales y linfáticas se han asociado con la evolución clínica del paciente (Pierini et al., 2019).

En 2019 Pierini et al., reportaron una fuerte asociación entre el tamaño de los MCT, la

ulceración y la metástasis linfática. En este estudio observaron que los MCT ulcerados mayores de 3 cm tenían un riesgo aumentado, de hasta 24,8 veces, de mostrar metástasis linfáticas. Además, el tamaño y las metástasis tanto linfática como a distancia, se asociaron con tiempos de supervivencia más cortos (Pierini et al., 2019).

La clasificación histológica es actualmente el factor pronóstico más confiable para los MCT. Varios estudios documentaron un mayor valor pronóstico en la clasificación de Kiupel en comparación con la de Patnaik, no obstante, aún se sigue recomendando utilizar ambos sistemas en conjunto. Sin embargo, incluso con la asociación de ambos sistemas, un porcentaje de MCT todavía manifiesta un comportamiento biológico impredecible, independientemente de su clasificación (De Nardi et al., 2022).

Se ha reportado que el diagnóstico de MCT cutáneo de alto grado de Kiupel fue un factor de riesgo estadísticamente significativo para la muerte relacionada con MCT a los 6 y 12 meses y un segundo diagnóstico de MCT, destacando el grado histológico como el factor pronóstico más importante para perros con MCT cutáneo (Tammlin et al., 2018). En varios estudios los MCT de alto grado se han asociado significativamente con tiempos más cortos de aparición de tumores adicionales o metástasis y tiempos de supervivencia más cortos. La mediana del tiempo de supervivencia fue entre a 3.6 a 6 meses para los MCT de alto grado y más de 2 años para los MCT de bajo grado (Figura 4) (Kiupel et al., 2011; Takeuchi et al., 2013).

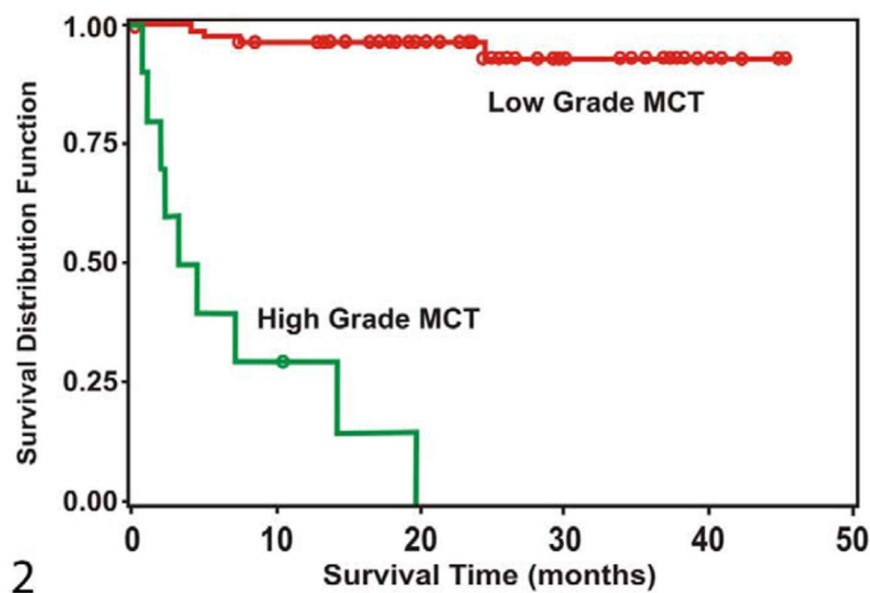


Figura 2. Curvas de supervivencia de 95 casos de caninos que presentaron mastocitomas, clasificados bajo el sistema de Kiupel (Kiupel et al., 2011).

La determinación del pronóstico debe ser evaluada conforme al análisis del comportamiento del MCT en los caninos: recidivas, presencia de metástasis, conteo

mitótico, graduación histológica, expresión del Ki67 y evaluación del padrón KIT, asociados a la evolución clínica del tumor (Horta et 2018).

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivos Generales

Estudiar los casos de mastocitoma cutáneo canino diagnosticados en el Laboratorio de la Unidad Patología de la FVET - Udelar durante el período 2017-2019, clasificándolos de acuerdo al nuevo sistema de 2 niveles o grados de malignidad, estudiando la población canina afectada en cuanto a raza, sexo, edad, tamaño y zona del cuerpo afectada.

5.2 Objetivos específicos

Revisar y elaborar la base de datos de los informes de mastocitomas caninos del Laboratorio de Diagnóstico de la Unidad Patología de la FVET - Udelar durante el período 2017-2019.

Recabar información de cada caso a través de consultas de la Historia Clínica (casos atendidos en el Hospital del período 2017-2019), o mediante consulta por vía electrónica o telefónica a los veterinarios y/o propietarios de pacientes caninos con diagnóstico de mastocitoma en el período 2017- 2019, a los efectos de incluirlos en la base de datos del punto anterior.

Revisar todas las preparaciones histológicas de los casos diagnosticados como mastocitoma canino en la colección de láminas y la histoteca del Laboratorio de la Unidad Patología de la FVET - Udelar en el período 2017-2019.

Establecer la gradación de los mismos de acuerdo al nuevo sistema de 2 niveles de malignidad propuesto por Kiupel et al. (2011).

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron 84 muestras de MCT diagnosticados en nuestro laboratorio de 2017 a 2019. Se analizó la información clínica (sexo, edad, raza y ubicación anatómica del tumor) de cada perro. Las muestras se enviaron fijadas en solución de formalina

tamponada al 10%, procesadas, seccionadas a 4 μ m, teñidas con hematoxilina-eosina y examinadas microscópicamente. Se realizaron tinciones especiales (p. Ej., Azul de toluidina para casos sospechosos de mastocitomas) según se consideró necesario para confirmar el diagnóstico histopatológico. El examen histopatológico se realizó bajo microscopía óptica por múltiples patólogos veterinarios del equipo de diagnóstico. Los tumores se clasificaron según el sistema de clasificación de 2 niveles de Kiupel (Kiupel et al., 2011; Kiupel, 2017). El diagnóstico de MCT de alto grado se basó en la presencia de cualquiera de los siguientes criterios: al menos 7 figuras mitóticas en 10 campos de alta potencia (hpf); al menos 3 células multinucleadas (3 o más núcleos) en 10 hpf; al menos 3 núcleos extraños en 10 hpf; cariomegalia (es decir, los diámetros nucleares de al menos el 10% de las células neoplásicas varían al menos dos veces).

7. RESULTADOS

Los datos de sexo, raza, edades, ubicación de los tumores y clasificación histológica se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos clínicos e histológicos de los mastocitomas.

Variable	Cantidad (%)
Razas (n = 84)	
Mestizos	22 (26,2)
Labrador Retrievers	13 (15,5)
Boxer	12 (14,3)
Pit bull	11 (13,1)
Golden Retrievers	7 (8,3)
Otros	17 (20,2)
Sexo (n = 84)	
Machos	35 (41,7)
Hembras	49 (58,3)
Localización (n = 84)	
Tronco	28 (33,3)
Extremidades	25 (29,8)
Escroto	8 (9,5)
Cuello	6 (7,1)
Otras	14 (16,7)
Sin información	3 (3,6)
Graduación histológica (n = 84)	
Bajo grado	35 (41,7)
Alto grado	49 (58,3)

De los 405 tumores de piel caninos recibidos en el laboratorio, 84 fueron diagnosticados como MCT (20.7%). En cuanto a la raza, los perros mestizos fueron los de mayor representación (n = 22, 26.2%), seguidos por los Labrador Retrievers (n = 13, 15.5%), Bóxer (n = 12, 14.3%), Pitbull (n = 11, 13.1%), Golden Retrievers (n = 7, 8.3%) y otros (n = 17, 20.2%), entre los que se encontraban Basset Hound, Cimarrón, Ovejero alemán, Rodhesian ridgeback, Pointer, Dachshund, Caniche, Pinscher y Pug.

Las edades oscilaron entre 3 y 15 años (media 7.9 años). Con respecto al sexo, hubo 49 hembras (58,3 %) y 35 machos (41,7 %). La ubicación de los tumores incluyó tronco (n=28, 33.3%), extremidades (n = 25, 29.8%), escroto (n = 8, 9.5%), cuello (n = 6, 7.1%), otras (n= 14, 16.7%) y sin información (n=3, 3.6%).

Se determinó la malignidad del tumor mediante el sistema de clasificación de Kiupel. En 35 casos (41.7%) se clasificó como de bajo grado y en 49 casos (58.3 %) como de alto grado (Figs. 2 y 3).

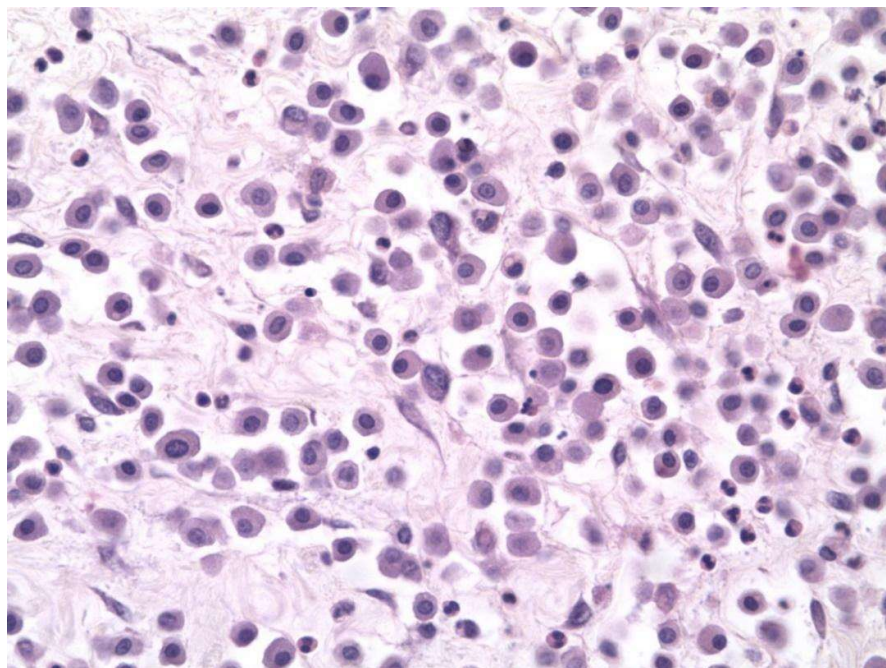


Figura 3. Mastocitoma de bajo grado. Las células tumorales son mastocitos bien diferenciados con granulación celular evidente y núcleos redondos. Tinción con hematoxilina y eosina. $\times 400$. (Foto del autor).

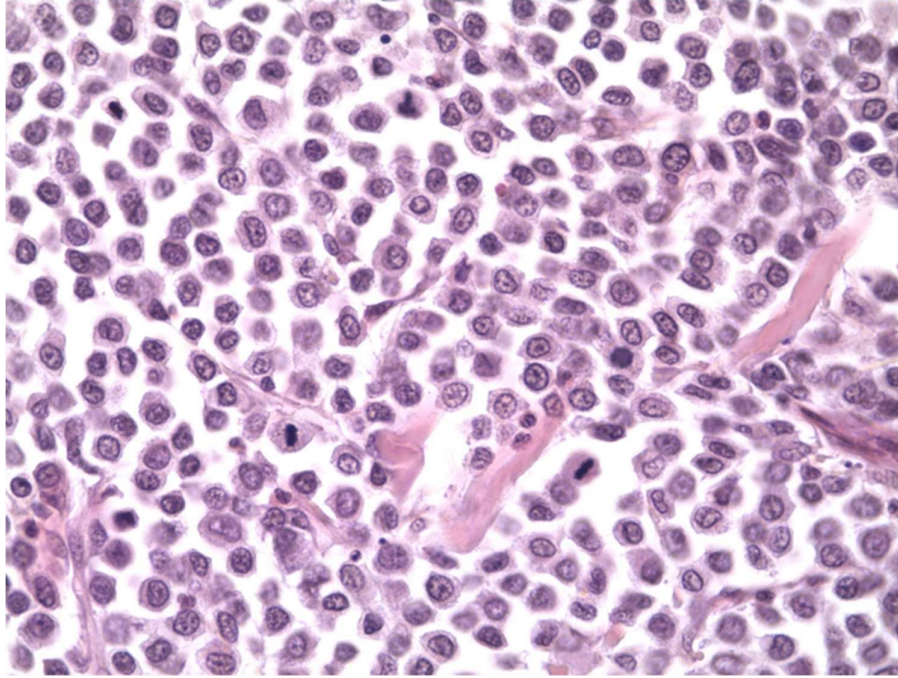


Figura 4. Mastocitoma de alto grado. Las células tumorales están compuestas de gránulos menos diferenciados, y mostraron mitosis y cariomegalia. Tinción con hematoxilina y eosina. $\times 400x$. (Foto del autor).

8. DISCUSIÓN

Los MCT son los tumores cutáneos caninos más comunes, representan del 7% al 21% de todos los tumores de piel canina, y su incidencia varía según la región (Blackwood et al., 2012; Chikweto et al., 2011; De Souza et al., 2006; Graf et al., 2018; Kok et al., 2019; Murphy et al., 2006; Pakhrin et al., 2007; Shoop et al., 2015; Welle et al., 2008). Hay pocos informes epidemiológicos en América del Sur, y en un estudio en Brasil se reportó que la incidencia de MCT era del 20.9% de todos los tumores de piel en caninos (De Souza et al., 2006). En nuestro estudio, la frecuencia de los MCT entre los tumores de piel fue de 20.7%, similar a la reportada en Brasil. Por otro lado, se ha informado que la incidencia de este tumor en América Central es baja, con un 6,8% (Chikweto et al., 2011). Las diferencias en la incidencia de MCT entre sudamericanos y centroamericanos pueden estar influenciadas por diferencias en las razas e incluso diferencias en el medio ambiente.

Se ha reportado que las razas Bóxer, American Pit Bull Terrier, Schnauzer, Bulldog francés y Labrador Retriever tienen un alto riesgo de desarrollar MCT (Blackwood et al., 2012; Pierini et al., 2019; Shoop et al., 2015). En un relevamiento en Inglaterra, se reportó que las razas Boxer, Pug y Staffordshire Bull Terrier, tenían 10.7, 10 y 4.2 veces más de probabilidad de presentar MCT que un perro mestizo, respectivamente (Shoop et al., 2015). En este estudio se presentaron muchos casos en Labrador Retrievers, Bóxer y Pit Bull, siguiendo a los mestizos, razas en las que es bien conocido que presentan una alta prevalencia de MCT. Se ha descrito que algunas razas como los Weimaraner y Shar Pei tienen mayor predisposición a presentar MCT de alto grado (Śmiech et al., 2018). Por otro lado, Miller (1995) ha reportado que la frecuencia de presentación de MCT mal diferenciados o de alto grado es mayor en perros Shar Pei menores de 2 años. El hecho de que se desarrollaron tumores en ciertas razas de perros jóvenes no se detectó en este estudio.

En la mayoría de los reportes sobre MCT no han encontrado diferencias significativas de incidencia entre sexos (Shoop et al., 2015; Strefezzi et al., 2003; Welle et al. 2008). En un trabajo de 2018, Śmiech reportó una mayor incidencia de MCT en hembras que en machos (Śmiech et al., 2018). En nuestro estudio, los tumores ocurrieron con mayor frecuencia en hembras que en machos, pero es necesario coleccionar y examinar un mayor número de muestras para detectar diferencias significativas entre sexos. Aunque Pierini et al. (2019) reportaron que encontraron una frecuencia significativamente mayor de MCT en perros mayores y castrados, nosotros no pudimos aclarar si la aparición de este tumor se vio afectada por la castración o la anticoncepción.

Se ha informado que los MCT se producen en el tronco y las extremidades, también en escroto, vulva, perineo, cara, cabeza, cuello, prepucio, mucosa oral y el pabellón auricular (Horta et al., 2018; Welle et al., 2008). En este estudio, la región de mayor ocurrencia fue el tronco, y en otros sitios ya mencionados. Por lo tanto, la ubicación de los tumores fue la misma que en reportes anteriores. Se destaca una alta frecuencia de presentación de MCT en escroto, representando el 22.8% de los MCT en machos.

Para la clasificación histopatológica de los MCT se ha utilizado durante mucho tiempo el sistema de clasificación Patnaik (Patnaik et al., 1984), pero se han reportado algunas desventajas, como una importante variación diagnóstica inter-observador y un pobre valor pronóstico de los tumores clasificados como de grado 2. Por esta razón fue propuesto el sistema de clasificación de 2 niveles de Kiupel (Dobson y Scase, 2007; Kiupel et al., 2011; Thompson et al., 2011). Aunque en informes recientes también se indicó que el sistema de clasificación de 2 niveles de Kiupel no siempre coincide completamente con el curso clínico y se deben utilizar otros factores pronósticos junto con este sistema de clasificación (Horta et al., 2018), varios estudios han reportado la gran utilidad de este sistema (Kiupel, 2017; Sabbatini et al., 2015) y en un artículo reciente (Kok et al., 2019) utilizaron solo esta clasificación. Por lo tanto, en este estudio determinamos la graduación de los cambios histológicos de acuerdo con el sistema de clasificación de Kiupel.

Varios artículos recientes, han reportado una incidencia mayor de MCT de bajo grado, entre del 67 y 74.8%, sobre los de alto grado, entre el 24.1 y 33% (Horta et al., 2018; Kok et al., 2019; Śmiech et al., 2018). En este estudio, observamos lo contrario, los MCT de alto grado tuvieron una mayor incidencia que los de bajo grado, 58% y 42% respectivamente. Estas diferencias pueden estar relacionadas con factores ambientales y/o variación en las razas, edad y también con otros efectos causales aún no identificados. De cualquier modo, no se puede descartar que la alta incidencia de MCT de alto grado sea característico de la presentación de estos tumores en Uruguay. Para el futuro, sería necesario examinar y correlacionar la presencia o ausencia de células tumorales en el borde de las muestras extirpadas, grado histológico, recidivas locales y signos clínicos de enfermedad diseminada.

9. CONCLUSIONES

Con este trabajo, logramos organizar una base de datos de casos de MCT caninos, clasificados bajo el sistema de graduación histológica de Kiupel, que puede utilizarse para futuros estudios.

Según los datos recabados en este estudio, Uruguay tuvo una mayor proporción de MCT en los tumores de piel y una mayor tasa de malignidad histológica en comparación con otros países. Por otro lado, no hubo diferencias con otros reportes en cuanto a la edad, raza, sexo y ubicación de los MCT.

10. REFERENCIAS

- Bellamy, E., y Berlato, D. (2022). Canine cutaneous and subcutaneous mast cell tumours: a narrative review. *Journal of Small Animal Practice*, 63(7), 497-511.
- Berlato, D., Bulman-Fleming, J., Clifford, C.A., Garrett, L., Intile, J., Jones, P., ... Rasotto, R. (2021). Value, Limitations, and Recommendations for grading of canine cutaneous mast cell tumors: A Consensus of the Oncology-Pathology Working Group. *Veterinary Pathology*, 58(5), 858-863.
- Blackwood, L., Murphy, S., Buracco, P., De Vos, J.P., De Fornel-Thibaud, P., Hirschberger, J., ... Argyle, D.J. (2012). European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), 1-29.
- Book, A.P., Fidel, J., Wills, T., Bryan, J., Sellon, R., y Mattoon, J. (2011). Correlation of ultrasound findings, liver and spleen cytology, and prognosis in the clinical staging of high metastatic risk canine mast cell tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 52(5), 548-554.
- Bostock, D.E. (1973). The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 14(1), 27-41.
- Bostock, D.E. (1986). Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. *British Veterinary Journal*, 142(1), 1-19.
- Brønden, L.B., Eriksen, T., y Kristensen, A. (2010). Mast cell tumours and other skin neoplasia in Danish dogs-data from the Danish Veterinary Cancer Registry. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52(1), 6.
- Burton, G.A. (2018). *Clinical Atlas of Small Animal Cytology*. Hoboken: Wiley Blackwell.
- Camus, M.S., Priest, H.L., Koehler, J.W., Driskell, E.A., Rakich, P.M., Ilha, M.R., y Krimer, P.M. (2016). Cytologic criteria for mast cell tumor grading in dogs with evaluation of clinical outcome. *Veterinary Pathology*, 53(6), 1117-1123.
- Chikweto, A., McNeil, P., Bhaiyat, M.I., Stone, D., y Sharma, R.N. (2011). Neoplastic and nonneoplastic cutaneous tumors of dogs in grenada, west indies. *ISRN Veterinary Science*, 2011(6), 416435. doi:10.5402/2011/416435.
- Ciaputa, R., Gach, J., Baranowski, K., Dzimira, S., Janus, I., Kandefer-Gola, ... Nowak, M. (2022). Prevalence of tumours and tumour-like lesions in domestic and exotic animals from Lower Silesia and its surrounds in Poland in 2014–2017. *Journal Of Veterinary Research*, 66(3), 427-434.
- Daleck, C.R., Rocha, N.S., y Ferreira, M. (2016). Mastocitoma. En C.R. Daleck, y A.B. De Nardi, (Eds.), *Oncologia de cães e gatos* (2ª ed., pp. 956-972). Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional.

- De Nardi, A.B., Dos Santos Horta, R., Fonseca-Alves, C.E., de Paiva, F.N., Linhares, L., Firmo, B.F., ... Dagli, M.L. (2022). Diagnosis, prognosis and treatment of canine cutaneous and subcutaneous mast cell tumors. *Cells*, 11(4), 618.
- De Nardi, A.B., Rodaski, S., Sousa, R.S., y Costa, T.A. (2002). Prevalencia de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães atendidos no Hospital Veterinario da Universidade Federal do Parana. *Archives of Veterinary Science*, 7(2), 15-26.
- De Souza, T., Almeida, R., Irigoyen, F., y Lombardo, C. (2006). Estudio retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. *Ciência Rural*, 36(2), 555-560.
- Denis, A., Yamasaki, K., Cruz, J.C., y Verdes, J.M. (2020). Epidemiology of Canine Mast Cell Tumors in Uruguay. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 13(3), 581-584.
- Dobson, J.M, Cohen, S., y Gould, S. (2004). Treatment of canine mast cell tumours with prednisolone and radiotherapy. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2(3) 132-141.
- Dobson, J.M., y Scase, T.J. (2007). Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 48(8), 424-431.
- Donnelly, L., Mullin, C., Balko, J., Goldschmidt, M., Krick, E., Hume, C., ... Sorenmo, K. (2015). Evaluation of histological grade and histologically tumour-free margins as predictors of local recurrence in completely excised canine mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(1), 70-76.
- Ettinger, S. J., Feldman, E. C., y Cote, E. (Eds.). (2017). *Textbook of veterinary internal medicine* (8ª ed.). St. Louis: Elsevier.
- Fournier, Q., Thierry, F., Longo, M., Malbon, A., Cazzini, P., Bisson, J., ... Bavcar, S. (2021). Contrast-enhanced ultrasound for sentinel lymph node mapping in the routine staging of canine mast cell tumours: A feasibility study. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(3), 451-462.
- Graf, R., Pospischil, A., Guscetti, F., Meier, D., Welle, M., y Dettwiler, M. (2018). Cutaneous tumors in Swiss dogs: Retrospective data from the Swiss Canine Cancer Registry, 2008-2013. *Veterinary Pathology*, 55(6), 809-820.
- Guilarte, M. (2014). *El mastocito: célula clave en la microinflamación intestinal y en la regulación de la función barrera mediada por el estrés en el síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea* (Tesis Doctoral). Universitat Autònoma de Barcelona.
- Horta, R.S., Lavalle, G., Monteiro, L., Souza, M., Cassali, G., y Araújo, R. (2018). Assessment of canine mast cell tumor mortality risk based on clinical, histologic, immunohistochemical, and molecular features. *Veterinary Pathology*, 55(2), 212-223.

- Hottendorf, G.H., y Nielsen, S.W. (1968). Pathologic report of 29 necropsies on dogs with mastocytoma. *Pathologia Veterinaria*, 5(2), 102-121.
- Howard, E.B., Sawa, T.R., Nielsen, S.W., y Kenyon, A.J. (1969). Mastocytoma and gastroduodenal ulceration: Gastric and duodenal ulcers in dogs with mastocytoma. *Veterinary Pathology*, 6(2), 146-158.
- Hume, C.T., Kiupel, M., Rigatti, L., Shofer, F.S., Skorupski, K.A., y Sorenmo, K.U. (2011). Outcomes of dogs with grade 3 mast cell tumors: 43 cases (1997-2007). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(1), 37-44.
- Kiupel, M. (2017). Mast cell tumors. En D.J. Meuten (Ed.), *Tumors in Domestic Animals* (5th ed., pp. 176-202). Ames: Wiley Blackwell.
- Kiupel, M., Webster, J.D., Bailey, K.L., Best, S., DeLay, J., y Detrisac, C.J. (2011). Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Veterinary Pathology*, 48(1), 147-155.
- Kiupel, M., y Camus, M. (2019). Diagnosis and prognosis of canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49(5), 819-836.
- Kodre, V., Cemazar, M., Pecar, J., Sersa, G., Cor, A., y Tozon, N. (2009). Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cell tumours. *In Vivo*, 23(1), 55-62.
- Kok, M., Chambers, J., Tsuboi, M., Nishimura, R., Tsujimoto, H., Uchida, K., y Nakayama, H. (2019). Retrospective study of canine cutaneous tumors in Japan, 2008-2017. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 81(8), 1133-1143.
- Krystel-Whittemore, M., Dileepan, K. N., y Wood, J. G. (2016). Mast cell: a multi-functional master cell. *Frontiers In Immunology*, 6(6), 620.
- Lowe, R., Gavazza, A., Impellizeri, J.A., Soden, D.M., y Lubas, G. (2017). The treatment of canine mast cell tumours with electrochemotherapy with or without surgical excision. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(3), 775-784.
- Manzuc, P., y Denzoin, L. (2017). *Atlas de citología de neoplasias cutáneas*. Buenos Aires: Inter-Médica.
- Miller, D.M. (1995). The occurrence of mast cell tumors in young Shar-Peis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 7(3), 360-363.
- Mochizuki, H., Motsinger-Reif, A., Bettini, C., Moroff, S., y Breen, M. (2017). Association of breed and histopathological grade in canine mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(3), 829-839.
- Murphy, S., Sparkes, A.H., Blunden, A.S., Brearley, M.J., y Smith, K.C. (2006). Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous mast cell Tumours. *Veterinary Record*, 158(9), 287-291.

- Nelson, R., y Couto, G. (2010). *Medicina Interna de Animales Pequeños* (4ª ed.) Barcelona: Elsevier.
- Northrup, N.C., Howerth, E.W., Harmon, B.G., Brown, C., Carmicheal, K., Garcia, A., ... Gieger, T. (2005). Variation among pathologists in the histologic grading of canine cutaneous mast cell tumors with uniform use of a single grading reference. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 17(6), 561-564.
- Ogilvie, G.K., y Moore, A.S. (2008). *Manejo del Paciente Canino Oncológico*. Buenos Aires: Inter-Médica.
- Olson, P. (2007). Using the canine genome to cure cancer and other diseases. *Theriogenology*, 68(3), 378-381.
- Pakhrin, B., Kang, M.S., Bae, I., Park, M., Jee, H., You, M., ... Kim, D. (2007). Retrospective study of canine cutaneous tumors in Korea. *Journal of Veterinary Science*, 8(3), 229-236.
- Patnaik, A.K., Ehler, W.J., y MacEwen, E.G. (1984). Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Veterinary Pathology*, 21(5), 469-474.
- Pavlin, D., Cemazar, M., y Tozon, N. (2016). Electrochemogene therapy as an effective and safe treatment of canine cutaneous mast cell tumors. En T. Jarm y P. Kramar (Eds.), *World Congress on Electroporation and Pulsed Electric Fields in Biology, Medicine and Food & Environmental Technologies, IFMBE Proceedings* (Vol. 53, pp 429-432). Singapore: Springer.
- Pierini, A., Lubas, G., Gori, E., Binanti, D., Millanta, F., y Marchetti, V. (2019). Epidemiology of breed-related mast cell tumour occurrence and prognostic significance of clinical features in a defined population of dogs in west-central Italy. *Veterinary Science*, 6(2), 53.
- Rojas, M.W. (2017). *Inmunología de Rojas* (18ª ed.). Antioquia: CIB Fondo Editorial.
- Romańska, M., Degórska, B., y Zabielska-Koczywąg, K.A. (2024). The use of sentinel lymph node mapping for canine mast cell tumors. *Animals*, 14(7), 1089.
- Sabattini, S., Scarpa, F., Berlato, D., y Bettini, G. (2015). Histologic grading of canine mast cell tumor: Is 2 Better Than 3? *Veterinary Pathology*, 52(1), 70-73.
- Sarver, A.L., Makielski, K.M., DePauw, T.A., Schulte, A.J., y Modiano, J.F. (2022). Increased risk of cancer in dogs and humans: A consequence of recent extension of lifespan beyond evolutionarily determined limitations? *Aging Cancer*, 3(1), 3-19.
- Scarpa, F., Sabattini, S., y Bettini, G. (2014). Cytological grading of canine cutaneous mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(3), 245-251.
- Shoop, S.J., Marlow, S., Church, D.B., English, K., McGreevy, P.D., Stell, A.J., ... Brodbelt, D.C. (2015). Prevalence and risk factors for mast cell tumours in dogs

- in England. *Canine Genetics and Epidemiology*, 2(1).
<https://doi.org/10.1186/2052-6687-2-1>
- Śmiech, A., Ślaska, B., Łopuszyński, W., Jasik, A., Bochyńska, D., y Dąbrowski, R. (2018). Epidemiological assessment of the risk of canine mast cell tumors based on the Kiupel two-grade malignancy classification. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1), 70.
- Spugnini, E.P., Menditti, D., De Luca, A., y Baldi A. (2022). Electrochemotherapy in Translational Medicine: From Veterinary Experience to Human Oncology. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 33(1), 79-90.
- Stefanello, D., Gariboldi, E., Boracchi, P., Ferrari, R., Ubiali, A., Zaniolo, D., ... Chitti, L. (2024). Wishaar's classification system for nodal metastasis in sentinel lymph nodes: Clinical outcome in 94 dogs with mast cell tumor. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(3), 1675-1685.
- Strefezzi, F., Xavier, J., y Catão-Dias, J. (2003). Morphometry of canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 40(3), 268-275.
- Tamlin, V.S., Bottema, C., Woolford, L., Dobson, E., Kessell, A., y Peaston, A. (2022). Canine mast cell tumours part I: Clinical and survival outcomes. *Veterinary Medicine and Science*, 8(4), 1409-1420.
- Takeuchi, Y., Fujino, Y., Watanabe, M., Takahashi, M., Nakagawa, T., Takeuchi, A., ... Tsujimoto, H. (2013). Validation of the prognostic value of histopathological grading or c-kit mutation in canine cutaneous mast cell tumours: a retrospective cohort study. *The Veterinary Journal*, 196(3), 492-498.
- Thamm, D.H., y Vail, D.M. (2007). Mast cell tumours. En S.J. Withrow y D.M. Vail (Eds.), *Small Animal Clinical Oncology* (4ª ed., pp. 402–424). St. Louis: Saunders-Elsevier.
- Thompson, J.J., Pearl, D.L., Yager, J.A., Best, S.J., Coomber, B.L., y Foster, R.A. (2011). Canine subcutaneous mast cell tumor: characterization and prognostic indices. *Veterinary Pathology*, 48(1), 156-168.
- Tizard, I. R. (2018). *Veterinary immunology* (10ª ed.). St. Louis: Elsevier.
- Welle, M.M., Bley, C.R., Howard, J., y Rüfenacht, S. (2008). Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Veterinary Dermatology*, 19(6), 321-339.
- Withrow S.J., y Vail, D.M. (2009). *Oncología clínica de pequeños animales* (4ª ed.). Sant Cugat del Vallès: Multimédica Ediciones Veterinarias.



Original Full Article

Epidemiology of Canine Mast Cell Tumors in Uruguay

Alex Denis, Kanji Yamasaki, Juan Carlos Cruz, José Manuel Verdes*

Unidad Patología, Departamento de Patobiología, Facultad de Veterinaria Universidad de la República (Udelar), Montevideo, Uruguay.

*Corresponding author: José Manuel Verdes DMV, MSc, PhD., Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Av. Alberto Lasplacés 1620, CP 11600, Montevideo, Uruguay.

Submitted July, 08th 2018, Accepted October, 10th 2018

Abstract

We examined in the present study main epidemiological features of canine mast cell tumors in Uruguay, principal breeds of occurrence, age, gender, anatomical distributions, and associated differences of pathological grading. During a three-year period, eighty four out of 405 skin specimens of dogs mainly received at the Veterinary Faculty of Montevideo from private clinics were mast cell tumors. Mix-breed dogs were mostly affected, followed by Labrador Retrievers, Boxers, Pit bulls and Golden Retrievers. Age of patients ranged from 3 to 15 years (median 7.9), and the incidence in females was slightly higher than in males. Tumors were more frequent in the trunk, followed by extremities, scrotum and neck. The majority of specimens were of high malignancy.

Key words: canine, epidemiology, mast cell tumor, Uruguay.

Introduction

Canine Mast cell Tumor (MCT) is a relevant skin malignant neoplasia in canine veterinary practice, with a variable incidence of 7-21% according to different reports worldwide (1, 4, 5, 7, 9, 14, 18, 21). Some MCTs show a slow growth rate and patients can be cured by surgical excision alone, whereas others present rapid growth and early lymph node and distant metastatic behavior. The incidence of this tumor in dogs was reported from the United States, Europe and Asia, with some age and sex predisposition of occurrence (1, 3, 8, 16, 18, 20, 21). However, epidemiological information from South America is scarce. In Brazil, it was reported that the most frequently affected breed was Boxers, followed by Schnauzers and mix-breed dogs (5). The histopathological classification of MCTs is said to be useful for an assessment of clinical outcome, and consequently qualitative malignancy grading systems were proposed (2, 11, 15). Among them, the Patnaik's classification (15) has been the most widely used. This system classifies MCTs into 3 grades based on histologic characteristics that include cellularity, cellular morphology, invasiveness, mitotic activity, and stromal reaction. According to

different authors grades 1 and 3 are consistent in terms of clinical signs, but not grade 2 (10, 11, 16, 19). To improve concordance among pathologists and reduce prognosis uncertainty of the Patnaik's system, a two-tier classification scheme was proposed by Kiupel et al. (11) based on the mitotic activity and the degree of anisokaryosis of the tumor cells. Several recent reports found this classification useful (1, 8, 9, 16, 17). In the present study we characterize the incidence of canine MCTs in Uruguay considering breed, age, gender and anatomical distributions, and make an assessment of pathological grading according to Kiupel et al. (11).

Material and Methods

We analyzed 84 biopsies with positive histological diagnoses of MCTs, over a total of 405 skin tumor samples accessioned in our laboratory during a three-year period, from 2017 to 2019. Clinical information (e.g., gender, age, breed or anatomical locations) of each dog was obtained. Samples were submitted by clinicians fixed in 10% buffered formalin solution, and were routinely processed for histological analysis, sectioned at 4 µm, stained with hematoxylin-eosin. Special staining (e.g.,

toluidine blue) were performed as deemed necessary to confirm the diagnosis. Histopathological examination was performed under light microscopy by multiple veterinary pathologists, and tumors were graded according to Kiupel's 2-tier grading system (11). The assignment of high-grade MCTs was based on the presence of one of the following features: at least 7 mitotic figures in 10 high-power fields (hpf, 40x); at least 3 multinucleated (3 or more nuclei) cells in 10 hpf; at least 3 bizarre nuclei in 10 hpf; karyomegaly (i.e. nuclear diameters of at least 10% of neoplastic cells vary by at least two-fold).

Results

Data about gender, age, breed, tumor locations and histological grading are shown in Table1. A high percentage of skin tumor biopsies corresponded to MCTs, as 84 of our 405 samples had a positive diagnosis (20.7%). Mix-breed dogs were most commonly affected (n=22, 26.2%), followed by Labrador Retrievers (n=13, 15.5%), Boxers (n=12, 14.3%), Pit bulls (n=11, 13.1%), Golden Retrievers (n=7, 8.3%) and others (n=17, 20.2 %). Ages for patients with positive diagnoses ranged from 3 to 15 years (median 7.9 years), and 49 were females (58.3%) and 35 males (41.7%). All samples were obtained from dogs that were not neutered.

Table 1. Clinical and histological data of canine mast cell tumors from Uruguay.

Variable	n (%)
Breed (n = 84)	
Mixed	22 (26.2)
Labrador Retrievers	13 (15.5)
Boxer	12 (14.3)
Pit bull	11 (13.1)
Golden Retriever	7 (8.3)
Others	17 (20.2)
Sex (n = 84)	
Male	35 (41.7)
Female	49 (58.3)
Anatomic site(n = 84)	
Trunk	28 (33.3)
Extremities	25 (29.8)
Scrotum	8 (9.5)
Neck	6 (7.1)
Others	14 (16.7)
No information	3 (3.6)
Histological grading (n = 84)	
Low	35 (41.7)
High	49 (58.3)

Tumor location included the trunk area (n=28, 33.3 %), extremities (n=25, 29.8 %), the scrotum (n=8, 9.5 %), neck (n=6, 7.1%), other locations (n=14, 16.7 %), and just for a few there was no information available (n=3, 3.6 %). According to the Kiupel's grading system, low

malignancy grade was observed in 35 cases (41.7%), and high grade in the remaining 49 (58.3%) (Figs. 1 and 2).

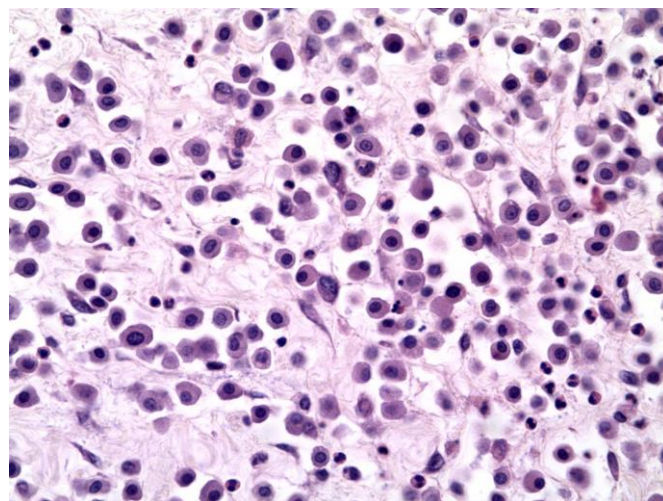


Figure 1. Low grade mast cell tumor. Well-differentiated tumor cells, mast cells with evident cell granulation and round nuclei (HE stain, hpf, 40x).

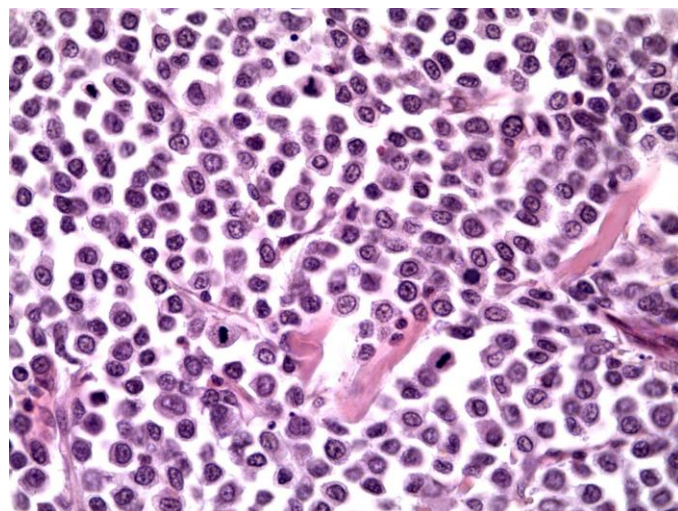


Figure 2. High grade mast cell tumor. Tumor cells bear less differentiated granules, and frequently exhibit mitosis and karyomegaly (HE stain, hpf, 40x).

Discussion

MCTs are considered the most common canine cutaneous tumors, accounting for 7% to 21% of all canine skin tumors, and its incidence varies by region (1, 4, 5, 7, 9, 13, 14, 18, 21). There are a few epidemiological reports from South America, of which a study held in our region reported that MCT was about 20.9% of all skin tumors in a sample of 761 from Brazil (5), a similar frequency than that in our study. On the other hand, the incidence of this tumor in Central America was reported to be quite low, around 6.8% (4). These differences may be influenced by breeds involved and even environmental factors.

Boxers, American Pit Bull Terriers, Schnauzer, French Bulldogs and Labrador Retrievers are said to be at high risk of developing MCT (1, 16, 18). In our study, most cases were in Labrador Retrievers, Boxer and Pit bull, breeds in which MCT are known to be highly prevalent. Miller reported that poorly differentiated MCTs were common in Shar-Pei dogs below 2 years of age (12). The development of these tumors in young dogs was not detected herein.

There are no previous reports of gender differences in the occurrence of MCT (18, 20, 21). We observed more often in females than in males, but it is necessary to examine a larger number of specimens to test for gender differences. Although Pierini et al. (16) reported that a significantly higher frequency of MCTs was found in neutered dogs, their results may be skewed by the fact that most of the dog population in Italy is likely spayed. We are not able to certainly indicate whether the occurrence of this tumor was affected by castration, neutering, or contraception, because there were no neutered dogs in our sample. A large portion of the dog population in Uruguay is intact. In regard to body distribution of MCTs, it is usually assumed that it mostly occurs in the trunk, limbs, scrotum, vulva, perineum, face, head, neck, prepuce, oral mucosa, and pinna (8, 21). Similarly, our most common location was the trunk, and other sites of occurrence are not incongruent with reports about location preferences.

A recent work reported that the incidence of low grade MCT using the binary Kiupel's grading system was 67% (9), which is somewhat contrasting to our incidence of 42%. The difference may be related to environmental factors and/or dog breeds, age, and also come other not yet identified causative effects. The predominance of high grade MCTs in our study is probably characteristic of its presentation in Uruguay. For future studies, it will be necessary to examine the presence or absence of tumor cells at the stump of the excised materials with high histological grading, and to investigate the relationship between these results with local recurrence and clinical signs of disseminated disease.

In summary, Uruguayan dogs seems to present a high incidence of skin MCT, and prevalence of high malignancy grade compared to other countries. Other features already reported for MCT showed no relevant differences.

Acknowledgements

The authors thank Victoria Yozzi for technical assistance, and Dr. Claudio Borteiro for critically reviewing and English editing. Alex Denis is fellowship recipient of Comisión de Investigación y Desarrollo Científico (CIDEDEC-Udelar, Uruguay). Kanji Yamasaki is supported by Japan International Cooperation Agency (JICA) and Programa de Contratación de Investigadores Provenientes del Exterior (CSIC-Udelar, Uruguay), José

Manuel Verdes acknowledge to CSIC-Udelar, PEDECIBA, and ANII (Uruguay).

References

1. Blackwood L, Murphy S, Buracco P, de Vos JP, de Fornel-Thibaud P, Hirschberger J, Kessler M, Pastor J, Ponce F, Savary-Bataille K, Argyle DJ. European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet Comp Oncol.* 2012;10:e1-e29.
2. Bostock DE. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. *J Small Anim Pract.* 1973;14:27-41.
3. Brønden LB, Eriksen T, Kristensen AT. Mast cell tumours and other skin neoplasia in Danish dogs - data from the Danish Veterinary Cancer Registry. *Acta Vet Scand.* 2010;52:6.
4. Chikweto A, McNeil P, Bhaiyat MI, Stone D, Sharma RN. Neoplastic and nonneoplastic cutaneous tumors of dogs in Grenada, West Indies. *ISRN Vet Sci.* 2011; 416435.
5. de Souza TM, Figuera RA, Irigoyen LF, de Barros CSL. Retrospective study on 761 canine skin tumors. *Cienc Rural.* 2006;36:555-60.
6. Dobson JM, Scase TJ. Advances in the diagnosis and management of cutaneous mast cell tumours in dogs. *J Small Anim Pract.* 2007;48:424-31.
7. Graf R, Pospischil A, Guscetti F, Meier D, Welle M, Dettwiler M. Cutaneous tumors in Swiss dogs: retrospective data from the Swiss Canine Cancer Registry, 2008–2013. *Vet Pathol.* 2018;55:809-20.
8. Horta RS, Lavallo GE, Monteiro LN, Souza MCC, Cassali GD, Araújo RB. Assessment of canine mast cell tumor mortality risk based on clinical, histologic, immunohistochemical, and molecular features. *Vet Pathol.* 2018;55:212-23.
9. Kok MK, Chambers JK, Tsuboi M, Nishimura R, Tsujimoto H, Uchida K, Nakayama H. Retrospective study of canine cutaneous tumors in Japan, 2008–2017. *J Vet Med Sci.* 2019;81:1133-43.
10. Kiupel M. Mast cell tumors. In: Meuten DJ, editor. *Tumors in Domestic Animals.* 5th ed. Iowa: Wiley Blackwell; 2017. p.176-202.
11. Kiupel M, Webster JD, Bailey KL, Best S, DeLay J, Detrisac CJ, Fitzgerald SD, Gamble D, Ginn PE, Goldschmidt MH, Hendrick MJ, Howerth EW, Janovitz EB, Langohr I, Lenz SD, Lipscomb TP, Miller MA, Misdorp W, Moroff S, Mullaney TP, Neyens I, O'Toole D, Ramos-Vara J, Scase TJ, Schulman FY, Sledge D, Smedley RC, Smith K, W Snyder P, Southorn E, Stedman NL, Steficek BA, Stromberg PC, Valli VE, Weisbrode SE, Yager J, Heller J, Miller R. Proposal of a 2-Tier Histologic Grading System for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors to More Accurately Predict Biological Behavior. *Vet Pathol.* 2011;48:147-55.

12. Miller DM. The occurrence of mast cell tumors in young Shar-Peis. *J Vet Diagn Invest.* 1995;7:360-3.
13. Murphy S, Sparkes AH, Blunden AS, Brearley MJ, Smith KC. Effects of stage and number of tumours on prognosis of dogs with cutaneous mast cell Tumours. *Vet Rec.* 2006;158:287-91.
14. Pakhrin B, Kang MS, Bae IH, Park MS, Jee H, You MH, Kim JH, Yoon BI, Choi YK, Kim DY. Retrospective study of canine cutaneous tumors in Korea. *J Vet Sci.* 2007;8:229-36.
15. Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG. Canine Cutaneous Mast Cell Tumor: Morphologic Grading and Survival Time in 83 Dogs. *Vet Pathol.* 1984;21:469-74.
16. Pierini A, Lubas G, Gori E, Binanti D, Millanta F, Marchetti V. Epidemiology of breed-related mast cell tumour occurrence and prognostic significance of clinical features in a defined population of dogs in west-central Italy. *Vet Sci.* 2019;6:53.
17. Sabbatini S, Scarpa F, Berlato D, Bettini G. Histologic grading of canine mast cell tumor: is 2 better than 3?. *Vet Pathol.* 2015;52:70-3.
18. Shoop SJ, Marlow S, Church DB, English K, McGreevy PD, Stell AJ, Thomson PC, O'Neill DG, Brodbelt DC. Prevalence and risk factors for mast cell tumours in dogs in England. *Canine Gen Epidemiol.* 2015;2:1.
19. Thompson JJ, Pearl DL, Yager JA, Best SJ, Coomber BL, Foster RA. Canine subcutaneous mast cell tumor: characterization and prognostic indices. *Vet Pathol.* 2011;48:156-68.
20. Strefezzi RF, Xavier JG, Catão-Dias JL. Morphometry of Canine Cutaneous Mast Cell Tumors. *Vet Pathol.* 2003;40:268-75.
21. Welle MM, Bley CR, Howard J, Rüfenacht S. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Vet Dermatol.* 2008;19:321-39.