

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**MASTOCITOMA CUTÂNEO EM FELINOS:
REVISÃO DE LITERATURA**

MARTINA TIRELLI MARTINS BASTOS

PORTO ALEGRE – RS

2020/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**MASTOCITOMA CUTÂNEO EM FELINOS:
REVISÃO DE LITERATURA**

Autor: Martina Tirelli Martins Bastos

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para a
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária**

**Orientador: Prof. Dr. Daniel Guimarães
Gerardi**

PORTO ALEGRE – RS

2020/2

Martina Tirelli Martins Bastos

MASTOCITOMA CUTÂNEO EM FELINOS: REVISÃO DE LITERATURA

Aprovado em: _____

APROVADO POR:

Prof. Dr.
Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr.
Membro da Comissão

Prof. Dr.
Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer aos meus pais Ricardo e Claudia por todo apoio durante a graduação. Essa conquista é tanto minha quanto de vocês.

A minha avó Laura por me hospedar durante uma boa parte dessa jornada na sua casa em Porto Alegre, sempre me apoiando e auxiliando nos momentos que necessitei. Aos meus avós, Traudi e Odilo, por também me receberem e apoiarem durante esse período na cidade.

Ao meu marido Alexandre pelo companheirismo e apoio neste momento de finalização de curso, sempre presente e disposto a ajudar.

Aos meus professores, em especial aos professores da disciplina de Medicina de Cães e Gatos pelos maravilhosos ensinamentos e que nos fazem perceber o quanto estudar e estar sempre se atualizando é preciso.

Ao meu orientador Daniel por todo apoio desde o início deste presente trabalho, por sempre se colocar à disposição e também pelas ótimas aulas ministradas durante a graduação.

Aos locais que me receberam para estágio extracurricular durante estes anos, pelos ensinamentos práticos e teóricos. Sou eternamente grata pela confiança e pelos momentos de aprendizado.

Aos animais, por serem seres incríveis e que nos ensinam tanto.

RESUMO

O mastocitoma cutâneo felino é considerado o segundo câncer de pele mais comum em gatos nos EUA. Sua etiologia ainda não é bem estabelecida, porém alguns estudos associam a doença à presença de mutações no proto-oncogene c-kit. Algumas raças apresentam maior predisposição, sendo a principal delas a raça siamesa. Existem duas formas de apresentação do cMCT, a mastocítica (mais frequente) e a atípica. Esta última é uma forma mais rara, que acomete animais jovens, na maioria da raça siamesa, e que pode apresentar resolução espontânea em até dois anos. O cMCT na maioria dos casos é classificado histologicamente como um mastocitoma mastocítico compacto, bem diferenciado, o qual demonstra um comportamento benigno. A falta de um sistema de graduação histológica validado destes tumores torna desafiador para o médico veterinário o estabelecimento de um prognóstico e a escolha do melhor tratamento. Recentemente, foi sugerido um sistema de graduação para o cMCT felino, porém ainda faltam mais estudos que validem a sua utilização. O índice mitótico é a característica histológica com maior correlação prognóstica para o cMCT, embora esta não possa ser avaliada de forma isolada. O diagnóstico se dá através do exame histológico, ou, quando este não for possível, do exame citológico por PAAF, aliado ao exame clínico e exames complementares de imagem e aspirado de linfonodos. O tratamento pode ser feito somente com a excisão cirúrgica, porém, quando esta por si só não é totalmente eficaz ou viável, podem ser utilizadas como tratamentos complementares ou alternativos à cirurgia a radioterapia, a quimioterapia e a administração de inibidores de tirosina quinase. O presente trabalho faz uma revisão de literatura atualizada a respeito do cMCT em gatos, com o intuito de auxiliar o médico veterinário na abordagem do paciente felino acometido por cMCT, no estabelecimento do prognóstico e na melhor conduta terapêutica.

Palavras-Chave: Mastócito. Neoplasia. Tumor. Gatos.

ABSTRACT

The feline mast cell tumor is considered the second most common skin cancer in cats in the USA. Its etiology is not well established yet, however, some studies associate the disease with the presence of mutations in the c-kit proto-oncogene. Some breeds show more predisposition, especially the Siamese. There are two forms of cutaneous mast cell tumor (cMCT) presentation, mastocytic (most frequent) and the atypical. The latter is the rarest form, which affects young animals, mostly from the Siamese breed, and which can present spontaneous resolution in within two years. In most cases, cMCT is histologically classified as a compact, well-differentiated mastocytoma, which shows a benign behavior. The lack of a validated system for the histological grading of these tumors is a challenge of establishing a prognosis and choosing the best treatment. Recently, a grading system for feline cMCT has been suggested, but to validate its use, further studies are necessary. The mitotic index is the histological characteristic with the greatest prognostic correlation for cMCT, although it cannot be evaluated in isolation. The diagnosis is through histological examination, or, when this is not possible, cytological examination by FNA, combined with clinical examination and complementary imaging tests and lymph nodes aspirates. The treatment can be only done with surgical excision, however, when this single option is not totally effective or viable, it can be used adjuvant treatments like radiotherapy, chemotherapy, and the administration of tyrosine kinase inhibitors. The current work presents an updated literature review about cMCT in cats, to assist the veterinarian approaches to feline patients affected by cMCT, establishing the prognosis and the best therapeutical conduct.

Keywords: Mast cell. Neoplasia. Tumor. Cats.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Gato acometido por cMCT.....	13
Figura 2 – Sistema de graduação proposto por Sabbatini e Bettini (2018)	17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

cm: centímetros

cMCT: mastocitoma cutâneo

FeLV: Vírus da Leucemia Felina

FIV: Vírus da Imunodeficiência Felina

ITQ: inibidor tirosina quinase

kg: quilograma

m²: metros quadrados

MCT: mastocitoma

mg: miligramas

PAAF: punção aspirativa por agulha fina

PIF: Peritonite Infeciosa Felina

RTQ: receptor de tirosina quinase

SRD: sem raça definida

TOC: fosfato de toceranib

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. MASTOCITOMA CUTÂNEO FELINO	10
2.1 Etiologia e epidemiologia	10
2.2 Manifestações clínicas e comportamento biológico	11
3. DIAGNÓSTICO	14
3.1 Classificação histológica e característica celular	15
3.2 Fatores prognósticos.....	18
4. TRATAMENTO	19
4.1. Tratamento cirúrgico	19
4.2 Radioterapia.....	19
4.3. Quimioterapia	20
4.4. Inibidores de tirosina quinase	21
4.5. Tratamento de suporte.....	22
5. CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

A preferência por gatos nos domicílios das famílias brasileiras vem aumentando nos últimos anos segundo uma pesquisa feita em pelo Instituto *Pet* Brasil (IPB, 2018). Além disso, a relação dos animais domésticos com seus tutores está cada vez mais próxima, gerando um maior cuidado com estes animais e uma maior longevidade dos mesmos (VAIL *et al.*, 2020). Neste contexto, é de suma importância que o médico veterinário esteja apto a receber estes pacientes no seu consultório, conhecendo as peculiaridades da espécie felina e também das doenças que acometem os animais de idade mais avançada, como é o caso das neoplasias.

As neoplasias de pele representam a 2ª maior causa de neoplasmas nos gatos, sendo destas as mais comumente encontradas o tumor de células basais, o mastocitoma, o carcinoma de células escamosas e o fibrossarcoma (MILLER *et al.*, 1991).

O mastocitoma cutâneo (cMCT) consiste em uma proliferação desordenada de mastócitos originados do tecido cutâneo e subcutâneo (DALECK *et al.*, 2016). É considerada a neoplasia de pele mais comum nos cães (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

Diferentemente dos cães, na grande maioria dos casos o cMCT felino costuma apresentar um comportamento benigno e sua forma de graduação ainda não está bem estabelecida. Sabattini e Bettini (2018) propuseram um sistema de graduação, tendo em vista que a Classificação de Patnaik e a Classificação de Kiupel utilizadas nos cães não correspondem aos mesmos critérios de classificação e, por tanto, não devem ser utilizadas no cMCT felino (MOLANDER-MCCRARY *et al.*, 1988; LEPRI *et al.*, 2003; SABATTINI, BETTINI, 2018).

A manifestação clínica típica da lesão por cMCT se apresenta na forma de um nódulo dérmico alopecico, elevado, firme e bem circunscrito (WILCOCK *et al.* 1986; MILLER *et al.*, 1991). O tratamento na maioria dos casos pode ser somente cirúrgico, porém também podem ser utilizadas outras modalidades terapêuticas como a radioterapia, a quimioterapia e a administração de inibidores de tirosina quinase.

Tendo em vista as particularidades do mastocitoma cutâneo na espécie felina, o presente trabalho busca fazer uma revisão de literatura atualizada a respeito da doença, abordando suas diferentes manifestações clínicas, seu diagnóstico e as modalidades terapêuticas.

2 MASTOCITOMA CUTÂNEO FELINO

2.1 Etiologia e epidemiologia

Fisiologicamente, os mastócitos têm origem na medula óssea e migram ainda jovens para os tecidos periféricos. Lá eles irão sofrer ação de citocinas e amadurecer. Os mastócitos são encontrados em diversos tecidos, principalmente naqueles que entram em contato com o ambiente, como, por exemplo, pele e superfície de mucosas. Estas células contêm grânulos como histamina e heparina, que estão envolvidos em processos alérgicos e inflamatórios (POHLMAN, 2021).

O mastocitoma cutâneo consiste em uma proliferação desordenada destes mastócitos originados do tecido cutâneo e subcutâneo (DALECK *et al.*, 2016). Ele foi relatado como a segunda neoplasia de pele mais comum em gatos nos EUA (MILLER *et al.*, 1991; BLACKWOOD *et al.*, 2012; LONDON, THAMM, 2020). Já no Reino Unido, ela é relatada como a 4^o neoplasia cutânea mais frequente nesta espécie (HO *et al.*, 2018).

A etiologia da doença em felinos ainda é desconhecida, porém existem estudos que demonstram associações entre os mastocitomas e a presença de mutações no c-kit felino, gene codificador do receptor de tirosina quinase KIT (HADZIJUSUFOVIC *et al.*, 2009; ISOTANI *et al.*, 2006; ISOTANI *et al.*, 2009).

Algumas raças parecem ter maior predisposição, como a Siamesa (MILLER *et al.*, 1991; MELVILLE *et al.*, 2015; BLACKWOOD *et al.*, 2012). O cMCT pode acometer gatos de qualquer idade, embora seja mais comum em gatos idosos (HENRY; HERRERA, 2013), sendo a idade média dos acometidos de 10 anos de idade (MILLER *et al.*, 1991; BLACKWOOD *et al.*, 2012). Alguns estudos de décadas atrás relatavam uma maior ocorrência em gatos machos, porém cada vez mais estudos confirmam que não há predileção por sexo (MILLER *et al.*, 1991, BLACKWOOD, 2015). Não foram encontradas associações entre o MCT e a FeLV, FIV ou PIF (GOVIER, 2003).

2.2 Manifestações clínicas e comportamento biológico

O mastocitoma em felinos pode se apresentar na forma cutânea ou visceral, sendo que nesta última os órgãos mais afetados são o baço, o fígado, os linfonodos e o intestino (BLACKWOOD, 2015). A forma cutânea na grande maioria dos casos tem um

comportamento benigno (WILCOCK, *et al.*, 1986) e as regiões do corpo mais afetadas divergem um pouco na literatura, sendo invariavelmente a região da cabeça a mais acometida. Em segundo lugar, alguns autores relatam o pescoço (WILCOCK *et al.*, 1986; BLACKWOOD *et al.*, 2012; BLACKWOOD, 2015) e outros o tronco (MILLER *et al.*, 1991; LITSTER, SORENMO, 2006). Na cabeça, a região mais acometida é a base da orelha (MILLER *et al.*, 1991; LITSTER, SORENMO, 2006).

A apresentação cutânea do mastocitoma possui dois subtipos, a forma mastocítica e a forma atípica, que era antigamente chamada de histiocítica (WILCOCK *et al.*, 1986; MILLER *et al.*, 1991; MCCAWE, 2009). A forma mastocítica é a mais comumente encontrada e a que mais se assemelha ao mastocitoma cutâneo canino. No item 3.2 serão abordadas mais detalhadamente suas características e possíveis classificações histológicas.

Já a forma atípica, como o próprio nome sugere, ocorre mais raramente e acomete majoritariamente animais da raça Siamesa com menos de quatro anos de idade (WILCOCK *et al.*, 1986; MILLER *et al.*, 1991; BLACKWOOD, 2015). Nesta apresentação, normalmente os gatos possuem múltiplos nódulos subcutâneos de comportamento benigno, que podem vir a ter resolução espontânea em até dois anos (WILCOCK *et al.*, 1986; MILLER *et al.*, 1991).

Dos gatos acometidos pelo cMCT mastocítico, maior parte costuma apresentar apenas uma lesão isolada (WILCOCK *et al.*, 1986; MILLER *et al.*, 1991) e na maioria dos casos, ao contrário dos cães, o comportamento do tumor é benigno (WILCOCK *et al.*, 1986). No entanto, pode ocorrer o aparecimento de múltiplas lesões nestes pacientes com o passar do tempo, bem como o aparecimento de MCT visceral e metástase em linfonodos regionais (LITSTER, SORENMO, 2006; NORSWORTHY, 2017).

A lesão típica do cMCT felino consiste em um nódulo dérmico alopecico, elevado, firme, bem circunscrito, com ulceração superficial em 25% das lesões e que pode medir entre 0,5 e 3 cm de diâmetro (WILCOCK *et al.*, 1986; MILLER *et al.*, 1991). Contudo, outras apresentações também são possíveis, podendo aparecer na forma de uma lesão plana, pruriginosa e que se assemelha a uma lesão granuloma eosinofílico (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

Alguns autores relatam que gatos que possuem múltiplas lesões cutâneas têm maior probabilidade de fazer metástase visceral e, logo, possuem um prognóstico mais reservado (LITSTER, SORENMO, 2006; SABATTINI, BETTINI, 2010; NORSWORTHY, 2017). A taxa de metástase dos cMCT varia de 0 a 22% e a forma

como ela se dá ainda não está bem esclarecida e não possui uma forma padronizada, podendo ocorrer metástase num local distante da lesão primária sem prévia disseminação local (BLACKWOOD, 2015).

Alguns sinais clínicos que podem surgir no paciente acometido por MCT são vômito, diarreia, anorexia e perda de peso e estes sinais são mais comumente relacionados ao MCT visceral (LITSTER; SORENMO, 2006).

Em relação ao comportamento biológico do cMCT em felinos, ainda não existe um esquema de graduação bem estabelecido, no qual se possa prever se o cMCT é benigno ou maligno. Porém, o índice mitótico (IM) foi sugerido por alguns autores como o melhor parâmetro histológico indicador do comportamento biológico do tumor (JOHNSON *et al.*, 2002; DOBROMYLSKYJ *et al.*, 2015; MELVILLE *et al.*, 2015; SABATTINI, BETTINI, 2010). No entanto, Lepri *et al.* (2003) e Melville *et al.* (2015) ponderam que, embora o IM seja a característica histológica que mais se correlaciona com o comportamento biológico do tumor, ela não deve ser utilizada de forma isolada para o correto estabelecimento do comportamento biológico e prognóstico do mesmo. Recentemente, Sabattini e Bettini (2019) publicaram um trabalho sugerindo um sistema de graduação do cMCT felino, no qual foram avaliadas outras características além do IM, porém os autores ressaltam que ainda são necessários mais estudos com maior amostragem para tornar este sistema de graduação confiável.

Figura 1 – Gato, macho, SRD, acometido por cMCT. Podem ser visualizados múltiplos nódulos alopecicos, de diâmetro variando de 3 a 10 mm, em região dorsal da cabeça (A) e região temporal (B)



Fonte: DERMATOVET - HCV/UFRGS, 2013.

3 DIAGNÓSTICO

Por vezes o cMCT pode demorar para ser diagnosticado apropriadamente por possuir diferentes apresentações e também por assemelhar-se a outros tipos de lesões. Por tanto, para melhor conduta clínica e terapêutica, é indicado que dentro do possível, ao se visualizar uma lesão com as devidas características, se faça o exame citológico a partir do método da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou o exame histopatológico a partir da biópsia do tumor (BLACKWOOD *et al.*, 2012, BLACKWOOD *et al.*, 2015). O exame histopatológico é considerado o “padrão ouro” para o diagnóstico do cMCT e também o mais indicado para se fazer a graduação mais precisa do tumor (NORSWORTHY, 2017; SHAW *et al.*, 2018). Segundo Norsworthy (2017), a manipulação do cMCT, seja pela PAAF como pela biópsia, pode acarretar na degranulação dos mastócitos e conseqüentemente na liberação de histamina, culminando com o aparecimento de edema e eritema ao redor do tumor. Isso pode ser evitado com a administração de anti-histamínicos previamente a manipulação.

Como um alto percentual dos cMCT são benignos, na maioria das vezes a excisão cirúrgica é curativa e apenas uma investigação a nível de linfonodos locais acaba sendo necessária, podendo esta ser através da palpação, da ultrassonografia ou ainda por PAAF. Porém, é de suma importância que naqueles pacientes que apresentarem mais sinais complicadores da doença, sejam feitos exames complementares para excluir, principalmente, envolvimento visceral (SCHMIDT; CRYSTAL, 2011). Animais que apresentarem múltiplos nódulos, exame histológico do tumor difuso ou pleomórfico, anormalidades a palpação abdominal ou ainda a presença de tumor visceral, é recomendado que se faça um completo estadiamento clínico. Nestes casos, deve ser feito a ultrassonografia abdominal, a radiografia torácica e o aspirado de linfonodos. Quando indicado, também poderá ser feito o esfregaço de capa leucocitária e o aspirado de medula óssea (BLACKWOOD *et al.*, 2012).

Na ultrassonografia abdominal poderá ser observado esplenomegalia, hepatomegalia, massas abdominais e linfadenomegalias. A radiografia é indicada para exclusão de possíveis comorbidades e também para avaliação de uma possível existência de nódulos torácicos ou efusão pleural. Quanto à metástase pulmonar, raramente é vista em gatos com cMCT. (BLACKWOOD, 2015).

O esfregaço da capa leucocitária é utilizado principalmente naqueles casos em que se suspeita de metástase visceral. Este exame poderá indicar mastocitemia e, nestes casos,

serviria como um indicador de metástase. Porém, a ausência dela não exclui totalmente esta possibilidade, assim como a presença de infiltrados de mastócitos pode estar presente em outras doenças, como, por exemplo, no linfoma (SCHMIDT, CRYSTAL, 2011; BLACKWOOD, 2015).

O hemograma não é um exame indicado para o diagnóstico de MCT, pois as alterações são inespecíficas, podendo aparecer anemia em um terço dos animais acometidos com MCT visceral, eosinofilia e mais raramente mastocitemia (SCHMIDT; CRYSTAL, 2011; BLACKWOOD, 2015).

O aspirado de medula óssea pode ser indicado quando se tem suspeita da presença de MCT visceral ou de um tumor de caráter maligno. No exame pode ser visualizada infiltração de mastócitos malignos (BRADLEY; CRYSTAL, 2011). De acordo com Blackwood (2015), raramente é indicado fazer este exame, pois o resultado do mesmo não acarretaria numa mudança no tratamento ou no prognóstico da doença.

3.1 Classificação histológica e característica celular

O MCT na lâmina se caracteriza pela presença de mastócitos, células redondas com diversos grânulos, que na maioria das vezes ficam bem corados podendo obscurecer o núcleo da célula (LONDON; THAMM, 2020). Em gatos, estes grânulos são menores e mais finos do que nos cães. Podem ser utilizadas colorações rápidas do tipo Romanowski, porém, algumas vezes estas colorações podem acabar não corando de forma satisfatória. Nestes casos, é indicado utilizar a coloração Wright-Giemsa ou Wright modificada que irão fornecer uma maior diversidade de cores e uma absorção mais eficiente (FRIEDRICH; YOUNG, 2020).

O cMCT histologicamente pode apresentar-se de duas formas, na forma mastocítica e na forma atípica, antigamente denominada de histiocítica (WILCOCK *et al*, 1986; MILLER *et al.*, 1991; MCCAWE, 2009).

A mastocítica é a mais comum delas e se caracteriza na citologia pela presença de grânulos metacromáticos no citoplasma das células redondas. Esta forma pode ser subdividida em duas diferentes apresentações, na bem diferenciada (ou compacta) e na pouco diferenciada (pleomórfica ou difusa). A bem diferenciada é a mais frequente delas, correspondendo a 60% dos casos (SABATTINI; BETTINI, 2010), e sua apresentação geralmente é na forma de nódulos circunscritos não encapsulados que podem se estender

até a derme profunda assim como elevar a epiderme local. Citologicamente é composta por camadas sólidas de células redondas uniformes e com pouca atividade mitótica (JOHNSON *et al.*, 2002).

Melville (2015) descreveu um novo subgrupo histológico de MCT bem diferenciados, que tinha como característica a presença de células maiores e multinucleadas na periferia da massa tumoral.

A forma mastocítica dita pouco diferenciada é menos comum (menos de 28% dos casos) e é caracterizada pela presença de células gigantes uninucleadas ou multinucleadas, marcante pleomorfismo, com infiltração na derme e no subcutâneo. O IM costuma ser baixo (< 1 mitose em 10 campos de maior aumento), porém, é nesta forma pouco diferenciada que são observados raramente alto índice mitótico, que correspondem aos tumores com maior tendência a um comportamento maligno (JOHNSON *et al.*, 2002).

Além desta classificação, os tumores mastocíticos ainda podem ser classificados histologicamente de acordo com suas margens e grau de crescimento infiltrativo, como compacto ou difuso, porém os tumores difusos não necessariamente estão relacionados a um pior prognóstico (BLACKWOOD, 2015).

Conforme Blackwood (2015), muitas vezes ocorre uma confusão na abordagem dos termos em relação aos tipos e classificações dos mastocitomas. Por exemplo, os tumores pleomórficos muitas vezes são ditos pouco diferenciados, enquanto na verdade o pleomorfismo pode ocorrer em mastocitomas de ambos os tipos e não está necessariamente associado a um pior prognóstico.

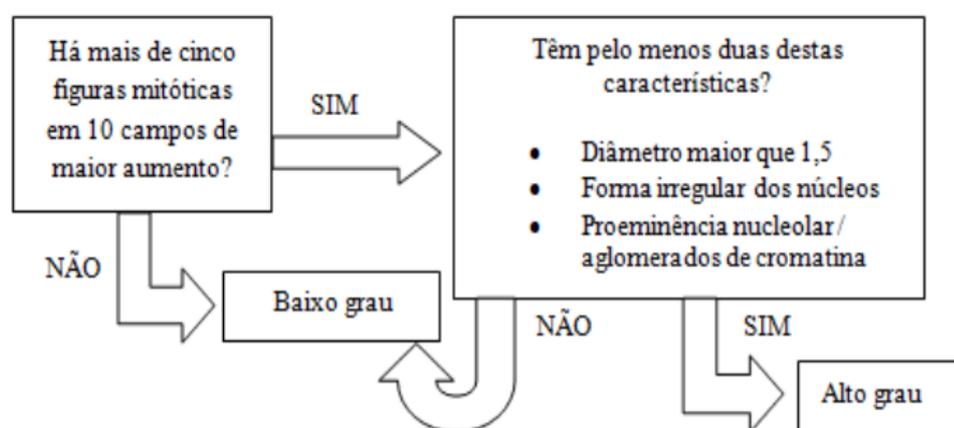
A forma atípica do MCT era antigamente denominada de histiocítica devido as suas características citológicas. Na verdade, se trata de uma proliferação de mastócitos atípicos e agranulares, podendo vir acompanhado de agregados linfóides e eosinófilos (WILCOCK *et al.*, 1986). Essa forma é bem mais rara e foi descrita como uma doença autolimitante, que acomete animais jovens de até quatro anos de idade, na grande maioria da raça Siamesa (WILCOCK *et al.*, 1986; MILLER *et al.*, 1991; BLACKWOOD, 2015). Devido à ausência de grânulos no seu citoplasma, seu diagnóstico definitivo só é possível através do exame histopatológico (NORSWORTHY, 2017).

A falta de um sistema de graduação padronizado e bem estabelecido para o cMCT felino dificulta a escolha da melhor terapêutica e no estabelecimento do prognóstico (SABATTINI; BETTINI, 2018).

Em cães, existem dois sistemas de graduação bem estabelecidos do cMCT, a Classificação de Patnaik (PATNAIK *et al.*, 1984) e a Classificação de Kiupel (KIUPEL *et al.*, 2011). Estes sistemas de classificação têm por objetivo possibilitar uma correlação entre a classificação histológica do tumor, com o seu comportamento biológico e o tempo de sobrevida do paciente. Alguns estudos relatam que ambos os sistemas não poderiam ser utilizados em gatos, pois não correspondem aos critérios de classificação ideais e ao prognóstico para tal espécie (MOLANDER-MCCRARY *et al.*, 1988; LEPRI *et al.*, 2003; SABATTINI; BETTINI, 2018).

Sabattini e Bettini (2018) publicaram um artigo sugerindo um sistema de graduação para o cMCT felino. Este sistema em grande parte é baseado nas características histológicas, porém foi incluída uma característica não histológica, o diâmetro do tumor. Brevemente falando, este sistema de graduação divide primeiramente os mastocitomas cutâneos em dois grupos de acordo com o IM, sendo os que tem mais de cinco mitoses em dez campos de maior aumento são caracterizados como do grupo de maior grau. Posteriormente, estes incluídos no grupo de maior grau devem conter pelo menos duas destas características citadas a seguir para serem consideradas de fato tumores de alto grau: diâmetro do tumor maior que 1,5 cm, formas irregulares dos núcleos/proeminência nuclear, e/ou aglomerados de cromatina (SABATTINI; BETTINI, 2018).

Figura 2 — Sistema de graduação proposto por Sabattini e Bettini (2018)



Fonte: adaptado de Sabattini e Bettini (2018, p. 6).

Este sistema de graduação acabou não incluindo os cMCT atípicos e pleomórficos devido à pouca quantidade de tumores deste tipo no estudo, impossibilitando uma análise

das características e possíveis classificações (SABATTINI; BETTINI, 2018). Os autores ressaltam que ainda são necessários mais estudos com maior amostragem para a validação deste sistema de graduação.

3.2 Fatores prognósticos

O estabelecimento do prognóstico nos gatos com cMCT é um desafio para o médico veterinário, pois o comportamento biológico do tumor nesta espécie é bem variável, assim como a taxa de metástase, que varia de 0-22% (BLACKWOOD, 2015). Sabattini e Bettini (2010) afirmam que os fatores prognósticos ainda não foram bem estabelecidos, porém o mais citado na literatura é o IM (SABATTINI, BETTINI, 2010; JOHNSON *et al.*, 2002; DOBROMYLSKYJ *et al.*, 2015; MELVILLE *et al.*, 2015). Blackwood *et al.* (2012) afirmam que há uma boa correlação entre a aparência histológica do tumor com o seu prognóstico.

No caso do mastocitoma mastocítico bem diferenciado, o prognóstico costuma ser favorável, já que o comportamento biológico deste tipo de neoplasia normalmente é benigno e sua excisão cirúrgica na maioria dos casos é curativa até mesmo nos casos em que não é possível a excisão com amplas margens (MOLANDER-MCCRARY *et al.*, 1998; LITSTER, SORENMO, 2006; BLACKWOOD *et al.*, 2012). Já em mastocitomas pouco diferenciados o comportamento do tumor possui um caráter mais maligno e o prognóstico tende a ser menos favorável (MOLANDER-MCCRARY *et al.*, 1998; LITSTER, SORENMO, 2006).

Outro fator prognóstico ainda citado por alguns autores é o número de nódulos, no qual os gatos que possuem apenas um nódulo isolado possuem um prognóstico mais favorável se comparados com aqueles que possuem múltiplos nódulos ou que já possuam alguma metástase (LITSTER, SORENMO, 2006; SABATTINI, BETTINI, 2010).

4 TRATAMENTO

4.1 Tratamento cirúrgico

Na maioria dos casos de cMCT do tipo mastocítico bem diferenciado a cirurgia por si só é curativa. Como o cMCT acomete frequentemente a região de cabeça e pescoço, é comum que a excisão completa do tumor com amplas margens seja algo difícil de ser realizado. Nestes casos, é recomendada a excisão cirúrgica sem amplas margens, pois, como o cMCT em felinos tende a ter um comportamento benigno, não há correlação entre a incompleta excisão e a taxa de recorrência do tumor ou com o tempo de sobrevivência do paciente (MOLANDER-MCCRARY *et al.*, 1998; LITSTER, SORENMO, 2006). A taxa de recorrência pós cirúrgica do cMCT varia de 0-24% (WILCOCK *et al.*, 1986; JOHNSON *et al.*, 2002). Segundo estudos feito somente na região periocular, a taxa de recorrência neste local após excisões completas e incompletas foi menor que 5%, sugerindo que os cMCT nesta região tem um comportamento benigno e com pouquíssima tendência à recorrência local após a cirurgia e à metástase (NEWKIRK; ROHRBACH, 2009; MONTGOMERY *et al.*, 2010).

Os cMCT que previamente demonstrarem características de malignidade ou envolvimento sistêmico, a excisão cirúrgica deverá buscar respeitar amplas margens e deverá ser considerada uma terapia adicional adequada para o paciente, como a radioterapia ou quimioterapia (JOHNSON *et al.*, 2002).

Os mastocitomas atípicos tendem a ter uma remissão espontânea, porém quando isso não ocorre deve ser feito a remoção cirúrgica ou um acompanhamento periódico (BLACKWOOD, 2015). Contrapondo, Norsworthy (2017) coloca que o indicado não seria aguardar pela remissão espontânea, mas sim, já tratar desde o início. O uso de corticosteróides no tratamento de gatos com cMCT atípico não demonstrou ser eficaz na redução do tumor nem no tempo de remissão (CHASTAIN *et al.*, 1988)

4.2 Radioterapia

Embora seja relatado o uso da radioterapia convencional em gatos com cMCT, existem poucas publicações a respeito. Segundo Blackwood (2015), seu uso acaba sendo restrito, já que a cirurgia por si só é curativa na maioria dos casos de nódulos isolados de

comportamento benigno, ao passo que não seria adequado para aqueles casos de cMCT difuso ou com metástase visceral por ser uma terapia loco regional.

Turrel *et al.* (2006) publicou um artigo no qual é feita uma avaliação do uso da plesioterapia com estrôncio 90 em pacientes com cMCT. Foi feito o tratamento tanto em gatos com um nódulo isolado como naqueles com múltiplos nódulos e os resultados foram de baixíssima recorrência do tumor. Ocorreu apenas uma recorrência local num total de 35 gatos (3%). O autor sugere que a plesioterapia com estrôncio 90 é uma alternativa à cirurgia naqueles casos de difícil excisão ou também complementar em casos de excisão cirúrgica sem amplas margens. Ele também sugere a utilização em casos de cMCT múltiplos, justificando que a plesioterapia poderia ser aplicada em múltiplos nódulos em apenas um episódio anestésico. Ainda são necessários mais estudos duplo-cegos a respeito do uso da plesioterapia no cMCT felino para confirmar de fato a eficácia deste tratamento.

4.3 Quimioterapia

Alguns autores citam o uso de quimioterápicos como adjuvante no tratamento do cMCT felino, porém não existem muitos estudos que comprovem sua real eficácia (BLACKWOOD *et al.*, 2012; BLACKWOOD, 2015).

Segundo Litster e Sorenmo (2013), os quimioterápicos não demonstram ser benéficos na maioria dos mastocitomas cutâneos, com exceção daqueles casos em que há múltiplos nódulos e que já ocorram sinais sistêmicos da doença. Isso porque na grande maioria dos casos a excisão cirúrgica já é curativa (LITSTER; SORENMO, 2013).

A lomustina é um quimioterápico que pode ser utilizado. Costuma ser bem tolerado em gatos, sendo observado como principal efeito colateral uma neutropenia e trombocitopenia (RASSNICK *et al.*, 2001). Um estudo feito por Rassnick *et al.* (2008) avaliou o uso da Lomustina em felinos acometidos por MCT. A dose administrada nestes pacientes foi de 50-60 mg/m² e em média foram feitas duas sessões de quimioterapia em cada paciente. Os resultados demonstraram que num total de 26 gatos com cMCT, 10 tiveram resposta parcial ou total a quimioterapia. Porém, devido à baixa amostragem, não foi possível eles classificarem quais tipos de mastocitomas cutâneos respondem melhor ou pior a quimioterapia. Os autores indicam o uso da lomustina para aqueles casos em

que somente o tratamento cirúrgico e a plesioterapia não seriam suficientes, ou seja, nos casos em que o cMCT já estiver infiltrado no subcutâneo ou com envolvimento sistêmico.

Outros quimioterápicos também utilizados, embora sem estudos que comprovem de fato sua eficácia, são a vimblastina, a ciclofosfamida, mecloretamina e o clorambucil (LITSTER, SORENMO, 2006; MONTGOMERY, 2010).

Há relatos na literatura do uso dos corticosteróides tanto de forma isolada como combinada a outros quimioterápicos, porém, não há comprovações da eficácia do mesmo (SCHMIDT, CRYSTAL, 2011; BLACKWOOD *et al.*, 2012).

4.4 Inibidores de tirosina quinase

Os receptores de tirosina quinase (RTQ) estão presentes na superfície das células e estão relacionados a processos de ativação celular, gerando o seu crescimento e sua diferenciação. Porém, há estudos que demonstram que a disfunção destes receptores estaria relacionada à formação de tumores e à angiogênese tumoral (BLACKWOOD *et al.*, 2012). Se tratando de mastocitoma em gatos, o que se sabe até o momento é que o RTQ denominado KIT tem envolvimento na sua formação (ISOTANI *et al.*, 2006; HADZIJUSUFOVIC *et al.*, 2009; ISOTANI *et al.*, 2009). Segundo um estudo feito por Isotani *et al.* (2009), 67,7% dos genes avaliados de 62 gatos com MCT possuíam mutações em KIT.

Alguns estudos foram feitos avaliando o uso de inibidores de tirosina quinase (ITQ) em gatos saudáveis (DALY *et al.*, 2011) e em gatos com MCT e outras neoplasias (BERGER *et al.*, 2017; MERRICK *et al.*, 2016). O ITQ mais mencionado na literatura para uso em gatos é o fosfato de toceranib (Palladia®) e em dois estudos as doses médias utilizadas foram 2,5 mg/kg (BERGER *et al.*, 2017) e 2,7 mg/kg (MERRICK *et al.*, 2016), ambos administrados por VO uma vez ao dia três vezes por semana.

Segundo um estudo retrospectivo feito por Berger *et al.* (2017), o tratamento para cMCT com o fosfato de toceranib (TOC) demonstrou trazer benefícios clínicos em 86% dos pacientes (n = 22) e teve duração média de 36 semanas de tratamento. Dentre estes pacientes beneficiados, 7 tiveram completo desaparecimento do tumor, 10 tiveram remissão parcial e 2 tiveram estabilidade do tumor (não houve crescimento nem diminuição significativa). Os efeitos adversos mais comuns foram vômitos e inapetência.

Harper e Blackwood (2016) relatam que no seu estudo envolvendo gatos com doenças neoplásicas em estágio avançado houve efeitos adversos gastrointestinais, mielossuppressores e hepáticos. Ainda são necessários mais estudos a fim de avaliar a ação do TOC em gatos com MCT, bem como as dosagens e possíveis efeitos adversos.

4.5 Tratamento de suporte

Após dado o diagnóstico de MCT, é indicado que seja iniciada a administração de bloqueadores de histamina (bloqueadores H1 e H2), com o objetivo de evitar complicações causadas pela sua liberação. Os medicamentos mais utilizados são a famotidina e a difenidramina e seu uso é indicado desde o momento do diagnóstico até o momento em que se confirmar a ausência do tumor (HENRY; HERRERA, 2013).

5 CONCLUSÃO

O cMCT felino possui um comportamento benigno na maioria dos casos, sendo a manifestação clínica típica um nódulo isolado, alopecico e bem circunscrito. Porém, pode haver outras formas de manifestação, como o aparecimento de múltiplos nódulos e de sinais sistêmicos, tendo nestes casos um comportamento mais maligno e com maior ocorrência de metástases. Sendo assim, é de suma importância que o exame citológico e/ou histopatológico seja feito o mais breve possível, a fim de se chegar ao diagnóstico e ao estadiamento do tumor. A partir disto e dos exames complementares é que será possível fazer a escolha do melhor tratamento.

Quanto aos fatores prognósticos o que se até o momento é que o índice mitótico é a característica histológica que mais se correlaciona com o prognóstico. De qualquer forma, esta característica não pode ser avaliada de forma isolada, necessitando então de mais estudos que possibilite então o estabelecimento destes fatores.

A graduação do cMCT felino ainda está em discussão e as classificações utilizadas em cães com cMCT não deve ser utilizada. Ainda faltam mais estudos a fim de validar o sistema de graduação proposto por Sabbatini e Bettini em 2018.

Quanto ao tratamento, a ressecção cirúrgica costuma ser curativa em casos de nódulos isolados e com comportamento benigno. Porém, quando houver sinais de malignidade, a excisão deverá buscar respeitar amplas margens e um tratamento complementar como a quimioterapia poderá ser utilizada. A radioterapia com estrôncio 90 também pode ser indicada em casos de cMCT de alto grau no qual o tumor não possa ser completamente removido ou que não se consiga respeitar amplas margens na ressecção cirúrgica.

Quanto aos inibidores de tirosina quinase, ainda faltam mais estudos que busquem avaliar o seu uso em felinos, as dosagens seguras, sua eficácia e se haveria a possibilidade de se fazer tratamentos combinados com quimioterápicos ou com a radioterapia.

REFERÊNCIAS

BERGER, E.P. *et al.* Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia) use in cats with mast cell neoplasia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 20, n. 2, p. 95-102, Feb. 2018. DOI: 10.1177/1098612X17695898.

BLACKWOOD, L. *et al.* European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 10, n. 3, p. e1 - e29, Sept. 2012. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2012.00341.

BLACKWOOD, L. Feline mast cell tumors. **In Practice**, London, v. 37, n. 8, p. 391-400, Sept. 2015. DOI:10.1136/inp.h4514.

DALECK, C. R. *et al.* Mastocitoma. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. (ed.). **Oncologia em Cães e Gatos**. 2ª Ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2016. cap. 50, p. 955-971.

DALY, M. *et al.* Safety of masitinib mesylate in healthy cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 25, n. 2, p. 297–302, March – April, 2011. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.0687.x.

DOBROMYLSKYJ, M. J. *et al.* Evaluation of minichromosome maintenance protein 7 and c-KIT as prognostic markers in feline cutaneous mast cell tumours. **Journal of Comparative Pathology**, Edinburgh, v. 153, n.4, p. 244-250, Nov. 2015. DOI: 10.1016/j.jcpa.2015.08.005.

FRIEDRICH, K. R.; YOUNG, K. M. Diagnostic cytopathology in clinical oncology. In: VAIL, D. M; THAMM, D. H.; LIPTAK, J. M. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 6th ed. St. Louis, Saunders-Elsevier, 2020. Cap. 7, p. 126-145.

GOVIER, S. M. Principles of treatment for mast cell tumors. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 18, n. 2, p. 103-106, May, 2003. DOI: 10.1053/svms.2003.36624.

HADZIJUSUFOVIC, E. *et al.* Growth-inhibitory effects of four tyrosine kinase inhibitors on neoplastic feline mast cells exhibiting a Kit exon 8 ITD mutation. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 132, n. 2-4, p. 243-250, Dec. 2009. DOI: 10.1016/j.vetimm.2009.05.007.

HARPER, A.; BLACKWOOD, L. Toxicity and response in cats with neoplasia treated with toceranib phosphate. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 19, n. 6, p. 619- 623, 2017. DOI: 10.1177/1098612X16643124.

HENRY, C.; HERRERA, C. Mast cell tumors in cats: clinical update and possible new treatment avenues. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 1, p. 41-47, Jan. 2013. DOI: 10.1177/1098612X12470343.

HO, N. T.; SMITH, K. C.; DOBROMYLSKYJ, M. J. Retrospective study of more than 9000 feline cutaneous tumours in the UK: 2006-2013. **Journal of Feline**

Medicine and Surgery, v. 20, n. 2, p. 128-134, Feb. 2018.
DOI: 10.1177/1098612X17699477.

INSTITUTO PET BRASIL. **Censo Pet**. 2018. Disponível em:
<http://institutopetbrasil.com/imprensa/censo-pet-1393-milhoes-de-animais-de-estimacao-no-brasil/>. Acesso em: 19, Abr. 2021.

ISOTANI, M. *et al.* Identification of a c-kit exon 8 internal tandem duplication in a feline mast cell tumor case and its favorable response to the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 114, n. 1-2, p. 168-172, Nov. 2006. DOI: 10.1016/j.vetimm.2006.07.004.

ISOTANI, M. *et al.* Mutations in the fifth immunoglobulin-like domain of kit are common and potentially sensitive to imatinib mesylate in feline mast cell tumours. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 148, n. 1, p. 144–153, Dec. 2009. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07926.x.

JOHNSON, T. O. *et al.* Histopathology and biologic behavior of pleomorphic cutaneous mast cell tumors in fifteen cats. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 39, n. 4, p. 452–457, 2002. DOI: 10.1354/vp.39-4-452.

KIUEP, M. *et al.* Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 48, n.1, p. 147-155, 2011. DOI:10.1177/0300985810386469.

LEPRI, E. *et al.* Diagnostic and prognostic features of feline cutaneous mast cell tumors: a retrospective analysis of 40 cases. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 27, n. 1, p. 707-709, 2003. DOI: 10.1023/b:verc.0000014253.07296.0c.

LITSTER, A. L.; SORENMO, K. U. Characterisation of the signalment, clinical and survival characteristics of 41 cats with mast cell neoplasia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, p.177-183, 2006. DOI: 10.1016/j.jfms.2005.12.005.

LONDON, C. A.; THAMM, D. H. Mast cell tumours. *In*: VAIL, D. M; THAMM, D. H.; LIPTAK, J. M. **Withrow and Mac Ewen's Small Animal Clinical Oncology**. 6th Ed. St. Louis: Saunders-Elsevier, 2020, cap. 21 p. 382 - 403.

MCCAW, D.L. Mast cell tumors. *In*: HENRY, C. J.; HIGGINBOTHAM, M. L. **Cancer Management in Small Animal Practice**, St. Louis: Elsevier Health Sciences, 2009, Cap. 23, p. 317–320.

MELVILLE, K.; SMITH, K. C.; DOBROMYLSKYJ, M. J. Feline cutaneous mast cell tumours: a UK-based study comparing signalment and histological features with long-term outcomes. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 6, p. 486-493, 2015. DOI: 10.1177/1098612X14548784.

MERRICK, C. H. *et al.* Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia®) toxicity in cats. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 15, p. 710–717, Aug. 2017. DOI: 10.1111/vco.12211.

MILLER, M. A. *et al.* Cutaneous neoplasia in 340 Cats. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 28, n. 5, p. 389-395, Sep. 1991. DOI: 10.1177/030098589102800506.

MOLANDER-MCCRARY, H. *et al.* Cutaneous mast cell tumors in cats: 32 cases (1991-1994). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 34, n. 4, p. 281-284, Jul. 1998. DOI: 10.5326/15473317-34-4-281.

MONTGOMERY, W. *et al.* Periocular cutaneous mast cell tumors in cats: evaluation of surgical excision (33 cases). **Veterinary Ophthalmology**, v. 13, n. 1, p. 26-30, Jan. 2010. DOI: 10.1111/j.1463-5224.2009.00751.x.

NEWKIRK, K. M.; ROHRBACH, W. A retrospective study of eyelid tumors from 43 cats. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 46, n. 5, p. 916-927, Sep. 2009. DOI: 10.1354/vp.08-VP-0205-N-FL.

NORSWORTHY, G. D. Mastocitoma. *In*: AMORIM, F., *et al.* **Oncologia Felina**. Rio de Janeiro, L.F Livros, 2017. Cap 21, p. 447- 459.

PATNAIK, A. K.; EHLER, W. J.; MACEWEN, E. G. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 21, p. 469–474, Sep. 1984. DOI: 10.1177/030098588402100503.

POHLMAN, L. M. Basophils, mast cells, and their disorders. *In*: FELDMAN, B. V. *et al.* **Schalm's Veterinary Haematology**. 6th Ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2021, Cap 44, p. 308-315.

RASSNICK, K. M. *et al.* Phase I evaluation of CCNU (lomustine) in tumor-bearing cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 15, n. 3, p. 196-199, May 2001. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2001.tb02311.x.

RASSNICK, K. M. *et al.* Lomustine for treatment of mast cell tumors in cats: 38 cases (1999-2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 232, n. 8, p. 1200-1205, April 2008. DOI: 10.2460/javma.232.8.1200.

SABATTINI, S.; BETTINI, G. Prognostic value of histologic and immunohistochemical features in feline cutaneous mast cell tumors. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 47, n. 4, p. 643-653, April 2010. DOI: 10.1177/0300985810364509.

SABATTINI, S.; BETTINI, G. Grading Cutaneous mast cell tumors in cats. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 56, n. 1, p. 43-49, Sep. 2018. DOI: 10.1177/0300985818800028.

SCHMIDT, B. R.; CRYSTAL, M. A. Mast cell tumors. *In*: NORSWORTHY, G. D. *et al.* **The Feline Patient**. 4th Ed., Ames: Wiley-Blackwell, 2011. Cap 135, p. 320-322.

SHAW, T.; KUDNIG, S. T.; FIRESTONE, S. M. Diagnostic accuracy of pre-treatment biopsy for grading cutaneous mast cell tumours in dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 16, n. 2, p. 214-219, Jun. 2018. DOI: 10.1111/vco.12346.

TURREL, J. M. *et al.* Evaluation of strontium 90 irradiation in treatment of cutaneous mast cell tumors in cats: 35 cases (1992-2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 228, n. 6, p.898-901, March. 2006. DOI: 10.2460/javma.228.6.898.

VAIL, D. M; THAMM, D. H.; LIPTAK, J. M. Introduction. *In*: VAIL, D. M; THAMM, D. H.; LIPTAK, J. M. **Withrow and Mac Ewen's Small Animal Clinical Oncology**. 6th Ed., St. Louis, Saunders-Elsevier, 2020. p. xix-xx.

WILCOCK, B.; YAGER, J.; ZINK, M. The morphology and behaviour of feline cutaneous mastocytomas. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 23, n. 3, p. 320-324, May. 1986. DOI:10.1177/030098588602300313.