

Le Mastocytome Cutané Canin (MCC)

Auteurs : Pauline de Fornel – DVM, DESV, Kristina Museux – DVM, CES HBCA, Daniela Prata – DVM, DESV-AP, Dipl. ECVP, Claire-Lise Etienne – DVM, DESV-AP, Dipl. ECVP

Le mastocytome est la **tumeur cutanée la plus fréquente chez le chien** (7 – 21% des tumeurs cutanées canines), avec une prévalence plus élevée chez les chiens adultes/âgés (âge moyen de 9 ans, mais intervalle très large: de 3 semaines à 19 ans).

Certaines races canines sembleraient prédisposées : Boxer, Boston terrier, Labrador retriever, Golden retriever, Braque de Weimar, Rhodesian Ridgeback, Sharpeï, Cocker, Springer spaniel, Schnauzer, Beagle, Pit-Bull terrier, Carlin.

Le MCC est une tumeur potentiellement agressive, avec risque de métastases aux ganglions de drainage et distantes (principalement au foie et à la rate).

L'étiologie des MCC n'est pas connue.^{1,2} Compte tenu des prédispositions raciales, une composante génétique reste suspectée. L'étiologie de cette tumeur semble multifactorielle.

Présentation clinique

L'animal est présenté avec un nodule cutané qui peut être localisé n'importe où sur le corps, de taille variable +/- œdémateux, alopecique, érythémateux, ulcéré. Moins fréquemment (10 – 21% des cas), le MCC apparaît multicentrique, avec plusieurs nodules cutanés simultanés ou consécutifs.

Syndromes paranéoplasiques :

Les chiens atteints de MCC peuvent présenter un syndrome paranéoplasique, suite à une dégranulation des mastocytes, avec libération de médiateurs tels que l'histamine et l'héparine. Les signes cliniques comprennent :

Effets locaux :

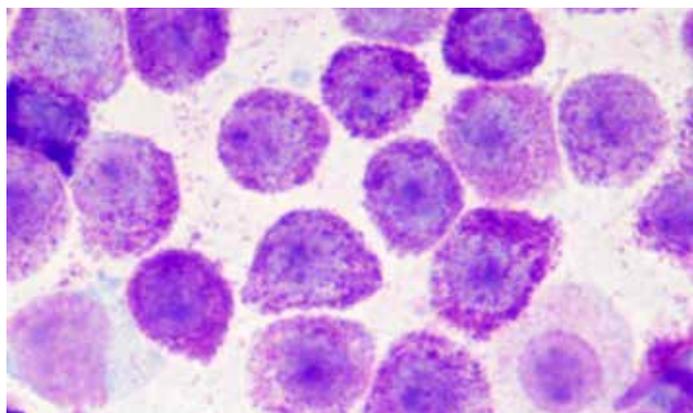
- signe de Darier (œdème, érythème) en cas de manipulation de la tumeur
- hémorragie, retard de cicatrisation lors de la chirurgie

Effets à distance :

- ulcères gastroduodénaux (dans 35 – 83% des cas) : vomissements, hématoméme, anorexie, douleur abdominale

Effets systémiques :

- choc par hypotension (rare)
- hémorragie (rare)



Classification

Grading histologique :

1 – Grading de Patnaik :

Divisé en **grade I** (ou bas grade), **grade II** (ou grade intermédiaire) et **grade III** (ou haut grade).

Il se base sur la morphologie cellulaire, l'index mitotique, la cellularité, l'extension dans les tissus et la réaction stromale.

Grade	Taux de survie 48 mois après exérèse	Taux de métastases ^{2,3}
I	93%	< 10%
II	44%	5-22%
III	6%	55-96%

Ce grading ne s'applique qu'aux mastocytomes cutanés canins, pas aux mastocytomes extra-cutanés (sous-cutanés, muqueux, viscéraux, ...), ni aux mastocytomes félines.

2 – Nouveau grading de Kiupel (Two-tier grading system)⁴:

Divisé en **bas grade** et **haut grade**.

Les MCC de haut grade ont au moins un des critères histologiques suivants (évalués dans les territoires tumoraux où l'activité mitotique est la plus élevée ou l'anisocaryose est la plus marquée) : ≥ 7 mitoses sur 10 champs à fort grossissement, ≥ 3 cellules multinucléées (≥ 3 noyaux) sur 10 champs à fort grossissement, ≥ 3 noyaux très atypiques sur 10 champs à fort grossissement, caryomégalie (diamètre nucléaire $\times 2$ dans au moins 10% de la population tumorale).

Grading de Kiupel	Médiane de survie
Bas grade	> 2 ans
Haut grade	< 4 mois

1. Withrow et al, *Small animal oncology*, 5th ed 2013, p. 335-355.

2. Blackwood et al, *European consensus document on mast cell tumors in dogs and cats*, *Vet Comp Onc* 2012; 10: e1-e29.

3. Patnaik AK et al, *Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs*. *Vet Pathol* 1984; 21: 469-474.

4. Kiupel M et al, *Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior*. *Vet Pathology* 2011; 48:147 – 155.

Corrélation des 2 gradings⁵ :

Grading de Patnaik	Grading de Kiupel
Grade I	Bas grade
Grade II	Bas grade (85,6% des cas)
Grade II	Haut grade (14,4% des cas)
Grade III	Haut grade

Index de prolifération cellulaire: Ki67 (immunohistochimie sur bloc paraffiné)

Les MCC de grade II représentent la grande majorité des MCC (52%), leur évolution clinique est peu prévisible (la majorité se comporte comme un MCC de grade I, certains évoluent de manière plus agressive, comme un MCC de grade III).

Leur pronostic peut être affiné grâce à des marqueurs de prolifération cellulaire, parmi lesquels le Ki67 est le plus utilisé en routine. Plusieurs méthodes de comptage de l'index de prolifération Ki67 existent et même si le seuil pronostique de chaque méthode est différent, et propre à sa méthode, tous ont été validés et présentent une haute valeur pronostique.

Les deux méthodes les plus utilisées ont des **seuils pronostiques** respectivement de **10%**⁶ et de **1,8%**.^{7,8}

MCC grade II	Abadie 1999 ⁶	Scase 2006 ⁷	Maglennon 2008 ⁸
Survie à 2 ans après chirurgie seule	Ki-67 < 10% → 88%	Ki-67 < 1,8% → 86%	Ki-67 < 1,8% → 95%
	Ki-67 ≥ 10% → 37%	Ki-67 ≥ 1,8% → 21%	Ki-67 ≥ 1,8% → 46%

L'index Ki67 est une valeur prédictive de l'évolution clinique pour tous les MCC indépendamment de leur grade ; néanmoins, les **seuils pronostiques** de **10%** et de **1,8%** ont été validés uniquement pour les MCC de grade II.^{6,7,8}

Mutation c-kit (PCR sur bloc paraffiné)

Les MCC ayant une **mutation du gène codant pour la protéine c-Kit** sont associés à un risque majeur de développement de **récidives** et de **métastases** et à une **survie plus courte**.

25 à 30% des MCC de grade II et III présentent une mutation activatrice du gène c-KIT, plus fréquemment au niveau de l'exon 11 mais aussi des exons 12, 9 et 8.¹

La recherche de mutation du gène c-Kit, indiquée pour les MCC de grade II/haut grade et grade III, est théoriquement utile non seulement pour l'évaluation du pronostic, mais également pour le choix thérapeutique. En pratique, elle ne conditionne pas la réponse ou l'absence de réponse aux inhibiteurs des tyrosines kinases disponibles à ce jour sur le marché vétérinaire.

Bilan d'extension

La dissémination métastatique des MCC concerne en priorité les ganglions de drainage et secondairement la rate, le foie et rarement d'autres localisations.

- Le bilan d'extension comprendra au minimum des **cytoponctions du/des NL de drainage**, si possible pour tous les MCC indépendamment du grade et de la taille des ganglions (de préférence avant chirurgie, après diagnostic cytologique de la tumeur primitive). En cas d'impossibilité de réaliser des cytoponctions du NL de drainage, une évaluation de sa taille par imagerie est recommandée au minimum.
- En présence de métastases ganglionnaires, indépendamment du grade du MCC, un **bilan d'extension complet** est indiqué (échographie abdominale et cytoponctions de rate et foie indépendamment de l'aspect échographique de ces organes, myélogramme).
- Cytoponction du/des NL de drainage**

Lors de métastase(s) ganglionnaire(s) (30 à 50% des cas) :

- Echographie abdominale et cytoponctions de foie et rate (15-20% d'infiltration splénique)**
- Myélogramme (< 2% d'infiltration médullaire)
- (Radiographie thorax)
- (« Buffy coat »)

Stade clinique (WHO)

Stade	Description
0	Tumeur dermique unique incomplètement excisée, diagnostiquée histologiquement, sans métastases au NL
I	Tumeur unique confinée au derme, sans métastases au NL
II	Tumeur unique confinée au derme, avec métastases au NL
III	Multiples tumeurs dermiques* ou tumeur unique de grande taille, infiltrante, avec ou sans métastases au NL
IV	Tumeur unique ou multiple avec métastases distantes (rate, foie, moelle osseuse, sang)
Sous-stade a)	Sans signes cliniques
Sous-stade b)	Avec signes cliniques

*controversé : dans les études actuelles le caractère multicentrique n'est pas une valeur pronostique péjorative; il s'agirait plutôt de multiples MCC primitifs (indépendants).

5. Sabattini S et al. Histologic grading of canine mast cell tumor: is 2 better than 3? Vet Pathol. 2015; 52(1):70-3.

6. Abadie J et al. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen and Ki67 in mast cell tumors from dogs, JAVMA 1991; 11: 1629-1633.

7. Scase TJ et al. Canine mast cell tumors: correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis. J Vet Intern Med 2006; 20(1): 151-158.

8. Maglennon GA et al. Association of Ki67 index with prognosis for intermediate-grade canine cutaneous mast cell tumours. Vet Comp Oncol 2008; 6 (4), 268-274.

Traitement

Chirurgie :

- **Traitement de choix** pour les MCC localisés et sans métastases (y compris MCC multicentriques tant que leur nombre autorise leur exérèse)

- **Exérèse large** : en général, marges latérales de 2 cm et exérèse du fascia sous-jacent

Il n'existe toutefois pas de consensus. Plus le grade est élevé, plus les marges devraient être larges.

Radiothérapie :

- Traitement adjuvant pour les tumeurs incomplètement excisées, quelque soit leur grade.

Traitement de l'aire de drainage ganglionnaire en cas de métastases ganglionnaires opérées ou non.

- Eventuellement traitement néo-adjuvant pour réduire la taille d'une tumeur non opérable

Traitement curatif lors de tumeur de petite taille, non opérée en raison de sa localisation.

Le taux de contrôle local à 3 ans dépasse 90% pour les MCC de bas grade et de grade intermédiaire, traités par radiothérapie adjuvante.⁹ Dans une approche multimodale (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie), la radiothérapie adjuvante des MCC de haut grade et/ou des MCC avec métastases ganglionnaires augmente significativement la durée de survie.¹⁰

- 12 – 18 séances sur 1 mois, radiothérapie externe (orthovoltage), dose totale 36-54 Gy

ou

- Pour les tumeurs de petite taille : Curiethérapie (iridium HDR), 4 séances sur 3 jours

Chimiothérapie :

Traitement adjuvant des MCC de haut grade (tumeurs de grade III et tumeurs de grade II à index de prolifération Ki-67 supérieur au seuil).

Traitement adjuvant des MCC avec métastases ganglionnaires (opérées et/ou traitées par radiothérapie).

Protocoles de chimiothérapie les plus utilisés pour le MCC¹

Agents chimiothérapiques	Protocole
Vinblastine et Prednisolone	Vinblastine : 2mg/m ² IV stricte : une fois par semaine pendant 4 semaines et puis une fois toutes les deux semaines pendant 4 semaines
	Prednisolone : 2mg/kg PO une fois par jour pendant une semaine, puis 1mg/kg une fois par jour pendant deux semaines, puis 1mg/kg une fois tous les deux jours (diminuer progressivement sur 12 à 26 semaines)
Lomustine	60-80 mg/m ² PO toutes les 3 semaines, 4 à 6 prises

Inhibiteurs de Tyrosine-kinase (ITK):

- Masitinib : MASIVET® (AB Science)
 - » Indication de l'AMM : traitement des MCC de grade II ou III selon Patnaik, non opérables, métastasés ou non, avec mutation de la protéine c-Kit.
- Toceranib : PALLADIA® (Pfizer)
 - » Indication de l'AMM : traitement des MCC de grade II ou III selon Patnaik, non opérables, récidivants, métastasés ou non.

En pratique, la chimiothérapie est préférée aux inhibiteurs des tyrosines kinases comme traitement adjuvant après chirurgie des MCC de haut grade ; les inhibiteurs des tyrosines kinases sont préférés à la chimiothérapie comme traitement palliatif des MCC non opérables et/ou métastasés.¹¹

Le Mastocytome Sous-Cutané Canin¹²

Le grading des mastocytomes cutanés (Patnaik, Kiupel), ne s'applique pas aux mastocytomes à localisation strictement sous-cutanée.

Les **mastocytomes sous cutanés** auraient en général un **meilleur pronostic** que les mastocytomes cutanés, avec un faible risque de récurrence, même en cas d'exérèse incomplète, et de métastases:

- Taux de récurrence : 8%
- Taux de métastases : 4%
- Taux de survie à 6 mois, 1 an, 2 ans et 5 ans respectivement de 95%, 93%, 92% et 86%
- médiane et moyenne de survie respectivement de 842 et 891 jours
- Taux de mortalité liée au mastocytome : 9%
- Taux de développement d'ultérieurs mastocytomes sous-cutanés dans d'autres localisations: 11%

L'index mitotique (IM) est un facteur majeur de pronostic (corrélation élevée entre IM et délai de survie, risque de récurrence et de métastases):

Index mitotique (sur 10 HPF)*	Médiane de survie
IM ≤ 4	non atteinte à 1500 jours
IM > 4	212 jours (7 mois)

*HPF (High Power Fields) : champs à fort grossissement

L'exérèse chirurgicale est le traitement de choix et le plus souvent curative.

L'index de prolifération Ki67 est également un facteur de pronostic pour les mastocytomes sous-cutanés, mais à présent il n'y a pas de seuil pronostique couramment utilisé.

9. Poirier VJ et al, Radiation therapy for incompletely excised grade II canine mast cell tumours. J Amer Anim Hosp Assoc. 2006; 42: 430-434.

10. Lejeune A et al, Aggressive local therapy combined with systemic chemotherapy provides long-term control in grade II stage 2 canine mast cell tumour: 21 cases (1999-2012). Vet Comp Oncol. 2015; 13(3), 267-280.

11. Miller RL et al. A retrospective review of treatment and response of high-risk mast cell tumours in dogs. Vet Comp Oncol. 2014; 15.

12. Thompson JJ et al, Canine Subcutaneous Mast Cell Tumor: Characterization and Prognostic Indices. Vet Pathol. 2011; 48:156-168

Diagnostic

Démarche à suivre lors de suspicion clinique de MCC:



*seuil de Ki67 de 10% ou 1, 8 % selon la méthode de référence utilisée.

** privilégier la radiothérapie si la chirurgie s'était voulue large initialement.

Vous pouvez contacter MICEN VET pour plus d'informations
Téléphone : 01 43 68 07 31. Fax : 01 43 75 12 42. Email :contact@micen-vet.fr

La réalisation d'une chimiothérapie demeure sous la responsabilité du vétérinaire qui l'effectue.