

Photo 1. Divers aspects microscopiques des mastocytomes.
A. Aspect cytologique d'une population mastocytaire tumorale, avec atypies : anisocytose, anisocaryose, hétérogénéité dans la granulation cytoplasmique. (Coloration MGG, X400).

B. Mastocytome cutané de localisation dermohypodermique, avec nette infiltration des lobules conjonctivo-adipeux et du derme. (Coloration HE, X10).

Les mastocytomes cutanés du Chien : le point sur les différentes classifications

L. COURAUD, DV, DESV
anatomie pathologique, DEA
Biologie moléculaire de la cellule
et du développement
LAPVSO
129 route de Blagnac
31200 Toulouse

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Être capable de
- prendre en compte les qualités et les défauts des classifications des mastocytomes cutanés canins (MCC) ;
 - connaître les dernières précisions apportées à ces systèmes et comprendre les rapports commentaires histopathologiques lors du diagnostic des MCC.

CRÉDITS DE FORMATION CONTINUE

La lecture de cet article ouvre droit à 0,05 CFC. La déclaration de lecture, individuelle et volontaire, est à effectuer auprès du CFCV (cf. sommaire).

Différentes classifications sont utilisées lors de diagnostic de mastocytome cutané canin : il faut en connaître les avantages et inconvénients pour une démarche thérapeutique plus efficace.

Ies tumeurs mastocytaires sont classiquement observées chez le Chien. Leurs formes nodulaires cutanées et sous-cutanées prédominent : 16-21 % des tumeurs tégumentaires, alors que les formes muqueuses, et les localisations viscérales demeurent minoritaires [1].

S'agissant de tumeurs malignes, il est essentiel d'établir un pronostic lors du diagnostic. La mise en place des systèmes de classification des mastocytomes cutanés s'appuie sur l'examen histologique standard, complété de techniques annexes permettant de préciser l'indice de prolifération (Ki-67) ou les mutations géniques (gène c-kit). □

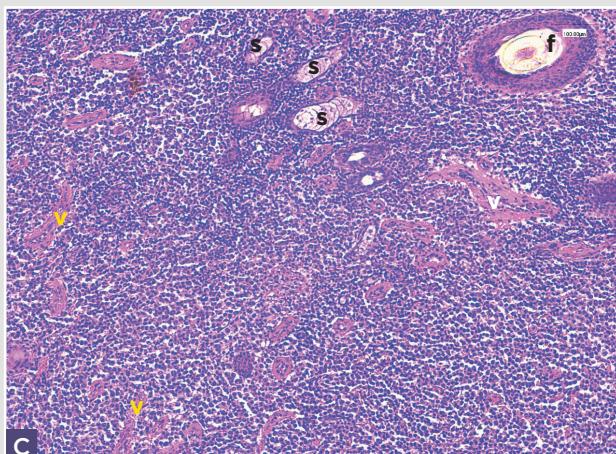
Approche clinique d'un mastocytome cutané canin

Aspect clinique

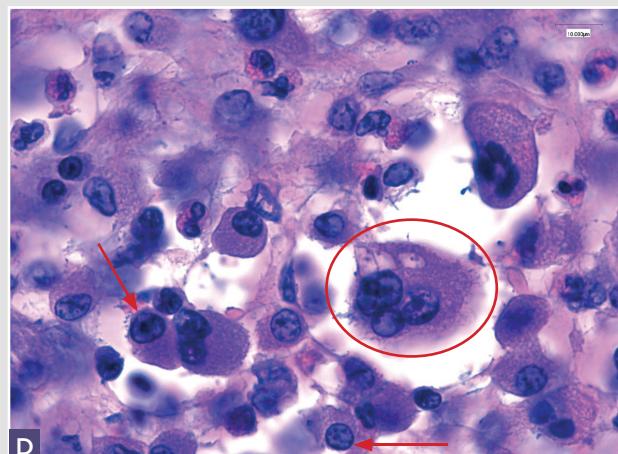
Lors d'apparition clinique d'une masse cutanée ou sous-cutanée de croissance rapide, érythémateuse et souvent prurigineuse, l'hy-

pothèse d'un mastocytome devrait être explorée en priorité par analyse cytologique rapide.

Le mastocyte bien à moyenement différencié, se trahit vite par son aspect stéréotypé « d'œuf au plat » saupoudré de granulations pourpre à la coloration rapide (5-5-5, Diff Quick,...) (PHOTO 1).



C. Infiltration mastocytaire néoplasique dermique, avec stroma vasculaire (v) et annexes folliculaires (f) et sébacées (s). (Coloration HE, X200).



D. Mastocytome de haut grade, pléomorphe, avec multinucléolisation (flèches) et anisocaryose (cercle). (HE, X1000).

Les formes les moins bien différencierées présentent plus de difficultés cytologiques.

Il faut également noter le piège au diagnostic associé à la palpation lipomateuse des mastocytomes sous-cutanés.

Si l'aspect cytologique est généralement évident, il demeure délicat d'établir un pronostic précis sur la base de ce type d'analyse.

Évolution biologique des mastocytomes cutanés canins

Le mastocytome cutané est une tumeur maligne. A ce titre, il présente un risque métastatique permanent, mais variable selon la différenciation et la topographie de l'infiltration.

Dès le stade de la suspicion, une palpation des lymphocentres de drainage doit être recommandée : une lymphadénomalgie entraînera la cytoponction du nœud lymphatique et l'examen de l'adénogramme

par un cytologiste expérimenté. En cas d'extension lymphocentrique, un bilan oncologique complet doit être prescrit. Ce dernier établira la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre.

Le diagnostic histologique du mastocytome demeure toutefois impératif dans la mesure où il définit la topographie de la masse (dermique, dermo-hypodermique ou sous-cutané) et le grade histologique.

L'évolution clinique apparaît la plus favorable pour des mastocytomes cutanés de bas grades ou sous-cutanés. Il est nécessaire de préciser que les mastocytomes sous-cutanés bénéficient depuis ces dernières années de statistiques propres concernant leur pronostic [2]. Ainsi, ils ne sont pas considérés dans les systèmes de classification des mastocytomes cutanés canins.

Ces éléments constituent les premiers stades de l'examen oncologique d'un mastocytome cutané canin et orientent

les premiers stades de la stratégie thérapeutique avec l'éclairage nécessaire au consentement du propriétaire.

Évolution des classifications des mastocytomes cutanés canins

Classification de Patnaik (1984) : efficace dans la mise en évidence des mastocytomes de haut grade [3]

Le système de grading des mastocytomes cutanés a constamment évolué depuis la publication, en 1984 par Patnaik & coll., de la première étude discriminante au plan histologique et statistiquement associée à l'évolution clinique des animaux malades.

Le système de Patnaik (SP) s'appuie sur la topographie lésionnelle, l'aspect stromal, inflammatoire et nécrotique, l'analyse

Tableau 1. Description du système de Patnaik et signification clinique.

Grade	Topographie	Aspect cytologique	Environnement stromal	Index mitotique	Taux de survie à 1500 jours
I	Dermique strict	Bonne différenciation, granulation cytoplasmique dense, monomorphisme	Collagène résiduel, non inflammatoire	Absence de mitoses	83 %
II	Dermique hypodermique	Pléomorphisme léger, cytoplasme légèrement flou, avec granules de taille irrégulière	Nécrose et oedème multifocaux notés	0-2 mitoses par champs au fort grossissement	44 %
III	Dermique hypodermique	Cellules pléomorphes, avec cytoplasme flou. Rares granulations.	Nécrose, oedème, ulcération et hémorragie marqués	3-6 mitoses par champs au fort grossissement	6 %

cytologique des mastocytes néoplasiques et le comptage mitotique. Il détermine trois catégories discriminantes en les associant à des médianes de survie à 1500 jours (TABLEAU 1) :

- **grade 1** : superficiel et bien différencié, 96 % de survie à 1500 jours ;
- **grade 2** : superficiel et profond, modérément différencié, peu prolifératif, 44 % de survie à 1500 jours ;
- **grade 3** : superficiel et profond, peu différencié, prolifératif, 6 % de survie à 1500 jours.

Ce système descriptif s'appuie sur la faculté d'observation du pathologiste, apportant une subjectivité importante. Cela induit un défaut de concordance que plusieurs études ont pointé [4,5].

Outre les différences de description et de classement d'une même lésion, il s'avère que la catégorie intermédiaire (grade 2) est surreprésentée.

La conséquence est une perte de corrélation avec l'évolution clinique, attenante à des données disparates : le taux de métastase varie de 5 à 22 % dans cette catégorie.

Une étude récente montre en outre l'ab-

sence de distinction statistique dans la médiane de survie entre les grades 1 et 2 décrits selon Patnaik [4].

Il faut cependant noter la puissance de ce système dans la détection des formes sévères (grade 3), ce qui le rend toujours indispensable dans l'évaluation des mastocytomes cutanés.

Classification de Kiupel (2011) : amélioration de la concordance entre le diagnostic et le pronostic clinique [5]

Afin de pallier les manques de ce premier système de classification, Kiupel et coll. développeront une méthode de description histologique fondée sur l'évaluation des critères morphologiques précis et du comptage des mitoses, pour une aire microscopique déterminée. Il s'appuie sur deux catégories histologiquement distinctes et différenciées par leur évolution clinique : mastocytomes cutanés de bas grade et mastocytomes cutanés de haut grade.

Ce protocole augmente l'objectivité des analyses, avec pour but la reproductibilité des analyses et la concordance des résultats quel que soit le pathologiste derrière

Encadré 1. Définition des champs de vision standardisés (SHPF).

- Notion de champ de vision standardisé (SHPF : *Standardized High Power Field*) : Il s'agit d'un champ d'observation microscopique obtenu avec un oculaire X10, dont le numéro de champ est FN 22, et un objectif au grossissement X40. Le comptage est généralement réalisé sur 10 champs contigus, le plus souvent en périphérie de la lésion, et en dehors de tout aire de nécrose/inflammation. L'aire totale de comptage est ainsi de 2,37 nm².

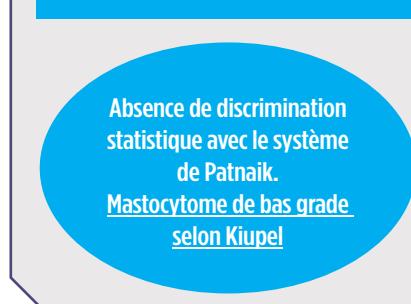
le microscope. Ce protocole s'appuie sur le comptage précis, pour 10 champs standardisés (SHPF : *Standardized High Power Field*, ENCADRÉ 1) [8] au sein de la population mastocytaire néoplasique :

- du nombre de mitoses (seuil 7 pour 10 SHPF) ;

Tableau 2 : Application des systèmes de Patnaik et Kiupel sur une même cohorte lésionnelle selon Sabattini & coll. : gain en précision des prédictions cliniques.
MS médiane de survie. TS 1 an taux de survie à 1 an.

Grade I MS > 2 ans TS 1 an 100 % 13,1%	Grade II MS > 2 ans TS 1 an 87 % 60,6 %	Grade III MS 108 jrs TS 1 an 16 % 26,3 %
Bas grade	Haut grade	
MS > 2 ans TS 1 an 95 % 65 %	MS 150 jrs TS 1 an 24 % 35 %	

Système de Patnaik : Absence de discrimination statistique entre gr. I et gr. II



**Absence de discrimination statistique avec les deux systèmes.
Mastocytome de haut grade selon Kiupel ET de grade II selon Patnaik**

**Absence de discrimination statistique avec le système de Kiupel.
Mastocytome de haut grade selon Kiupel ET de grade III selon Patnaik**

- du nombre de noyaux lobulés (seuil 3 pour 10 SHPF) ;
- du nombre de noyaux dont le diamètre est supérieur à 2X le diamètre moyen (karyomégalie) (seuil 10 % de la population néoplasique) ;
- du nombre de cellules contenant plus de trois noyaux (seuil 3 pour 10 SHPF).

Les MCC dont un de ces critères dépasse le seuil établit par Kiupel et coll sont classés en haut grade.

Deux études démontrent que cette diminution de subjectivité augmente le gain en concordance entre pathologistes, consolidant de fait la corrélation clinique [4,5]. L'une d'elle démontre cependant un manque de précision dans la discrimination des lésions de haut grade.

Modifications des classifications de Patnaik et Kiupel

Précision de l'indice de prolifération : l'emploi de marqueurs Ki-67 et AgNOR [6,7]

L'utilisation de marqueurs de prolifération cellulaire (AgNOR et Ki-67) permet également de préciser les pronostics des mastocytomes, essentiellement au sein des lésions de grade 2 dans le système de Patnaik.

Ki-67 demeure le plus usité en raison de sa simplicité de mise en œuvre et de sa reproductibilité. Il est conseillé dans la discrimination des mastocytomes de grade 2, dans le système de Patnaik, et dans la confirmation des mastocytomes de bas grade selon Kiupel. Il constitue également une option supplémentaire lors de comptage mitotique autour du seuil de Kiupel (7 mitoses pour 10 champs SHPF).

Une étude portant l'utilisation du *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA), dont l'expression est associée à la prolifération cellulaire, démontre que sa mise en évidence quantitative n'est pas pronostique pour l'animal.

Emploi simultané des deux systèmes de classification [4]

Alors que le point faible du système de Patnaik procède d'un manque de discrimination des grades 1 et 2, celui du système de Kiupel apparaît dans l'hétérogénéité des lésions de haut grade.

L'étude de Sabattini et coll, en 2015, a montré que l'utilisation conjointe des deux systèmes permettait de combler ces imprécisions et d'affiner les pronostics cliniques (TABLEAU 2).

Trois histopathologistes ont conjointement utilisé les deux systèmes de classification sur une cohorte de 137 mastocytomes cutanés canins. Il en découle que les deux premiers grades du système de Patnaik montrent une évolution clinique statistiquement comparable avec une médiane de survie supérieure à 2 ans, et un taux de survie à un an de 100 % pour les grades 1 et de 87 % pour les grades 2.

L'analyse du groupe de mastocytomes de haut grade selon Kiupel (médiane de survie de 150 jours et taux de survie à 1 an de 24 %) révèle en outre une disparité dans l'évolution clinique puisqu'il inclut des lésions de grade 3 (médiane de survie de 108 jours et taux de survie à 1 an de 16 %).

Il conviendrait donc, d'après cette étude, de fonder sa stratégie clinique sur l'utilisation de trois catégories établies selon l'emploi des critères des deux systèmes de classification :

- les mastocytomes cutanés canins de bas grade selon Kiupel ;
- les mastocytomes cutanés canins de haut grade selon Kiupel et de grade 2 selon Patnaik ;
- les mastocytomes cutanés canins de haut grade selon Kiupel et de grade 3 selon Patnaik.

Les conclusions de cette étude mettent en lumière l'impossibilité d'abandonner l'utilisation de marqueurs de prolifération (Ki-67) et de différenciation (c-Kit) qui augmentent la précision du diagnostic histologique standard. □

MÉMO

- Le bilan oncologique des mastocytomes cutanés canins inclut leur classification histopathologique.
- Différents systèmes ont été développés avec des avantages et des inconvénients qu'il convient de prendre en compte dans l'intégration des conclusions du pathologiste.
- La prise en compte simultanée des systèmes de Patnaik et de Kiupel apparaît pertinente d'après une étude récente, et apporte des précisions supplémentaires dans la corrélation clinique.
- L'utilisation de marqueurs complémentaires est un atout dans le diagnostic des mastocytomes cutanés canins.

>>À LIRE...

1. Blackwood L et coll. European Consensus Document on Mast Cell Tumours in Dog and Cats. *Vet Comp Oncol.* 2012 ; 10 : e1-e29.
2. Thompson J J et coll. Canine Subcutaneous Mast Cell Tumor : Characterization and Prognostic Indices. *Vet Pathol.* 2011 ; 48 : 156-68.
3. Patnaik A K et coll. Canine Cutaneous Mast Cell Tumor : Morphologic Grading and Survival Time in 83 Dogs. *Vet Pathol.* 1984 ; 21 : 469-74.
4. Sabattini S et coll. Histologic Grading of Canine Mast Cell Tumor : Is 2 Better Than 3 ? *Vet Pathol.* 2015 ; 52 : 70-3.
5. Kiupel M et coll. Proposal of a 2-Tier Histologic Grading System for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors to More Accurately Predict Biological Behaviour. *Vet Pathol.* 2011 ; 48 : 147-55.
6. Abadie J J et coll. Immunohistochemical Detection of Proliferating Cell Nuclear Antigen and Ki-67 in Mast Cell Tumors from Dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1999 ; 215 : 11.
7. Scase T J et coll. Canine Mast Cell Tumors : Correlation of Apoptosis and Proliferation Markers with Prognosis. *J Vet Intern Med.* 2006 ; 20 : 151-58.
8. Meuten DJ et coll. Mitotic counts. In : Meuten DJ, ed, *Tumors in domestic animals*. 5e édition. Saint Louis : Wiley Blackwell ; 2017 : 944-45.

Déclaration publique d'intérêts sous la responsabilité du ou des auteurs :
néant.