

## ► Cahier de Pathologie :

# TUMEURS MAMMAIRES FÉLINES



*Par le Dr Sandra Jolly, DMV, PhD*

### Points à retenir

- Les tumeurs mammaires sont fréquentes chez le chat d'âge moyen à âgé.
- Plus de 80% des tumeurs mammaires félines sont malignes et généralement associées à un comportement clinique agressif.
- Les chattes entières ont 7 fois plus de risque de développer des tumeurs mammaires
- La stérilisation précoce protège moins la chatte que la chienne du développement de tumeurs mammaires.
- Des hyperplasies fibro-épithéliales induites par des progestagènes provoquant des gonflements mammaires très importants peuvent être observées chez les jeunes chats.
- Le pronostic des tumeurs malignes est amélioré en cas de détection précoce et de mastectomie large.
- La présence de métastases à distance, d'un volume élevé (>3 cm), d'une ulcération sont des facteurs pronostiques macroscopiques négatifs.
- La présence de carcinome de grade 3, de carcinome solide, d'une lympho-invasion sont des facteurs pronostiques microscopiques négatifs.



# Cahier de Pathologie :

Par le Dr Sandra Jolly, DMV, PhD

## Epidémiologie

**Tumeur fréquente :** c'est la 3<sup>ème</sup> tumeur (17%) la plus fréquemment rencontrée chez le chat avec 25 /100 000 cas.

**Age moyen :** 10-12 ans.

**Prédisposition raciale :** siamois (risque doublé)

**Sexe :** 1 à 5% des cas concernent des mâles.

### Stérilisation

Les chattes entières ont 7 fois plus de risque de développer des tumeurs mammaires par rapport aux femelles stérilisées

### Risque de développement de tumeurs mammaires en fonction de l'âge à la stérilisation.

Chez le chien		Chez lechat	
Avant les 1ères chaleurs	0.05 %	< 6 mois	9 %
Entre les 1 et 2 <sup>ème</sup> chaleurs	8 %	Entre 6 et 12 mois	14 %
Entre les 2 et 3 <sup>ème</sup> chaleurs	26 %	Entre 12 et 24 mois	89 %
Après les 3 <sup>èmes</sup> chaleurs ou âge >2.5ans	Aucun intérêt	>24 mois	Aucun intérêt

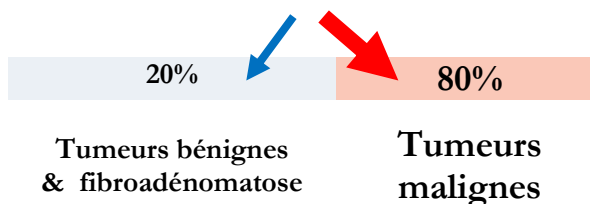
*Overley et al., 2005*

⇒ **La stérilisation précoce protège moins la chatte que la chienne du développement de tumeurs mammaires.**

## Traitements hormonaux.

Augmentation des risques de tumeurs mammaires chez la chatte et le chat sous traitement prolongé aux progestérones.

## Différents types



## Fibroadénomatose

Il s'agit de lésions hyperplasiques, **NON néoplasiques**. La fibroadénomatose est le plus souvent rencontrée :

- Chez les jeunes chattes non stérilisées (<2 ans) dans les semaines qui suivent leurs premières chaleurs
- Suite à l'administration prolongée de progestatifs sous forme de « pilules » ou une injection unique (acétate de médroxyprogestérone)
- Quelques cas ont été décrits chez des chattes stérilisées et des mâles.

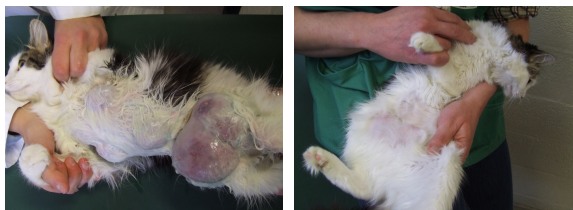
Les lésions de fibroadénomatose peuvent intéresser une ou plusieurs mamelles, voir les 2 chaînes mammaires. Les lésions peuvent s'ulcérer. Le développement est **rapide** et, peut régresser parfois en plusieurs semaines. Une rémission complète est rare si elle est induite par des progestagènes de synthèse.

Une anorexie, faiblesse, hyperthermie, douleurs sont parfois observées dans les formes sévères.

## Traitements

- Régression spontanée rare et chez les jeunes chattes uniquement
- Antibiothérapie parfois nécessaire si lésions ulcérées, surinfectées.
- **Stérilisation** (par le flanc si nécessaire)
- **Aglepristone** peut diminuer le volume et permettre l'ovarioystérectomie.  
Récidives fréquentes si seul traitement.

*10mg/kg/jour pdt 5 jours ou 20 mg/kg en SC (0.66 ml/kg) une fois par sem jusqu'à régression (4 sem max).*



Fibroadénomatose chez une jeune chatte : avant et après traitement aglépristone. Prof. Stéfan Deleuze

## Tumeurs bénignes

Les tumeurs mammaires bénignes sont peu fréquentes (<20%) chez le chat. On décrit

- Adénome simple and complexe
- Fibroadénome
- Papillome intracanalair
- Tumeur benigne mixte

L'ablation chirurgicale est curative.

## Tumeurs malignes

Différents types de tumeurs épithéliales malignes (carcinomes) et quelques tumeurs mésoenchymateuses malignes (sarcomes) sont décrits chez le chat :

Carcinomes classiques	Carcinomes moins fréquents	Sarcomes (rares)
<u>Carcinome <i>in situ</i></u> <u>Carcinome invasif</u> ✓ tubulo-papillaire ✓ solide ✓ cribriforme	-carcinome à cellules squameuse -carcinome mucineux -carcino-sarcome -carcinome riche en lipides	-Ostéosarcome -Fibrosarcome

Les carcinomes mammaires félines sont en général négatifs pour les récepteurs aux oestrogènes, progestérones et Her-2/EGFR : carcinomes triple-négatifs (Wiese et al., 2013).

Les carcinomes mammaires chez le chat sont globalement plus agressifs que chez le chien.

L'invasion du stroma est souvent déjà présente au moment de la chirurgie, ce qui explique que **66 % des chattes présentent des récives au site de résection** et **25% ont des métastases au moment du diagnostic** (Weijer and Hart, 1983).

Ils **métastasent dans 50 à 90%** des cas selon les études au niveau des **nœuds loco-régionaux (83%), poumons (83%), foie (25%), plèvre (22%)**.

**La survie moyenne globale est d'environ 1 an.**

## Traitements

Un **bilan d'extension complet** (local, ganglions loco-régionaux, radiographies pulmonaires, écho abdominale) est donc très fortement recommandé avant la chirurgie.

Une **exérèse chirurgicale très large** est nécessaire : une mastectomie radicale de la chaîne mammaire est recommandée (McEwen et al., 1984).

Une **chimiothérapie** est recommandée pour les carcinomes afin de retarder le développement des métastases. La doxorubicine est la molécule préconisée, excepté chez les chats présentant des troubles rénaux (Novosad et al., 2006). Le pronostic des carcinomes de grade 3 reste néanmoins réservé malgré une chimiothérapie systémique.

Les anti-Cox-2 (meloxicam) n'améliorent pas le pronostic (Borrego et al., 2009).

Les tumeurs de stade 1 sont associées à un bon pronostic (souvent >3 ans).

## Ulcération

86% des chats qui présentaient des masses mammaires ulcérées avaient aussi des métastases ganglionnaires et abdominales et, n'ont **pas survécu plus de 3 mois en moyenne** (Amorin et al., 2006).

## Volume tumeur

Les modalités de croissance et la taille influencent le pronostic clinique.

- les tumeurs **de plus de 3 cm** sont associées à une **médiane de survie de 4 à 12 mois**. (Mac Ewen et al., 1983 ; Seixas et al. Jodi et al., Zappulli et al., 2015),

*L'exérèse précoce des tumeurs mammaires est donc très importante pour le pronostic.*

## Données pronostiques

### Données macroscopiques

#### Stade clinique WHO modifié

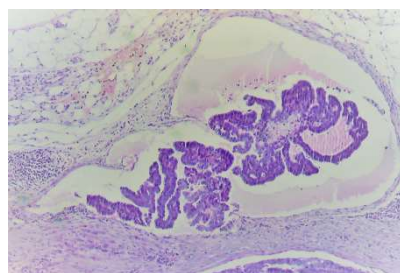
Stade clinique	Taille	Nœuds lymphatiques	Métastase à distance	Médiane de survie
I	T1 <2 cm	N0	M0	29 à 54 mois)
II	T2 : 2-3cm	N0	M0	12,5 à 13 mois
III	T3 >3 cm	N0 ou N1	M0	6-9 mois
	T1 ou T2	N1	MO	
IV	Tout T	N0 ou N1	M1	Qq semaines

*Seixas et al ; Ito et al.*

### Données microscopiques

#### Invasion lympho-vasculaire

En cas d'embolies vasculaires, la **médiane de survie est de 6 à 8 mois** (Seixas et al., 2011 ; Mills et al 2015).



Embolies de cellules tumorales dans la lumière d'un lymphatique

### Métastases ganglionnaires

Selon Seixas et al (2011) 25% des chats présentent des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic. Aucun de ces chats n'a survécu au-delà de 9 mois.

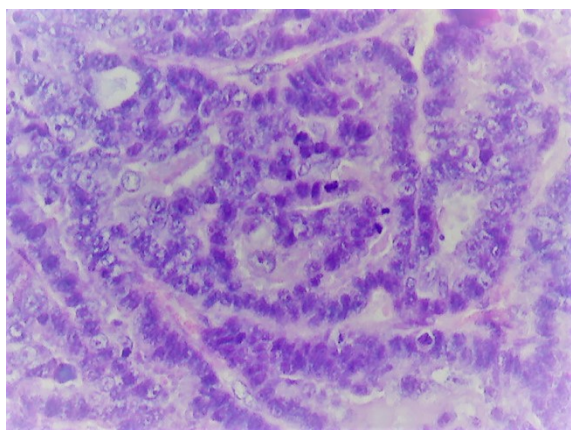
### Grade

L'ancienne classification d'Elston et Ellis n'était pas pronostique pour la médiane de survie. Il y a une faible corrélation pour les grades 3 (médiane de survie 6 mois).

D'autres classifications ont été proposées, dont une nouvelle parue en 2015 (Mills et al.) qui repose sur des critères différents. Il y a une bonne corrélation selon cette étude entre la nouvelle gradation et la médiane de survie.

Grade selon Mills 2015	Médiane de survie (mois)	% de survie à 18 mois
I	31	82
II	14	37
III	8	18

### Types



Carcinome tubuleux de grade 2 selon Mills.

Types	Médiane de survie
carcinome tubulo-papillaire	21 mois
Carcinome à cellules squameuses (rare)	12 mois
Carcinome solide	10 mois
Carcinome cribiforme	8 mois

selon Mills 2014.

### Marqueurs immunohistochimiques

- **Ki67**

Le Ki67 est un marqueur de prolifération cellulaire. Une augmentation du pourcentage de cellules positives au Ki67 est associée à une diminution de médiane de survie dans la majorité des études rétrospectives. Toutefois, le seuil varie selon les études (Ki67 >25 ou Ki67 >36%)

- **Récepteurs hormonaux et HER2**

Les résultats contradictoires selon les études : on ne peut pas encore associer les résultats à un pronostic (Zappulli et al., 2015). A terme, on pourra sans doute envisager des thérapies ciblées.

- **-P53**

La présence de mutation de P53 n'est pas associée à un comportement plus agressif pour les tumeurs mammaires félines.

- **anti-COX-2**

La surexpression de COX-2 peut être un indicateur de l'agressivité des tumeurs mammaires félines (Millanta et al., 2006). Toutefois, la réponse au traitement anti-COX-2 n'est pas corrélée à son expression (Borrego et al, 2009).

## Bibliographie

Borrego JF, Cartagena JC, Engel J. (2009). Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002–2007). *Vet Comp Onc*, 7213-221.

Ito T, Kadosawa T, Mochizuki M et al. (1996). Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats *J Vet Med Sci*, 58 : 723-726.

Jodi R. Viste, Sherry L. Myers, Baljit Singh, and Elemir Simko. 2002. Feline mammary adenocarcinoma: tumor size as a prognostic indicator. *Can Vet J*; 43(1): 33–37.

Jurka P (2009). Treatment of fibroadenomatosis in 14 cats with aglepristone – changes in blood parameters and follow-up. *-165 (22) 657-660*

Giménez F, Hecht S, Craig LE, Legendre AM. (2010). Early detection, aggressive therapy: optimizing the management of feline mammary masses. *J Feline Med Surg*. 12: 214-224

Hughes K, Dobson JM. (2012). Prognostic histopathological and molecular markers in feline mammary neoplasia. *Vet J*. 194: 19-26.

MacEwen EG, Hayes AA, Harvey HJ, Patnaik AK, Mooney S, Passe S. (1984). Prognostic factors for feline mammary tumors. *J Am Vet Med Assoc* 185: 201-204.

Matos AJ, Baptista CS, Gärtner MF, Rutteman GR. (2012) Prognostic studies of canine and feline mammary tumours: the need for standardized procedures. *Vet J*. 193: 24-31.

Millanta F, Della Santa D. (2006). COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: Correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast cancer Res Treat* : 8; 115-120.

Mills SW, Musil KM, Davies JL, Hendrick S, Duncan C, Jackson ML, Kidney B, Philibert H, Wobeser BK, Simko E. (2015). Prognostic Value of histologic Grading for Feline Mammary Carcinoma: A Retrospective Survival Analysis. *Vet Pathol. Vet Pathol*. 52: 238-249.

Novosad CA, Bergman PJ, O'Brien MG, McKnight JA, Charney SC, Selting KA, Graham JC, Correa SS, Rosenberg MP, Gieger TL (2006) Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 42:110–120.

Overley B, Shofer FS, Goldschmidt MH et al. (2005). Association between ovariohysterectomy and feline mammary glands. *Vet Intern Med*. 19 : 560-563.

Peñafiel-Verdu C1, Buendia AJ, Navarro JA, Ramirez GA, Vilafranca M, Altimira J, Sanchez. (2012). J.Reduced expression of E-cadherin and  $\beta$ -catenin and high expression of basal cytokeratins in feline mammary carcinomas with regional metastasis. *Vet Pathol*. 49(6): 979-987.

Rute Flores A, Rema A, Carvalho F, Lopes G, Faustino A, Dias Pereira P. (2014). Clinicopathological Significance of Immunoexpression of Claudin-1 and Claudin-7 in Feline Mammary Carcinomas. *J Comp Path*, 151: 339-346

Seixas F, Palmeira C, Pires MA, Bento MJ, Lopes C. (2011) Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: a clinicopathological and survival analysis. *Vet J*. 187: 65-71.

Zappulli V, Caliarì D, Rasotto R, Ferro S, Castagnaro M, Goldschmidt M. (2013). Proposed classification of the feline "complex" mammary tumors as ductal and intraductal papillary mammary tumors. *Vet Pathol*. 50: 1070-1077

Zappulli V, Rasotto R, Caliarì D, Mainenti M, Peña L, Goldschmidt MH, Kiupel M. (2015). Prognostic evaluation of feline mammary carcinomas: a review of the literature. *Vet Pathol*. 52: 46-60.