

LES MASTOCYTOMES CANINS

Par le Dr Sandra Jolly, DMV, PhD



Mise à jour septembre 2021

TABLE DES MATIÈRES

Epidémiologie.....	2
Présentation clinique	2
Diagnostic.....	3
Diagnostic cytologique.....	3
Diagnostic histologique.....	3
Bilan d'extension	5
Quand faire un bilan d'extension ?	5
Quel Bilan ?	5
Traitement chirurgical	7
Marges de résection chirurgicale.....	7
Nœuds lymphatiques	7
Traitements non chirurgicaux pour gestion locale	9
Radiothérapie	9
Electrochimiothérapie	9
Inhibiteurs thyrosine kinase.....	9
Tiglate de tiglanol.....	9
Pronostic	9
Pronostic en fonction du bilan d'extension	9
Pronostic en fonction du grade.....	10
Pronostic en fonction de l'index mitotique et de l'indice Ki67	10
Pronostic en fonction de la qualité des marges	10
Pronostic en cas de mastocytome multiple	11
Pronostic en fonction localisation.....	11
Mastocytomes sous-cutanés	11
Mastocytomes muco-cutanés, oraux	11
Autres localisations péjoratives.....	12
Pronostic en cas mutation du c-kit.....	12
Données récapitulatives	12
Chimiothérapie et traitements adjuvants	12
Reprise chirurgicale.....	12
Radiothérapie	12
Electrochimiothérapie	13
Chimiothérapie	13
Inhibiteurs tyrosine Kinase.....	13
Récapitulatifs.....	14
références	15

EPIDÉMIOLOGIE

- Tumeur cutanée **très fréquente** (env 20%).
- **Prédisposition raciale** : Boxers, golden retrievers, le groupe des mastiffs et des terriers (White et al., 2011). Description de formes plus agressives chez les Shar-Pei, braque de Weimar, et labradors jeunes (<2 ans).
- **Age moyen** : +/- 9 ans. Quelques cas décrits chez des chiots dès l'âge de 4-6 mois.
- Pas de prédisposition de sexe.

PRÉSENTATION CLINIQUE

- Tumeur **très polymorphe**, pouvant présenter des aspects macroscopiques et des évolutions cliniques très variables.
- Risques **de récurrences locales ou à distance** (généralisation).

LOCALISATION

- Tronc : 40 à 60%
- Extrémités : 20 à 40%
- Tête-cou : 10%

Les atteintes **viscérales** peuvent être primitives (système digestif..) ou le plus souvent secondaires suite à la généralisation d'une tumeur cutanée (rate, foie..).

Les mastocytomes **muco-cutanés** sont associés à un plus mauvais pronostic.

Ex : 55% de métastases ganglionnaires pour les mastocytomes buccaux selon Elliot et al , 2016.

ASPECT MACROSCOPIQUE

- Nodules uniques de 1-4 cm alopeciques ou non, rarement ulcérés
- Nodules multiples disséminés.
- Empatement, érythème.
- Peut être présent depuis plusieurs mois, voire années (forme bien différenciée).
- Peut-être de croissance rapide d'emblée ou après plusieurs mois, ulcéré, prurigineux.



SYNDROME PARANÉOPLASIQUE

Lié à la libération d'histamine, d'héparine, de protéases dans certains cas de dégranulation mastocytaire.. Présent dans +-6% des cas.

- Œdème, congestion
- Vomissements
- Ulcères gastro-intestinaux
- Hémorragies
- Choc anaphylactique : exceptionnel

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC CYTOLOGIQUE

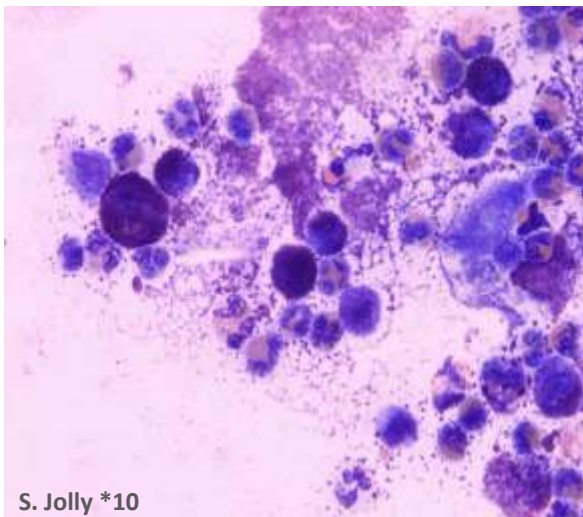
La cytoponction à l'aiguille fine est une méthode de diagnostic très performante pour les mastocytomes (sensibilité :92-96%).

Les étalements sont souvent très cellulaires. Les mastocytes sont des cellules rondes, caractérisées par la présence de granules intra-cytoplasmiques métachromatiques (violacés). Ces granules sont moins bien colorés avec les colorations rapides, type Diff Quick, par rapport à la coloration May Grunwald Giemsa.

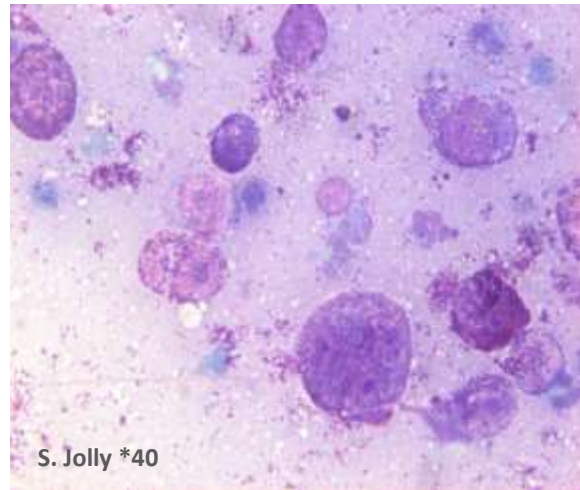
Les mastocytes sont des cellules un peu fragiles qui peuvent dégranuler. On peut observer alors des granulations dans le fond de frottis.

Les mastocytes sont plus ou moins bien différenciés et présenter des **atypies nucléaires faibles à élevées**.

Ils sont généralement associés à un contingent de **granulocytes éosinophiles** qui peut être élevé.



S. Jolly *10
Mastocytes bien différenciés. Présence de granulations métachromatiques dans le fond de frottis.

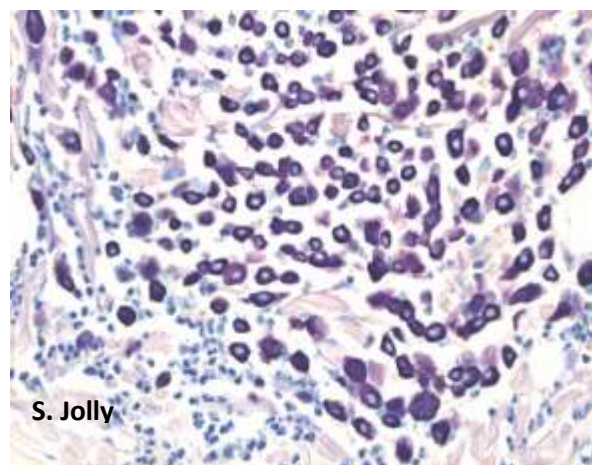


S. Jolly *40
Mastocytes tumoraux pléomorphes, peu granuleux, montrant une anisocytose et une anisocaryose marquées, avec atypies nucléaires.

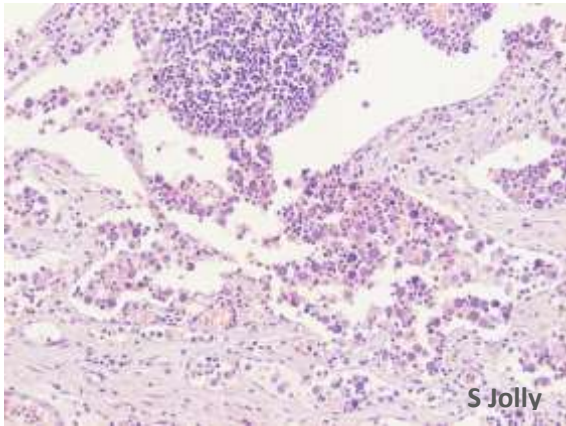
Camus et al (2016) ont proposé des critères cytologiques pour classer les mastocytomes et mis en corrélation avec les critères histologiques de Kiupel. Sensibilité = 88% ; Spécificité = 94%

DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

L'examen de la pièce d'exérèse est indispensable car il permet d'établir un **grading histologique** et un **examen de la qualité des marges** de la pièce opératoire (valeurs pronostiques).



S. Jolly
Mastocytome de bas grade selon Kiupel.



Invasion massive d'un vaisseau lymphatique

Les mastocytomes cutanés ont été initialement classés suivant le **grading de Patnaik (1984)**. Ce grading n'est réalisable que sur examen histologique de la pièce d'exérèse.

On constate un manque de reproductibilité pour le grading de Patnaik . Un nouveau grading dit de **Kiupel** a été proposé en 2011 par un groupe de consensus d'anatomo-pathologistes américains. Il repose sur des données plus objectives. Deux grades sont définis : bas grade et haut grade.

NB: Les deux classifications sont fournies dans les rapports du laboratoire.

GRADING SELON KIUPEL (2011).

Haut grade si expression d'au moins un des 4 critères de malignité suivant :

- Au moins 7 mitoses par 10 champs
- Au moins 3 cellules multinucléées par 10 champs
- Caryomégalie (au moins 10% des cellules présentent des noyaux de diamètre 2* plus large)
- Au moins 3 noyaux anormaux par 10 champs *40.

BILAN D'EXTENSION

Les mastocytomes peuvent métastaser :

- Aux nœuds loco-régionaux (30 à 50% des cas)
- Rate (de 6 à 46% des cas dans les études)
- Foie (? , 41% dans une étude)
- Moelle osseuse (2-3 %)
- Poumon (0.9%)

QUAND FAIRE UN BILAN D'EXTENSION ?

Si présence de facteurs épidémiologiques ou cliniques péjoratifs.

- la race du chien : Shar pei, braque de Weimar
- localisation muco-cutanée, (périnée, scrotum)
- Mastocytomes volumineux (>3 cm), de croissance rapide, ulcérés ou infiltrants
- Présence de signes généraux
- Nœuds lymphatiques hypertrophiés

Si facteurs cytologiques ou histologiques (en post-op) péjoratifs

- Mastocytes atypiques cytologiquement
- Mastocytome de grade 3 selon Patnaik, de haut grade selon Kuipel
- Index mitotique Ki67 élevé

QUEL BILAN ?

BILAN D'EXTENSION LOCAL

Si tumeur invasive, volumineuse, mal placée.

BILAN D'EXTENSION RÉGIONAL

Si les nœuds lymphatiques de drainage sont accessibles aux cytoponctions, il est recommandé de les ponctionner

systématiquement avant la chirurgie, même s'ils ne sont pas hypertrophiés et, y compris en l'absence de facteurs pronostiques négatifs vu la simplicité et la sécurité de cet acte. *Sensibilité : 71%, spécificité 54% selon Baginski et al, 2014 JAAHA.*

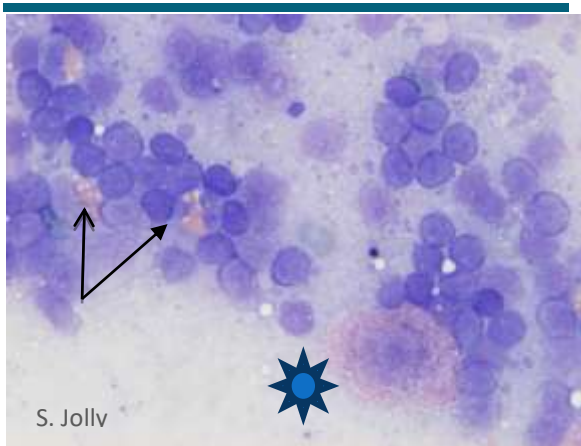
On recommande de plus en plus de rechercher **les nœuds lymphatiques dits SENTINELLES**. En effet, les nœuds de drainage d'une masse ne correspondent pas toujours aux nœuds lymphatiques tels enseignés en anatomie (lymphosomes). Pour les tumeurs au niveau de la tête et du cou, il n'est pas exceptionnel qu'il y ait un ganglion sentinelle contro-latéral atteint (Skinner et al, 2017).

Ces ganglions sentinelles peuvent être identifiés par des injections **per-opératoires de bleu de méthylène** (Ferrari et al. 2020) ou mieux par une injection péri-tumorale en **pré-opératoire** d'un agent de contraste et une lymphangiographie indirecte par scanner ou IRM, ou plus simplement par **échographie de contraste** (Fournier et al, 2021). Dans cette dernière étude, au moins un ganglion sentinelle a été mis en évidence par échographie de contraste dans 95.2% des cas (59/62 cas). 66.2% étaient non palpables et seuls 9.5% étaient de volume augmenté. Dans 52.5% des cas le lymphosome anatomique correspondait au nœud sentinelle. La prévalence de métastases était de **60%** sur les 35 ganglions analysés histologiquement.

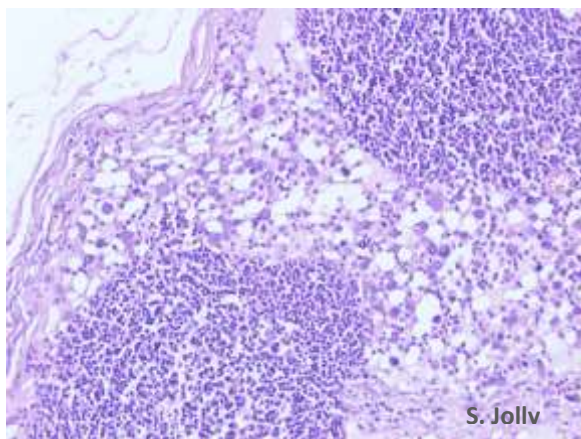
Classification selon Weishaar et al 2014

HN : histological node :
 HN-0 : non métastatique
 HN-1 : pré-métastatique
 HN-2 : métastase débutante
 HN-3 : métastase manifeste

49.5% des ganglions étaient HN2 ou HN3



Cytoponction ganglionnaire : présence d'un mastocyte (*) et de granulocytes éosinophiles (flèches)



Coupe histologique d'un ganglion lymphatique largement infiltré de mastocytes tumoraux (HN3) au niveau du sinus sous-capsulaire (zones plus claires).

BILAN D'EXTENSION À DISTANCE

Cytoponctions rate, foie et myélogramme

Selon Warland et al, 2012, dans une étude sur 185 chiens, 30.9% avaient des métastases au niveau des ganglions loco-régionaux et 6.8% avaient des métastases à distance. **Aucun chien ne présentait de métastases à distance en absence d'atteinte des ganglions loco-régionaux.**

On recommande des cytoponctions systématiques de la rate et du foie (même si l'aspect échographique est normal) si :

- nœuds lymphatiques positifs
- présence de critères histologiques péjoratifs (post-op)

NB- Des radiographies thoraciques ne sont pas recommandées vu la rareté des métastases pulmonaires.

CLASSIFICATION TNM

Classification WHO modifiées en 2018 par Horta, avec un pronostic de survie médiane

Stade	T	N	M	MS (jours)
I	Unique	N0	M0	Non atteinte
II	>3 tumeurs	N0	M0	381
III	Unique	N1	M0	203
IV	Large, infiltrante, ou >3	N1	M0	90
V	Tout T	Tout N	M1	15

TRAITEMENT CHIRURGICAL

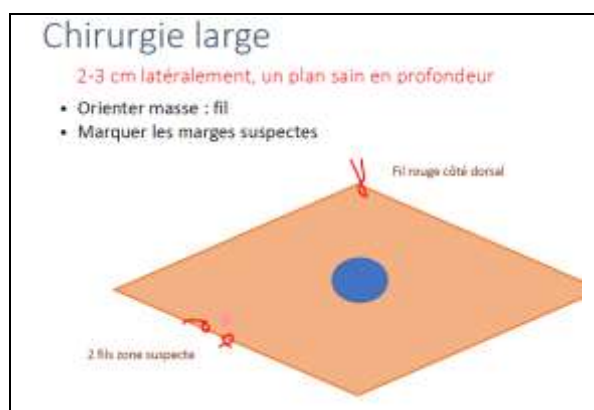
Une exérèse chirurgicale large est toujours le traitement de choix.

Il est possible de prescrire de la **prednisolone** (1 mg/kg/j, 5 à 7 jours) pour diminuer l'œdème et donc le volume de la masse avant la chirurgie (Taylor, 2009).

Si besoin, une chimiothérapie pré-opératoire, une thérapie aux inhibiteurs des thyrosines kinases peuvent être des options pour réduire le volume et permettre l'exérèse chirurgicale de la masse.

MARGES DE RÉSECTION CHIRURGICALE

Bas Grade	Marges latérales : 2 cm si masse >2 cm Marge profonde : inclusion d'un plan de fascia ou plan musculaire sain
Haut Grade	Marges latérales : 3 cm Marge profonde : inclusion d'un plan de fascia ou plan musculaire sain



NB : Il est très intéressant de marquer les marges à l'aide de fils chirurgicaux par exemple pour **orienter le prélèvement** et/ou pour

indiquer au pathologiste les zones à risque où on doute de la qualité des marges.

NŒUDS LYMPHATIQUES

L'exérèse chirurgicale des nœuds lymphatiques est indiquée s'ils sont positifs cytologiquement et, en seconde intention cas de résultats de mastocytomes de haut grade, grade 3 et/ou à Ki67 élevé.

Marconato et 2018 : 152 Mastocytomes de grade II ou III avec métastases NL.

Intérêt excision NL (+ tt médical) : MST = 2213 j vs 306 j p<0.001.

Bar et al 2020 : 121 mastocytomes bas grade avec métastases NL

Intérêt excision NL : MST 637 j vs 247 j ; p<0.01

On recommande aujourd'hui l'exérèse **SYSTEMATIQUE** des nœuds loco-régionaux ou mieux **SENTINELLES** même de taille normale ou non palpables, pour analyse histologique.

DIAGNOSTIC DE MASTOCYTOME PAR CYTOLOGIQUE



PALPATION & CYTOPONCTION DES NŒUDS LOCO-REGIONAUX OU SENTINELLES

NL négatif

NL positif



Bilan d'extension complet
cytoponctions rate, foie et myélogramme



**Exérèse chirurgicale large de la masse
et des NL**

NL si positifs cytologiquement / si facteurs péjoratifs/ voir systématiquement si possible

ANALYSE HISTOLOGIQUE
+ Marquage immuno-histochimique Ki67



**Bas grade ou
Grade 1, Grade 2 avec Ki67 faible
NL négatif**

**Haut grade / grade 3 ou
Bas/grade 2 avec Ki67 élevé,
NL positif**



A surveiller



**Bilan d'extension complet
si pas encore réalisé**

**Chimiothérapie
Traitements adjuvants**



TRAITEMENTS NON CHIRURGICAUX POUR GESTION LOCALE

En cas de masse inopérable ou si une chirurgie est déconseillée ou non souhaitée, il existe d'autres alternatives.

RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie peut être associée à une chimiothérapie ou traitements ITK.

ELECTROCHIMIOTHÉRAPIE

C'est une technique assez intéressante, plus accessible et moins chère que la radiothérapie. Elle repose sur l'injection de bléomycine ou de cisplatine et l'application d'un champ électrique permettant d'augmenter la pénétration intracellulaire des molécules cytotoxiques.

Les mastocytomes répondent bien avec un taux de réponse complète pouvant atteindre 78%. Mais à réserver pour des masses de petit volume.

INHIBITEURS THYROSINE KINASE

Le masitinib (Massivet) et le tocéranib (Palladia) sont deux inhibiteurs des récepteurs à activité tyrosine kinase. Ils ont une homologation spécifique pour les mastocytomes non opérables de grade II et III.

Le taux de réponse global varie entre 37 et 82%, avec réponse complète 8 à 38%.

TIGLATE DE TIGIGLANOL

A réserver pour les mastocytomes cutanés de stade I (sans invasion ganglionnaire) ou mastocytomes sous-cutanés **de moins de 8 cm³** (max 2*2*2 cm !).

A associer avec de la prednisolone et anti-histaminiques.

Un taux de réponse de 75% après la première injection et de 84% après 2 injections est rapporté.

Traitement à réserver aux localisations délicates ou aux animaux à haut risque anesthésique.

PRONOSTIC

PRONOSTIC EN FONCTION DU BILAN D'EXTENSION

Ganglion positif : Il n'y a pas de consensus sur le poids pronostique d'un ganglion satellite positif. On considère qu'une infiltration ganglionnaire aggrave le pronostic. (MS : 203 jours).

Atteinte splénique ou hépatique : survie décrite de 34 à 119 jours.

Si chimiothérapie : MST : 227 jours vs 118 jours selon Moirano, 2018.

Atteinte médullaire : le pronostic est sombre même si traitement adjuvant : survie 1 mois.

PRONOSTIC EN FONCTION DU GRADE

SELON PATNAIK, 1984.

Etudes	Cas n=	Durée de suivi	Taux (%) de survie à 2 ans suivant grade de Patnaik		
			1	2	3
Patnaik et al.	83	50 mois	93	44	6
Murphy et al.	280	24 mois	100	89	36

Les mastocytomes de grade 2 peuvent être responsables du décès de l'animal dans 17 à 56 % selon des études, soit lié à l'échec du traitement chirurgical local, soit dû à des métastases. Le taux de métastase est de 5 à 22%.

SELON KIPEL, 2011

La médiane de survie est de **180 à 320 jours** suivant les études pour les **haut grade** et **plus de 2 ans** pour les **bas grade**.

PRONOSTIC EN FONCTION DE L'INDEX MITOTIQUE ET DE L'INDICE KI67

Le nombre de mitose par 10 champs ou l'index mitotique évalué par le Ki67 sont deux paramètres très intéressants pour mieux estimer les risques de métastases, le pronostic de survie.

Ki67 un facteur nucléaire exprimé pendant toutes les phases du cycle cellulaire (G1,S, G2 et M) qui n'est pas présent dans les cellules au repos. Sa mise en évidence correspond donc à des cellules qui sont entrées en cycle en quittant la phase quiescente.

Ce marquage est réalisé par le laboratoire sur demande.

Différentes méthodes d'évaluation du Ki67 sont décrites. Certaines évaluent le nombre de mastocytes marqués par mm² (seuil des 23 cellules/mm³ pour les mastocytomes cutanés, 22/mm² pour les mastocytomes sous-cutanés). Ce mode de calcul convient peu aux tumeurs oedématisées.

Probabilité de survie pour les mastocytomes cutanés tous grades confondus selon l'IM ou le Ki67, d'après Bernatto et al. (2015, 95 cas)

Variable	catégorie	1 an	2 ans	3 ans
Index mitotique	<5	93	93	90
	>5	25	25	25
Index Ki67 Selon Scafe	<1.8	93	90	90
	>1.8	33	33	33

PRONOSTIC EN FONCTION DE LA QUALITÉ DES MARGES

Il y a un manque de consensus sur la définition de marges saines dans la littérature pour les mastocytomes. En fonction des sources, les **marges latérales** sont considérées comme saines si elles sont > 2 mm ou à 5 mm (Smith et al 2017). La **marge profonde** est considérée comme saine si on a un plan profond/ fascia sain.

SELON PATNAIK.

Qualité des marges	Grade 2
Saines >2 mm	Récidives locales : 5 à 11% A distance : 11-22%
Contaminés	Récidives locales : 5-23% A distance 27 à 39%

SELON KIUPEL.

Les **récidives locales** sont de **3.9% pour les bas grade vs. 35.9% pour les haut grade** selon Donnelly et al, 2013.

Pour les mastocytomes de haut grade, le risque de récurrence locale est élevé que les marges soient saines ou non.

En cas de mastocytome de bas grade ou de grade 2 selon Patnaik et, en absence d'autres éléments péjoratifs, l'intérêt de la reprise des marges chirurgicales en cas de marges étroites, fines n'est pas évident (5-11% vs 5-23%).

Selon l'étude de Smith et al (2017, n= 86), 7% des mastocytomes de grade 2 avec une faible activité mitotique (IM et Ki67) développent des récurrences locales. Il n'y a pas de différence significative entre les chiens qui avaient des marges non saines <5 mm ; 11%, n= 46) par rapport à ceux qui avaient des marges saines (>5 mm ; n= 40).

PRONOSTIC EN CAS DE MASTOCYTOME MULTIPLE

On parle de mastocytome **multiple**, **s'il y a plus de 3 tumeurs concomitantes**. Elles sont **souvent de bas grade**. Les boxer, carlin, braque de Weimar, golden retriever, Shar Peï sont prédisposés.

Des études montrent qu'il **n'y a pas de différence en terme de pronostic entre des mastocytomes de même grade isolés ou multiples**. La survie à 12 et 24 mois est de 88 et 83% pour les mastocytomes isolés et de 86% aux deux échéances pour les mastocytomes multiples. (Murphy et al. 2006. Vet Record).

Dans une étude sur 54 cas présentant 2 à 6 mastocytomes (83% de grade I et II) traités chirurgicalement avec ou sans traitement

adjuvant, le taux de métastases est de 15% ce qui est équivalent à des mastocytomes de grade II. 44% ont développé un mastocytome au cours du suivi (médiane apparition 770 jours) sans que cela n'affecte la survie. La survie à 1 an est de 87% et à 2 ans, 85%. Les facteurs qui influencent négativement la survie dans cette étude sont une excision chirurgicale incomplète, les récurrences locales, des masses de diamètre > 3 cm, la présence de signes digestifs ou locaux (20% au moment du diagnostic).

Kiupel et al, 2005 et Horta et al, 2018 ont néanmoins montré une médiane de survie inférieure.

PRONOSTIC EN FONCTION LOCALISATION

MASTOCYTOMES SOUS-CUTANÉS

Les gradings de Patnaik et de Kiupel ne sont validés que pour les mastocytomes cutanés, pas pour les mastocytomes sous-cutanés.

Les mastocytomes sous-cutanés sont associés à **un meilleur pronostic** (Thompson et al. 2011).

Seuls 9% sont morts directement à cause de leur mastocytome (n=306).

La moyenne de survie 842 j, médiane 891 (3 à 2305 jours).

Taux de métastases : 13%, taux de récurrences locales : 8%, bien que 56% ont des marges incomplètes !

MASTOCYTOMES MUCO-CUTANÉS, ORAUX

Les mastocytomes oraux, muco-cutanés sont rares mais montrent un comportement agressif.

Elliot et al, 2013, n= 33 cas : 55% ont métastasé au ganglion loco-régional au moment du diagnostic. L'indice mitotique (>5 mitoses / 10 champs : 50% sont mort à 120 jours) et la présence de métastases ganglionnaires (MS 9 mois) sont hautement pronostiques. L'exérèse chirurgicale complète buccal améliore le pronostique.

AUTRES LOCALISATIONS PÉJORATIVES

Les mastocytomes périnéaux, scrotaux présenteraient un risque de récidives locales plus élevé selon certaines études.

PRONOSTIC EN CAS MUTATION DU C-KIT

Vingt-cinq à 30 % des mastocytomes de grade 2 et 3 présentent une mutation de l'exon du gène c-kit (PCR). La présence de mutations modifie le pattern d'expression du marquage immunohistochimique du c-kit (3 patterns décrits).

Les mastocytomes avec une mutation c-kit présentent une médiane de survie inférieure, un taux de récidives locales plus élevés, des risques de métastases plus élevés (Siedge et al., 2016).

DONNÉES RÉCAPITULATIVES

FACTEURS	Positifs	Négatifs
GRADE	Bas grade, grade 1	Haut grade, grade 3
KI67	bas	élevé
INDEX MITOTIQUE	<5 mitoses par 10 champs	>5 mitoses par 10 champs
STADE CLINIQUE	Absence de métastases N0M0	Stade 2 N1M0

		Stade 4 M1 rate, foie <<moelle osseuse...
C-KIT	Non muté	Muté
RÉCIDIVE	NON	OUI
MACROSCOPIQUE	<3 cm	>3 cm Infiltrant Évolution rapide
LOCALISATION	Sous-cutané	Muqueuse (Périnéal, Scrotum)
RACE	Boxer, races brachycéphales	Sharpei

CHIMIOTHÉRAPIE ET TRAITEMENTS ADJUVANTS

REPRISE CHIRURGICALE

En cas de marges étroites, une reprise chirurgicale sera à envisager en fonction des données cliniques et la présence ou non de facteurs péjoratifs.

RADIOTHÉRAPIE

Les mastocytomes sont des tumeurs très radiosensibles.

Une radiothérapie est indiquée en cas de :

- En post-op, si marges non saines
- des nœuds lymphatiques si positifs (Mendez et al, 2020) ou en cas de mastocytome à haut risque métastatique
- Mastocytome inopérable

ELECTROCHIMIOTHÉRAPIE

Elle repose sur l'injection de bléomycine ou de cisplatin et l'application d'un champ électrique permettant d'augmenter la pénétration .

- en post-op, au niveau de la cicatrice, 1 à 2 fois à 7-14 jours d'intervalle

CHIMIOTHÉRAPIE

Thérapie adjuvante de premier choix en cas

- Mastocytomes cutanés de haut grade ou de grade 3 (Miller et al., 2016)
- Bilan d'extension positif (si NL positifs et non résécables et/ou à distance)
- Masse non opérable
- Mastocytomes muco-cutanés
- Index de prolifération élevé (indice mitotique >5/10 HpF et/ou Ki67 élevé, pattern c-kit 2 ou 3
- ulcération, >3 cm,
- Localisation périnéale, scrotale ? (controverses)

*En cas de mastocytomes de grade 2 et de stade clinique II, une chimiothérapie ne semble pas améliorer la médiane de survie en cas de chirurgie complète de la **masse et des nœuds lymphatiques sentinelles positifs** (Marcinato et al., 2020).*

VINBLASTINE-PREDNISOLONE

IV strict. Effets secondaires peu fréquents (9%) et de faible intensité (médullaire > gastro-intestinaux).

Attention pour les colleys, berger australien, berger suisse .. (mutation pour le gène mdr 1) :-

LOMUSTINE

Non commercialisée en Belgique. Toutes les 4 semaines et non toutes les 3 semaines comme habituellement.

Peut être associée à la **vinblastine - lomustine -prednisolone**.

Per os. Myélodépression, toxicité hépatique (stop si ALT >250 UI/l).

INHIBITEURS TYROSINE KINASE

Mastinib	Toceranib
Comp 50 ou 150 mg	Comp 10 -15 ou 50 mg . <i>Ne pas couper les comp</i>
11.5 mg/kg/j voir 9 et 6 mg si effets II	2.25 mg /kg tous les 2 jours ou lu, merc, vend (moins que la dose préconisée !)
Selon AMN : MCT récidivant, inopérables ou métastaté Grade 2 ou 3 c-kit muté ou non (changement des indications)	Selon AMN MCT récidivant, inopérable ou métastaté Grade 2 et 3 c-kit muté ou non
Suivi hebdomadaire puis bi-mensuel pdt 6-8 sem puis mensuel	Suivi hebdomadaire puis bi-mensuel pdt 6-8 sem puis mensuel

Effets secondaires gastro-intestinaux (diarrhée) et hématologiques (neutropénie) pour les deux. Des crampes musculaires ont été décrites avec le toracenib et des néphropathies avec le masitinib.

Palladia : effets II de grade 3 et 4 dans 34.5%, Massivet dans 12.5%.

Il est délicat de donner des pronostics de survie avec ou sans ITK et de comparer les différents protocoles, car les études sont peu standardisées.

RÉCAPITULATIF.

Approches thérapeutiques après examen histologique et marquage Ki67, en fonction du grade, de la qualité des marges chirurgicales et du bilan d'extension loco-régional

	MARGES SAINES		MARGES MARGINALES		HN3 ou CN+	
Grade	Bas grade	Haut grade	Bas grade	Haut grade	Bas grade	Haut grade
Chirurgie	/	excision NL	(reprise marges à discuter)	Reprise des marges & excision NL	Excision NL	Excision NL
Thérapies adjuvantes	/	OUI	/	Oui	Stade III Horta: intérêt non prouvé si le NL excisé Stade V : Oui	Oui

Par simplification, définitions si de bas et haut grades ici correspondent à :

Bas Grade = grade I ou II selon Patnaik ou bas grade selon Kuipel avec IM et KI67 faibles.

Haut Grade = haut grade selon Kuipel, grade II selon Patnaik, grade II avec IM et KI67 élevés

HN3 = histological node stade 3 selon Weishaar après examen histologique des noeuds lymphatiques

CN+ = nœud lymphatique positif après cytoponction.

RÉFÉRENCES

-Berlato et al (2015). Comparison of mitotic index and Ki67 index in the prognostication of canine cutaneous mast cell tumours. *Vet Comp Oncol.* 13(2):143-50.

-Donnelly, et al (2013). Evaluation of histological grade and histologically tumour-free margins as predictors of local recurrence in completely excised canine mast cell tumours. *Vet Comp Onc,*

- Elliott et al. (2016). Canine oral mucosal mast cell tumours.. *Comp Oncol.* 14(1):101-11.

-Blackwood et al (2012). European consensus document on mast cell tumors in dogs and cats. *Vet Comp Onc,* 10 (3), e1-e29.

-Ferrari R et al. (2018). The impact of extirpation of non-palpable/normal-sized regional lymph nodes on staging of canine cutaneous mast cell tumours: A multicentric retrospective study. *Vet Comp Oncol.* 16(4):505-510.

-Ferrari R et al. (2020). Biopsy of sentinel lymph nodes after injection of methylene blue and lymphoscintigraphic guidance in 30 dogs with mast cell tumors. *Veterinary Surgery* 49(2).

-Fournier et al. (2021). Contrast-enhanced ultrasound for sentinel node mapping in the routing staging of canine mast cell tumours : a feasibility study. *Vet Comp Oncol,* 19 : 451-62.

-Horta RS et al. (2018). Assessment of Canine Mast Cell Tumor Mortality Risk Based on Clinical, Histologic, Immunohistochemical, and Molecular Features. *Vet Pathol.* 55(2):212-223.

-Kiupel et al (2011). Proposal of a 2-Tier Histologic Grading system for canine cutaneous mast cell tumor to more accurately predict biological behavior. *Vet Path,* 48 : 147-155.

Marconato et al (2018). Impact thérapeutique de la lymphadénectomie régionale dans les tumeurs des mastocytes cutanés canins de stade II. *Vet Comp Oncol.* 2018 Dec;16(4):580-589.

Mendez SE, et al. (2020) Treating the locoregional lymph nodes with radiation and/or surgery significantly improves outcome in dogs with high-grade mast cell tumours. *Vet Comp Oncol;*18:239-246

-Miller et al. 2014. A retrospective review treatment and response of high risk mast cell tumours in dogs. *Vet Comp Onc.*

-O'Connell and Thomson (2011). Evaluation of prognostic indicators in dogs with multiple, simultaneously occurring cutaneous mast cells tumours : 63 cases. *Vet Comp Onc.*

- Rassnick et al (2010). A phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of alternating CCNU and high-dose vinblastine and prednisone (CVP) for treatment of dogs with high-grade,metastatic or non resectable mast cell tumours. *Vet Comp Onc.* 2, 138–152

-Schultheiss et al., 2011. Association histologic tumor characteristics and size of surgical margins with clinical outcome after surgical removal of cutaneous mast cell tumors in dogs. *JAMVA,* 238 : 1464-9.

-Skinner et al (2017). Patterns of lymph nodes metastasis identified following bilateral mandibular and medial retropharyngeal lymphadenectomy in 31 dogs with malignancies of the head. *Vet Comp Pncol,* 15(3) 881-89.

-Smith et al (2017). Recurrence rates and clinical outcome for dogs with grade II mast cell tumours with a low AgNOR count and Ki67 index treated with surgery alone. *Vet Comp Onc.* 5(1):36-45

-Srnkovski et al (2013). Masitinibmesylate for metastatic and non-resectable canine cutaneous mast cell tumours. *Vet Comp Onc* 13, 3, 314–321.

-Stefanello D et al. (2015). Comparison of 2- and 3-category histologic grading systems for predicting the presence of metastasis at the time of initial evaluation in dogs with cutaneous mast cell tumors: 386 cases (2009–2014). *JAVMA,* 2246(7):765-769.

-Thompson et al. 2011. Canine subcutaneous. Mast cell tumors : cellular proliferation and kit-expression as prognostic indices. *Vet Path.* 48 : 169-181.

-Weishaar KM et al (2014). Correlation of nodal mast cells with clinical outcome in dogs with mast cell tumour and a proposed classification system for the evaluation of node metastasis. *J Comp Pathol.* 2014, 151(4):329-38.

-Weisse et al (2002). Recurrence rates and sites for grade II canine cutaneous mast cell tumors following complete surgical excision. *JAAHA,* 38 : 71-3.