

Suivi au long cours d'un carcinome mucoépidermoïde pulmonaire pris en charge de façon multimodale chez un chat

R. Lamolet¹, M. Manassero², E. Reyes-Gomez³, J. Béguin⁴

¹Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, France; ²Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité de Chirurgie, France; ³Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité d'Histologie et d'Anatomie Pathologique, France; ⁴Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité de Médecine, France

Langzeitstudie einer multimodalen Behandlung eines mucoepidermoiden Lungenkarzinoms bei einer Katze

Der vorliegende Fall beschreibt erstmalig die Behandlung ein mucoepidermoides Karzinom bei einer 13-jährigen, weiblich sterilisierten europäischen Hauskatze, mittels Lungenlobektomie und begleitender Mitoxantron Chemotherapie.

Die tomodynamische Untersuchungen und die Röntgenaufnahmen, 6, 14, 19 und 27 Monate nach der Initialbehandlung, zeigten keine Anomalien. Die Katze musste jedoch 27 Monate nach der Lungenlobektomie aufgrund eines Weichteilsarkomes im interskapulären Bereich euthanasiert werden.

Schlüsselwörter: Mukoepidermoidales Karzinom, Katze, Chemotherapie, Lobektomie, Mitoxantron, Lunge, Tumor.

Long-term follow-up of a multimodally managed pulmonary mucoepidermoid carcinoma in a cat

The present case describes the treatment of a mucoepidermoid carcinoma in a 13-year-old female sterilized European domestic cat, using lung lobectomy and accompanying mitoxantrone chemotherapy.

Six, 14, 19 and 27 months after the initial treatment tomodynamometric and radiographic examinations showed no abnormalities. However, the cat had to be euthanized 27 months after the lung lobectomy due to a soft tissue sarcoma in the interscapular area.

Key words: Cat, chemotherapy, lobectomy, lungs, mitoxantrone, mucoepidermoid carcinoma, tumor.

<https://doi.org/10.17236/sat00299>

Eingereicht: 15.09.2020
Angenommen: 02.02.2021

Introduction

Les tumeurs pulmonaires primaires sont des affections rares chez le chat avec une prévalence d'environ 0,02%.¹⁴ Elles affectent des animaux d'un âge moyen de 12 à 13 ans,^{3,7} et sont d'évolution insidieuse puisqu'aucun signe clinique n'est rapporté au diagnostic dans près de 30% des cas,¹⁴ et ce malgré des métastases présentes dans 76% des cas.³

Actuellement, le traitement de choix est chirurgical.^{2,7} Contrairement au chien, chez lequel, dans un contexte de prise en charge multimodale, une chimiothérapie adjuvante à base de vinorelbine et de cisplatine semble apporter un bénéfice pour la survie,^{9,10,13} peu d'études attestent de l'efficacité de la chimiothérapie lors de tumeur pulmonaire primaire féline. Le pronostic est généralement sombre. Des médianes de survie de 75 à 698 jours après chirurgie selon le type histologique et le degré de différenciation de la tumeur sont rapportées.⁴

L'objet de ce cas est donc de décrire un cas de tumeur pulmonaire atypique chez un chat, correspondant à un carcinome pulmonaire mucoépidermoïde, entité histologique appartenant aux tumeurs de type «salivary gland-type tumors» (WHO classification) et non rapportée jusqu'alors chez les carnivores domestiques. La prise en charge par chirurgie et par chimiothérapie adjuvante à base de mitoxantrone sera également décrite et discutée.

Case Report

Un chat européen femelle stérilisée de 13 ans est présentée, au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (France), pour un amaigrissement (perte de 1,2 kg) et une dysorexie évoluant depuis trois mois. L'animal est à jour de ses vaccinations et a accès à l'extérieur.

Suivi au long cours d'un carcinome mucoépidermoïde pulmonaire pris en charge de façon multimodale chez un chat

R. Lamolet et al.

A l'admission, l'animal pèse 4,3 kilogrammes pour une note d'état corporel de 4/9 et l'examen clinique ne révèle aucune anomalie.

Un hémogramme, une analyse biochimique sanguine, un ionogramme, ainsi qu'une mesure de la thyroïdémie totale ne révèlent pas d'anomalie. Des radiographies thoraciques permettent de constater la présence d'une masse bien délimitée, d'opacité alvéolaire, au sein du lobe pulmonaire caudal droit (Figure 1a et 1b).

Afin de caractériser la lésion pulmonaire et de réaliser un bilan d'extension, un examen tomодensitométrique thoracique (scanner Brightspeed General Electric 16 barrettes) est réalisé. Celui-ci met en évidence une masse tissulaire et cavitaire en son centre, mesurant 27×28 mm de diamètre en coupe transversale et de 40 mm de long en coupe longitudinale (volume approximatif: 15,8 mm³), localisée dans le lobe pulmonaire caudal droit (Figure 2 a et b). Le reste de l'examen tomодensitométrique ne révèle pas d'anomalie. L'analyse cytologique des cytoponctions de la masse oriente vers un adénocarcinome pulmonaire, associé à de nombreuses cellules inflammatoires. L'ensemble des examens est en faveur d'un adénocarcinome pulmonaire de stade T1N0M0.¹

Une thoracotomie intercostale droite au cinquième espace intercostal, suivie d'une lobectomie du lobe caudal droit à l'aide d'une pince automatique d'agrafages (EndoGIA™ 30/2,5 mm, Medtronic) et d'une pose de drain thoracique sont réalisées. Une analgésie multimodale est mise en place (méthadone, Comfortan®, 0,2 mg/kg

toutes les quatre heures, par voie intraveineuse; kétamine, Imalgene®, 2,5 µg/kg/minute après un bolus de 0,5 mg/kg, par voie intraveineuse; patch de fentanyl, Duragesic®, à 5 µg/kg placé en relais de la méthadone). Un traitement anti-inflammatoire (meloxicam, Inflacam®, 0,05 mg/kg/jour, par voie orale pendant 5 jours) est débuté trois jours après l'intervention, lors du retrait du drain thoracique.

Cinq jours après la chirurgie, l'examen respiratoire ne présente aucune anomalie et des radiographies thoraciques permettent de constater l'absence d'épanchement pleural.

L'analyse histologique (Figure 4a et 4b) révèle une prolifération de nature épithéliale formant des acini centrés sur une lumière bronchique. Des atypies cytonucléaires marquées sont présentes et l'index mitotique est de 10 mitoses en moyenne pour 10 champs au grossissement 400. L'examen histologique permet le diagnostic d'un carcinome pulmonaire mucoépidermoïde sans embolie vasculaire visible et dont l'exérèse a été réalisée en marge saine.

Trois semaines après la chirurgie, un protocole de chimiothérapie adjuvante, composé par 4 séances de mitoxantrone (mitoxantrone TEVA 2 mg/mL®, 4,5 mg/m², en 20 minutes, par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines), est initié. Aucun effet secondaire n'est remarqué à la suite des séances de chimiothérapie.

Des contrôles cliniques à un et trois mois après l'intervention attestent d'une bonne évolution clinique.

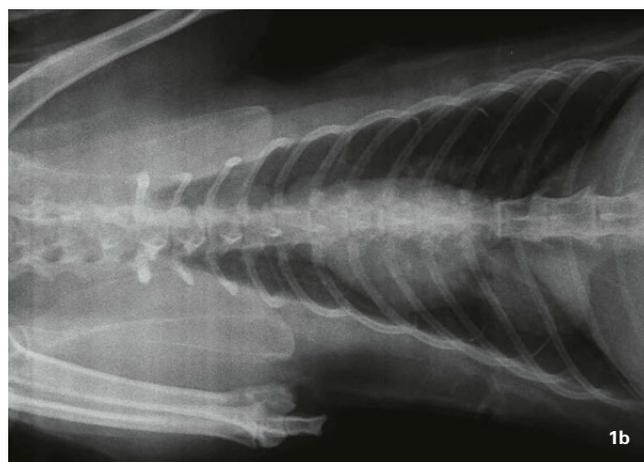
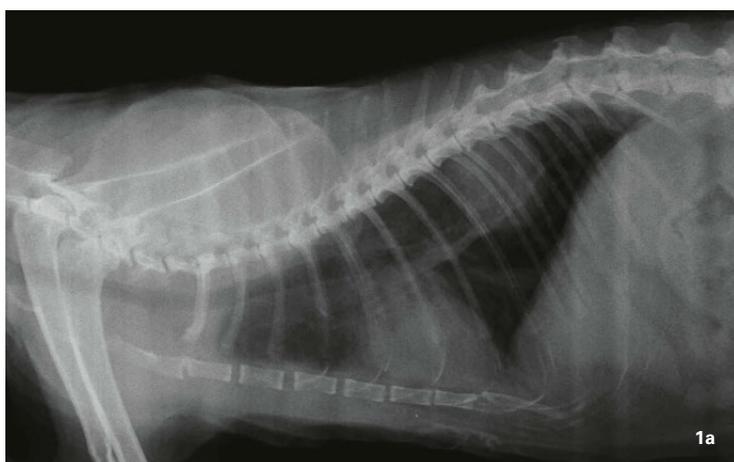


Figure 1a, 1b: Radiographies thoraciques réalisées à l'admission

Mise en évidence d'une masse thoracique caudo-dorsale de 3 centimètres de diamètre, circonscrite, d'opacité alvéolaire, non en continuité avec la cage thoracique. Ces caractéristiques témoignent de l'origine pulmonaire de la masse, localisée au lobe caudal droit.

a-Incidence de profil droit

b-Incidence ventro-dorsale

Crédit photos: Service d'Imagerie, EnvA

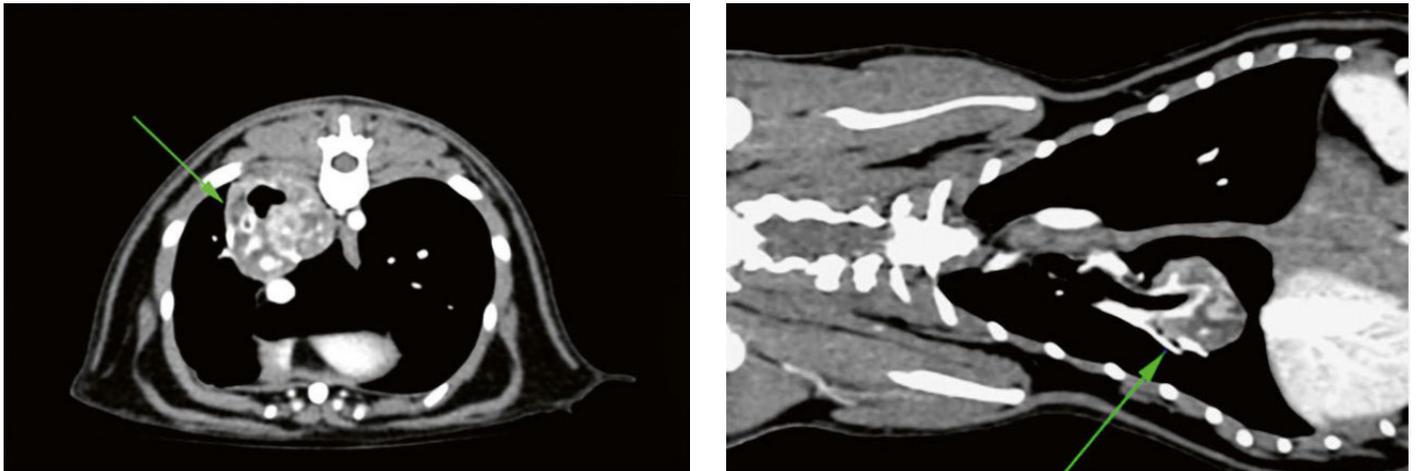


Figure 2a, 2b: Examen tomodensitométrie thoracique
 Mise en évidence d'une masse tissulaire pulmonaire (flèche verte), dans le lobe pulmonaire caudal droit, de 27x28mm de diamètre transversal par 40mm de long, présentant une portion cavitaire en son centre, et fixant de manière hétérogène le produit de contraste. Un bronchogramme (bronche lobaire caudale droite) est également visualisé sur l'image en coupe longitudinale.

a-Image en coupe transversal
 b-Image en coupe sagittale

Crédit photo figure b: MICEN Vet

L'appétit est conservé, l'état général bon, la fréquence respiratoire inférieure à 30 mouvements par minute en consultation et au domicile, et aucune anomalie n'est relevée à l'auscultation pulmonaire. Un examen tomodensitométrie réalisé six mois après l'intervention ne montre pas d'anomalie. Des radiographies thoraciques 14, 19 et 27 mois après la chirurgie ne révèlent pas d'anomalie.

Une euthanasie est réalisée 27 mois (805 jours) après la chirurgie suite à l'apparition d'un sarcome des tissus

mous interscapulaire évoluant depuis 3 mois, de 8 cm de diamètre, ulcéré, pour lequel une exérèse a été déclinée compte tenu d'une dégradation progressive de l'état général.

Discussion

Différents types de tumeurs pulmonaires sont décrits chez le chat, dont notamment les adénocarcinomes re-

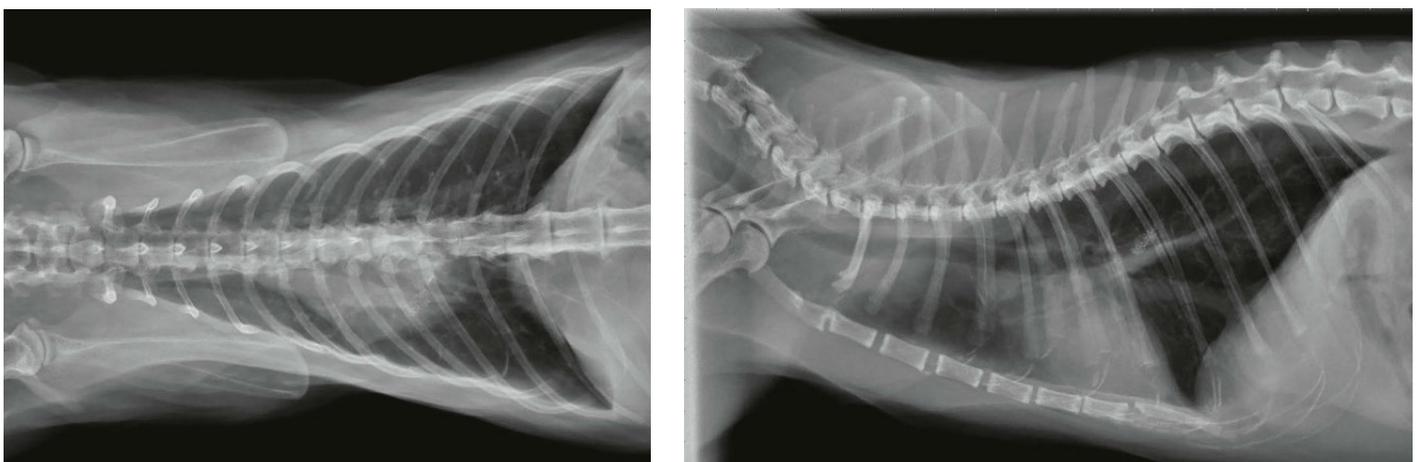


Figure 3a, 3b: Radiographies thoraciques (1 an et 2 mois après l'intervention)
 Absence de métastases ou de récidives radiographiquement visibles. On constate cependant une opacification bronchique diffuse modérée compatible avec l'âge de l'animal et un shift à droite de la silhouette cardiaque secondaire à la lobectomie réalisée.

a-Incidence ventro-dorsale
 b-Incidence de profil droit

Crédit photo figure b: Service d'Imagerie, EnvA

Suivi au long cours d'un carcinome mucoépidermoïde pulmonaire pris en charge de façon multimodale chez un chat

R. Lamolet et al.

présentant près de 66% des cas,³ et plus rarement les carcinomes anaplasiques (12%), les carcinomes à larges cellules (11%), et les carcinomes adénoquameux (8%).³

Le cas présent décrit un cas de carcinome mucoépidermoïde pulmonaire chez un chat, ayant présenté une survie de 805 jours après lobectomie pulmonaire et chimiothérapie adjuvante avec de la mitoxantrone; ce type histologique de tumeur n'a, à la connaissance des auteurs, jamais été décrit chez les carnivores domestiques. Chez l'Homme, les carcinomes mucoépidermoïdes pulmonaires sont des carcinomes bronchiques de type «salivary gland-type tumors» (WHO classification) et représentent 0,2% des tumeurs pulmonaires.¹⁵ L'analyse histologique permet de distinguer deux grades (bas et haut grade) selon l'index mitotique (seuil de 5 mitoses/10 champs au grossissement 400), la présence d'atypies cellulaires et de plages de nécrose.¹⁵ Les carcinomes mucoépidermoïdes de bas grade sont plus fréquents (83% des cas) que ceux de haut grade,⁶ et sont associés à un meilleur pronostic (95% de survie à 5 ans en cas de bas grade, 0% de survie à 16 mois en cas de haut grade).⁸

⁶ Cependant d'autres facteurs pronostiques sont décrits, tels que la présence de métastases aux nœuds lymphatiques trachéo-bronchiques, l'âge et le stade TNM.¹⁵ Ainsi par analogie, l'âge au diagnostic, la présence d'un index mitotique élevé ainsi que la présence d'atypies nucléaires constituent trois facteurs pronostiques négatifs pour notre cas. Lors de carcinomes mucoépidermoïdes pulmonaires de bas grade, le traitement repose sur une prise en charge chirurgicale sans chimiothérapie

adjuvante associée.¹⁵ Lors de tumeur de haut grade, les inhibiteurs de la tyrosine kinase semblent montrer une efficacité,⁵ contrairement à la radiothérapie et à d'autres agents de chimiothérapie (paclitaxel et sels de platine).⁶

Actuellement, le traitement de choix, en cas de tumeur pulmonaire primaire féline, est chirurgical. Il reste cependant associé à un pronostic sombre, avec une médiane de survie de 156 jours.¹¹ Parmi les différents facteurs pronostiques décrits, le type histologique et le degré de différenciation de la tumeur constituent les facteurs les plus consensuels. Ainsi, une variation de la médiane de survie de 85 jours en cas d'adénocarcinome à plus de 192 jours en cas de carcinome in situ est rapportée,¹¹ et de 75 jours en cas d'adénocarcinome faiblement différencié à 698 jours en cas d'adénocarcinome bien différencié.⁴ Chez le chat, aucune étude ne prouve l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante. Un seul cas d'adénocarcinome acineux pulmonaire chez un chat pris en charge par lobectomie pulmonaire suivie d'une chimiothérapie par de la mitoxantrone a été rapporté et associé à une survie de 1040 jours.²

La mitoxantrone est un inhibiteur de la topoisomérase II, de l'ADN polymérase et de l'ARN polymérase,¹² entraînant moins d'effets secondaires que les sels de platine ou que d'autres inhibiteurs de la topoisomérase.² Des troubles digestifs sont rapportés dans 7 à 29% des cas, une myélosuppression dans 11% des cas et des cardiomyopathies dans 4% des cas.¹² Elle semblerait également présenter une efficacité au moins partielle,

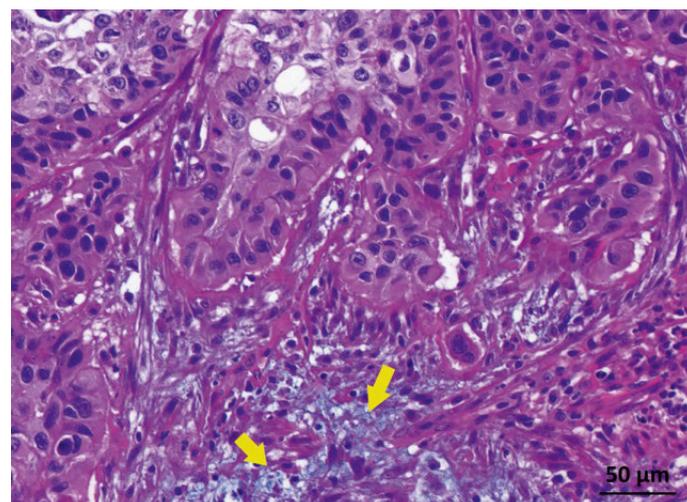
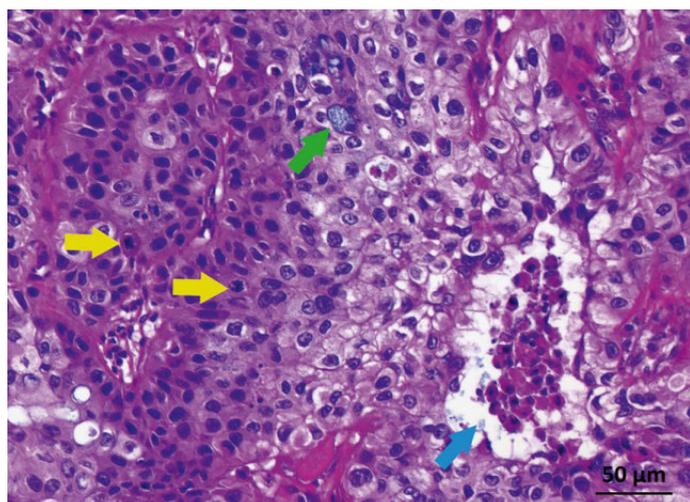


Figure 4a: analyse histologique de la masse pulmonaire En faveur d'un carcinome mucoépidermoïde présentant de nombreuses mitoses (flèches jaunes), et des foyers de nécrose (flèche bleue), ainsi qu'une différenciation malpighienne avec présence de quelques cellules à mucus (flèche verte).

a-Analyse histologique après coloration à l'hématoxyline-éosine-safran.

Figure 4b: analyse histologique de la masse pulmonaire En faveur d'un carcinome mucoépidermoïde avec zones d'infiltration caractérisées par une fibroplasie et un stroma myxoïde (flèche jaune).

b-Analyse histologique après coloration à l'hématoxyline-éosine-safran.

Crédit: laboratoire d'anatomo-cytopathologie, BioPôle Alfort, EnvA

Crédit: laboratoire d'anatomo-cytopathologie, BioPôle Alfort, EnvA

chez le chat, en cas de sarcomes, de carcinomes, et de lymphomes.¹²

Compte-tenu d'une part de la toxicité modérée de la mitoxantrone et des effets secondaires peu fréquents, comme étayé dans le cas présent pour lequel aucun effet secondaire n'a été rapporté; et d'autre part de son intérêt potentiel lors de tumeur pulmonaire,² une chimiothérapie adjuvante à la mitoxantrone a été initiée au cours de la prise en charge de notre animal. L'intérêt de la mitoxantrone dans la prise en charge du cas présent ne peut être démontré. Cependant malgré la présence de signes de malignités à l'examen histologique (index mitotique élevé et atypies nucléaires), aucune anomalie clinique respiratoire ni aucune lésion radiographique évocatrice de métastases et de récurrence n'ont été constatées 27 mois après l'intervention chirurgicale. Un examen post-mortem n'a cependant pas pu être réalisé, afin de confirmer ces observations et exclure que la dégradation de l'état clinique du chat, imputée à l'évolution du sarcome, ne soit pas en lien avec une récurrence ou des métastases non radiographiquement visibles du carcinome mucoépidermoïde.

Du fait de l'efficacité des inhibiteurs de la tyrosine kinase lors de carcinome mucoépidermoïde pulmonaire de haut grade chez l'Homme,⁵ et des signes histologiques de malignité chez notre chat, l'utilisation de ces agents aurait pu être envisagée, même si actuellement il n'existe aucune preuve de leur efficacité en cas de carcinome mucoépidermoïde pulmonaire chez le chat.

Ainsi, ce cas décrit un carcinome mucoépidermoïde pulmonaire chez un chat, tumeur pulmonaire non rapportée jusqu'alors chez les carnivores domestiques. Une survie de 805 jours a été obtenue suite à une lobectomie et une chimiothérapie mitoxantrone. Des études complémentaires seraient nécessaires afin de confirmer l'efficacité de cet agent de chimiothérapie en cas de tumeurs pulmonaires chez le chat.

Remerciements

Nous tenons à remercier le Docteur Pauline De Fornel pour la réalisation de l'examen tomодensitométrique et donc pour avoir contribué à la gestion de ce cas.

Suivi au long cours d'un carcinome mucoépidermoïde pulmonaire pris en charge de façon multimodale chez un chat

R. Lamolet et al.

Résumé

Ce cas décrit un carcinome mucoépidermoïde chez un chat européen femelle stérilisée de 13 ans, entité non rapportée jusqu'alors chez cette espèce, pris en charge par lobectomie pulmonaire et chimiothérapie adjuvante avec de la mitoxantrone.

L'examen tomодensitométrique et les clichés radiographiques, réalisés respectivement 6 mois, 14, 19 mois, et 27 mois après la chirurgie, ne mettaient en évidence aucune anomalie. Cependant, vingt-sept mois après l'intervention chirurgicale, une euthanasie est réalisée suite à l'aggravation en quelques mois d'un sarcome des tissus mous en région inter-scapulaire.

Mots clés: Carcinome mucoépidermoïde, chat, chimiothérapie, lobectomie, mitoxantrone, poumons, tumeur.

Monitoraggio a lungo termine in un gatto di un carcinoma mucoepidermoide polmonare gestito in modo multimodale

Questo studio descrive il trattamento di un carcinoma mucoepidermoide (riscontrato per la prima volta in questa specie) attuato su di un gatto europeo, femmina, sterilizzato, di 13 anni tramite lobectomia polmonare e chemioterapia adjuvante con mitoxantrone. L'esame tomодensitometrico e le immagini radiografiche avvenute a 6, 14, 19 e 27 mesi dopo l'intervento iniziale non hanno evidenziato nessuna anomalia. Purtroppo, 27 mesi dopo la chirurgia si è dovuto procedere a eutanasia a causa dell'aggravarsi in pochi mesi di un sarcoma dei tessuti molli nella regione interscapolare.

Parole chiave: Carcinoma mucoepidermoide, gatto, chemioterapia, lobectomia, mitoxantrone, polmoni, tumore

Suivi au long cours d'un carcinome mucoépidermoïde pulmonaire pris en charge de façon multimodale chez un chat

R. Lamolet et al.

Références

- ¹ Aarsvold S., Reetz J.A., Reichle J.K., et al.: Computed tomographic findings in 57 cats with primary pulmonary neoplasia, *Vet Radiol Ultrasound* 56:272–277, 2015.
- ² Clements, D.N., Hogan, A.M., Cave, T.A., 2004. Treatment of a well differentiated pulmonary adenocarcinoma in a cat by pneumonectomy and adjuvant mitoxantrone. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 199–205
- ³ Hahn K.A., McEntee M.F.: Primary lung tumors in cats: 86 cases (1979–1994), *J Am Vet Med Assoc* 211: 1257–1260, 1997.
- ⁴ Hahn K.A., McEntee M.F.: Prognostic factors for survival in cats after removal of a primary lung tumors: 21 cases (1979–1994), *Vet Surg* 27: 307–311, 1998.
- ⁵ Han SW, Kim HP, Jeon YK, et al. Mucoepidermoid carcinoma of lung: potential target of EGFR-directed treatment. *Lung Cancer*. 2008;61:30–34.
- ⁶ Heitmiller RF, Mathisen DJ, Ferry JA, Mark EJ, Grillo HC. Mucoepidermoid lung tumors. *Ann. Thorac. Surg.* 1989 Mar;47(3):394–9
- ⁷ Klopffleisch, R., 2016. Feline Lung Tumors. *Veterinary Oncology: A Short Textbook*, 262-263.
- ⁸ Li X, Guo Z, Liu J, Wei S, Ren D, Chen G, Xu S, Chen J. Clinicopathological characteristics and molecular analysis of primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma: Case report and literature review. *Thorac Cancer*. 2018 Feb;9(2):316–323.
- ⁹ Maritato K.C., Schertel E.R., Kennedy S.C., et al.: Outcome and prognostic indicators in 20 cats with surgically treated primary lung tumors, *J Feline Med Surg* 16:979–984, 2014.
- ¹⁰ Mehlhaff CJ, Leifer CE, Patnaik AK, et al: Surgical treatment of primary pulmonary neoplasia in 15 dogs, *J Am Anim Hosp Assoc* 20:5, 1984.
- ¹¹ Nunley J., Sutton J., Culp W, et al.: Primary pulmonary neoplasia in cats: assessment of computed tomography findings and survival, *J Small Anim Pract* 56:651–656, 2015.
- ¹² Ogilvie, G.K., Moore, A.S., Obradovich, J.E., et al., 1993. Toxicoses and efficacy associated with administration of mitoxantrone to cats with malignant tumours. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 202, 1839–1844.
- ¹³ Poirier VJ, Burgess KE, Adams WM, et al: Toxicity, dosage, and efficacy of vinorelbine (Navelbine) in dogs with spontaneous neoplasia, *J Vet Intern Med* 18:536–539, 2004.
- ¹⁴ Rebhun, R.B., Culp, W.T.N., 2020. Pulmonary Neoplasia. *Small Animal Clinical Oncology* 6th Edition, 507–514.
- ¹⁵ Xi JJ, Jiang W, Lu SH, Zhang CY, Fan H, Wang Q. Primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma: An analysis of 21 cases. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 23

Korrespondenzadresse

Romain Lamolet
 Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort
 Avenue du Général de Gaulle
 Maisons-Alfort (France)
 Telefon: +33 61 306 46 94
 E-Mail: romain.lamolet2406@gmail.com