

Année 2008



**CANCEROLOGIE APPLIQUÉE AUX
SARCOMES CHEZ LE CHIEN : ÉTUDE
CLINIQUE, PRONOSTIC ET MODALITÉS
THÉRAPEUTIQUES**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRETEIL

Le

par

Amandine LEJEUNE

Né (e) le 11 Septembre 1982 à Nice (Alpes-Maritimes)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : Florence BERNEX

Maître de conférences

Assesseur : Sébastien PERROT

Maître de conférences

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard
Professeurs honoraires: MM. BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques, CLERC Bernard

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p>-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur* Mme ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henri, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur</p> <p>-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE M. BRUGERE Henri, Professeur Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * M. TISSIER Renaud, Maître de conférences M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p>-UNITE : BIOCHIMIE M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. CRESPEAU François, Professeur M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p> <p>-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. MOUTHON Gilbert, Professeur</p> <p>-UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur Mlle ABITBOL Marie, Maître de conférences</p> <p>-DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p> <p>-DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Ingénieur Professeur agrégé certifié</p>
--	--

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Maître de conférences

<p>- UNITE DE MEDECINE M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur* Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY Christelle, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences* Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Melle PRADIER Sophie, Maître de conférences contractuel</p> <p>-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences* (rattachée au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mlle CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Melle DEGUILLAUME Laure, Maître de conférences contractuel (rattachée au DPASP)</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mme RAVARY Bérange, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences contractuel M. HIDALGO Antoine, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE RADIOLOGIE Mme BEGON Dominique, Professeur* Mme STAMBOULI Fouzia, Maître de conférences contractuel</p> <p>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE Mlle CHAHORY Sabine, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur M. POLACK Bruno, Maître de conférences* M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARGINAC Geneviève, Maître de conférences contractuel Mlle HALOS Lénaïg, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur * M. GRANDJEAN Dominique, Professeur</p>
--	--

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences

<p>-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD/ HOANG-XUAN Nadia, Maître de conférences Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences</p> <p>-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : BIOSTATISTIQUES M. SANAA Moez, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences* Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattachée au DSBP) M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences M. ADJOU Karim, Maître de conférences</p>
--	--

Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique de recherche

* Responsable de l'Unité

Mme GIRAUDET Aude Clinique équine, Ingénieur

Remerciements

Comme le veut la tradition, je vais tenter de satisfaire au difficile exercice des remerciements, peut-être la tâche la plus ardue de cette thèse. Non qu'exprimer ma gratitude envers les personnes en qui j'ai trouvé un soutien soit contre ma nature, bien au contraire. La difficulté tient plutôt dans le fait de n'oublier personne.

C'est pourquoi, je remercie par avance ceux dont le nom n'apparaît pas dans cette page et qui m'ont aidée d'une manière ou d'une autre...

La première personne que je tiens à remercier est le Docteur Florence Bernex, mon directeur de thèse, qui a su me laisser la liberté nécessaire à l'accomplissement de mes travaux, tout en y gardant un œil critique et avisé. Son encadrement a été précieux tout au long de ce travail et je la remercie d'avoir partagé son expérience avec moi.

Je remercie le Docteur Sébastien Perrot de m'avoir fait l'honneur d'être l'assesseur de cette thèse. Ses remarques et commentaires ont permis de clarifier certains points de ce manuscrit.

Merci au Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil d'avoir accepté de présider ce jury.

Je remercie l'équipe enseignante de l'ENVT qui a su m'enseigner l'art vétérinaire avec passion... Je suis reconnaissante à l'équipe enseignante de St Hyacinthe, qui a su ré-orienter ma méthode de travail.

Cela va de soi, je remercie ma famille pour son irremplaçable et inconditionnel amour. Ils ont toujours été présents pour écarter mes doutes, soigner les blessures et partager les joies. Cette thèse est un peu la leur, aussi.

Papa et Maman, merci de tout mon cœur pour votre amour et votre soutien, vous êtes les meilleurs parents du monde !

Merci de m'avoir tout donné et de m'avoir fait partager la passion des Voyages et de l'Océan, et j'espère pouvoir vous rendre au centuple ce que vous m'avez apporté !

Si un jour j'accomplis des choses, c'est sur vous que je poserai les lauriers qui me seront décernés, parce que c'est grâce à vous que je les aurai mérités...Je veux que vous soyez fière de moi et être ce symbole que vous êtes pour moi.

Aurore, ma sœur...Tu es mon exemple et suis fière d'être ta petite sœur. Merci de m'épauler et de m'accueillir chez toi...Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

Vérane, j'espère pouvoir jouer pleinement mon rôle de grande sœur, t'aimer, te conseiller et t'aider à trouver le chemin qui te correspond...

Papi et Mimine, merci pour tout. Vous avez su me guider, croire en moi et me donner votre amour. Je suis heureuse de pouvoir vous dédier cette thèse.

A Tatie, qui a toujours été présente à mes cotés,

A Malo et Erald, Jean Marc et Martine,

A mes cousins, Alexandre et Guillaume, Jonathan, Yaël et Hannah.

A Jean, mon parrain, parti trop tôt. Tu restes toujours là, dans mon cœur.

Merci aussi à tous mes amis de l'ENVT, de l'ENVA, de Nice et d'ailleurs...

A Claudie, Isabelle, Kre², Elodie, Florence, Caroline M., Pauline, et Mathilde, au rugby et à tous les bons moments que nous avons partagés... Merci de m'avoir supportée dans les moments durs et merci de m'avoir tant apporté. Vous représentez mes plus belles années d'école. Que vive à jamais le club les Viragirls et Grognasses!

A Camille, qui a su me faire partager sa bonne humeur et son extravagance.

A Yann et Augustin, que j'admire pour avoir pu survivre dans un monde si féminin ! Merci Yann pour ton amitié et ton humour acide ! Merci Augustin d'avoir été un si bon confident...

A Caroline G., que le destin m'a fait rencontrer...Tu sais me donner la force de persévérer et j'espère continuer à partager des aventures avec toi !

A Alexandra, amie de toujours et à Antoine, qui savent m'apporter l'équilibre nécessaire dans ce monde de véto...

Table des matières

Index des tableaux	5
Index des figures	5
Index des abréviations et acronymes	6
Introduction	9
I. Epidémiologie, étude clinique et pronostic des sarcomes	11
A. Sarcomes des tissus mous (STM)	11
1. Fibrosarcome, myxosarcome et mésoenchymome malin	15
a) Définition et épidémiologie.....	15
b) Etiopathogénie.....	15
c) Etude clinique.....	15
d) Pronostic.....	16
2. Synoviosarcome	17
a) Définition et épidémiologie.....	17
b) Etiopathogénie.....	17
c) Etude clinique.....	18
d) Pronostic.....	20
3. Tumeur Maligne des Gainés Nerveuses Périphériques (TMGNP)	21
a) Définition et épidémiologie.....	21
b) Etiopathogénie.....	21
c) Etude clinique.....	22
d) Pronostic.....	23
4. Leiomyosarcome	24
a) Définition et épidémiologie.....	24
b) Etiopathogénie.....	25
c) Etude clinique.....	25
d) Pronostic.....	26
5. Tumeur stromale gastrointestinale (GIST)	27
a) Définition et épidémiologie.....	27
b) Etiopathogénie.....	28
c) Etude clinique.....	28
d) Pronostic.....	29
6. Rhabdomyosarcome (RMS)	29
a) Définition et épidémiologie.....	29
b) Etiopathogénie.....	30
c) Etude clinique.....	31
d) Pronostic.....	32

7.	Sarcome histiocytaire localisé et sarcome histiocytaire disséminé.....	33
a)	Définition	33
b)	Epidémiologie du sarcome histiocytaire localisé.....	33
c)	Epidémiologie du sarcome histiocytaire disséminé	33
d)	Etiopathogénie.....	33
e)	Etude clinique.....	34
f)	Pronostic.....	35
8.	Liposarcome	36
a)	Définition et épidémiologie.....	36
b)	Etiopathogénie.....	36
c)	Etude clinique.....	36
d)	Pronostic.....	37
B.	Sarcomes osseux	38
1.	Ostéosarcome (OSA).....	38
a)	Définition et épidémiologie.....	38
b)	Etiopathogénie.....	39
c)	Etude clinique.....	42
d)	Pronostic.....	44
2.	Chondrosarcome (CS).....	47
a)	Définition et épidémiologie.....	47
b)	Etiopathogénie.....	48
c)	Etude clinique.....	48
d)	Pronostic.....	49
C.	Sarcomes des tissus vasculaires	50
1.	Hémangiosarcome (HSA)	50
a)	Définition et épidémiologie.....	50
b)	Etiopathogénie.....	51
c)	Etude clinique.....	52
d)	Pronostic.....	54
2.	Lymphangiosarcome (LPS).....	56
a)	Définition et épidémiologie.....	56
b)	Etiopathogénie.....	56
c)	Etude clinique.....	56
d)	Pronostic.....	57
II.	Modalités thérapeutiques.....	58
A.	Thérapies possibles	58
1.	Chirurgie.....	58
2.	Radiothérapie	59
3.	Chimiothérapie anti-tumorale	60
4.	Immunothérapie	68

5. Hyperthermie.....	69
6. Thérapie ciblée	70
a) Les inhibiteurs de récepteurs tyrosines kinases.....	70
b) Les inhibiteurs de l'angiogénèse	73
c) La chimiothérapie métronomique	74
d) Les inhibiteurs des métalloprotéinases de la matrice	74
e) Les inhibiteurs des déacétylases d'histones	75
B. Cas particuliers	76
1. Sarcomes des tissus mous (STM).....	76
a) Chirurgie.....	76
b) Radiothérapie	76
c) Chimiothérapie	77
d) Immunothérapie	79
e) Thérapie ciblée	80
2. Ostéosarcome (OSA).....	81
a) Chirurgie.....	81
b) Radiothérapie	82
c) Chimiothérapie	83
d) Immunothérapie	86
e) Thérapie ciblée	87
f) Traitement palliatif.....	89
3. Chondrosarcome (CS).....	90
4. Hémangiosarcome (HSA)	91
a) Chirurgie.....	91
b) Chimiothérapie	92
c) Immunothérapie	94
d) Thérapie ciblée	95
e) Radiothérapie	97
5. Lymphangiosarcome (LPS).....	97
Conclusion.....	99
Bibliographie.....	101

Index des tableaux

Tableau 1 : Dénomination des différents sarcomes en fonction de leur origine cellulaire.	10
Tableau 2 : Système modifié permettant de déterminer le stade clinique des chiens atteints de sarcome des tissus mous.....	13
Tableau 3 : Taux de métastase des sarcomes des tissus mous selon différentes études cliniques	14
Tableau 4 : Système permettant de déterminer le stade clinique des chiens atteints de sarcome synovial.	19
Tableau 5 : Signes cliniques observés chez les chiens atteints de leiomyosarcome	25
Tableau 6 : Les différents facteurs moléculaires et génétiques associés aux ostéosarcomes canins et leur rôle	42
Tableau 7 : Variables influençant le pronostic chez les chiens atteints d'ostéosarcome.....	47
Tableau 8 : Système permettant de déterminer le stade clinique des chiens atteints d'ostéosarcome	53
Tableau 9 : Récapitulatif des principaux agents utilisés en chimiothérapie vétérinaire	67
Tableau 10 : Chimiothérapie et survie chez les chiens atteints d'ostéosarcome	84
Tableau 11 : Espérance de vie chez les chiens atteints d'hémangiosarcome splénique en fonction du type de traitement.....	93

Index des figures

Figure 1 : Fonctionnement d'un récepteur à activité tyrosine kinase.	70
Figure 2 : Principe de l'inhibition d'un récepteur à activité tyrosine kinase.	72

Index des abréviations et acronymes

AC	:	protocole de chimiothérapie utilisant l' <u>a</u> driblastine (doxorubicine) et le <u>c</u> yclophosphamide
ADN	:	<u>a</u> cide <u>d</u> ésoxyribo <u>n</u> ucléique
AMM	:	autorisation de <u>m</u> ise sur le <u>m</u> arché
bPAL	:	iso <u>p</u> hosphatases <u>a</u> lcalines de l'os
COX2	:	<u>c</u> yclo- <u>o</u> xygénase <u>2</u>
CS	:	<u>c</u> hondrosarcome
EMA	:	<u>a</u> ntigène de la <u>m</u> embrane <u>é</u> pithéliale
FGF	:	<i><u>f</u>ibroblast <u>g</u>rowth <u>f</u>actor</i>
GAL-3	:	<u>g</u> alectine- <u>3</u>
GH	:	<i><u>g</u>rowth <u>h</u>ormone</i>
GIST	:	tumeur stromale gastrointestinale (<i><u>g</u>astro-<u>i</u>ntestinal <u>s</u>tromal <u>t</u>umor</i>)
HGF	:	<i><u>h</u>epatocyte <u>g</u>rowth <u>f</u>actor</i>
HIF-1	:	<i><u>h</u>ypoxia <u>i</u>nductible <u>f</u>actor-<u>1</u></i>
HSA	:	hémangiosarcome
ICC	:	<u>c</u> ellule <u>i</u> nterstitielle de <u>C</u> ajal
IGF	:	<i><u>i</u>nsulin <u>g</u>rowth <u>f</u>actor</i>
INF	:	<u>i</u> nter <u>f</u> éron
IV	:	<u>i</u> ntraveineux
LL	:	<u>l</u> actulosyl- <u>l</u> - <u>l</u> eucine
LMS	:	<u>l</u> eiomyosarcome
LMPPE	:	<u>m</u> uramyl tripeptide <u>p</u> hosphatidylethanolamine encapsulé dans un <u>l</u> iposome
LPS	:	<u>l</u> ymphangiosarcome
MDP	:	<u>m</u> uramyl <u>d</u> ipeptide
MDR	:	<i><u>m</u>ultidrug <u>r</u>esistance</i>
MPC	:	<i><u>m</u>odified <u>p</u>ectin <u>c</u>itrus</i>
NGFR	:	<i><u>n</u>erve <u>g</u>rowth <u>f</u>actor <u>r</u>eceptor</i>
OSA	:	<u>o</u> stéosarcome
PAL	:	<u>p</u> hosphatases <u>a</u> lcalines

PCNA	:	<u>antigène nucléaire de prolifération cellulaire</u>
PDGF	:	<i>platelet derivated growth factor</i>
PDGFR α	:	<i>platelet derivated growth factor receptor-α</i>
PgE2	:	<u>prostaglandine E2</u>
RMS	:	<u>rhabdomyosarcome</u>
RTK	:	<u>récepteur à activité tyrosine kinase</u>
SAHA	:	<u>acide suberoylanilide hydroxamique</u>
SCF	:	<i>stem cell factor</i>
SEA	:	<u>entérotoxines A de <i>Staphylococcus aureus</i></u>
SMA	:	<i>smooth muscle actin</i>
STM	:	<u>sarcome des tissus mous</u>
TGNP	:	<u>tumeur des gaines nerveuses périphériques</u>
TMGNP	:	<u>tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques</u>
tPAL	:	<u>phosphatases alcalines totales</u>
VAC	:	<u>protocole de chimiothérapie utilisant la vincristine, l'adriblastine (doxorubicine), et le cyclophosphamide</u>
VEGF	:	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VMC	:	<u>protocole de chimiothérapie utilisant la vincristine, le methrotexate et le cyclophosphamide</u>

Introduction

Depuis plusieurs années, la cancérologie vétérinaire ne cesse de prendre une ampleur grandissante, tant du point de vue des propriétaires d'animaux que des vétérinaires.

Ainsi, environ 45% des chiens âgés de plus de 10 ans, et 23% des chiens de tout âge meurent d'un cancer³⁴⁶. La prévalence des tumeurs malignes au sein des animaux de compagnie ne fait qu'augmenter. Ceci est dû en partie à l'amélioration de l'espérance de vie de nos animaux, mais aussi aux progrès effectués en cancérologie vétérinaire permettant un dépistage plus aisé.

Outre cette importance clinique, l'attachement et la volonté des propriétaires d'animaux sont à prendre en compte. En effet, les maîtres sont de plus en plus motivés et exigeants quant à la santé de leur animal, et le praticien se doit donc d'appréhender avec compassion et performance la question du cancer.

Différents types de cancers sont décrits chez le Chien : les carcinomes, cancers dérivant de cellules épithéliales, les cancers dits « à cellules rondes », issus de cellules hématopoïétiques et lymphoïdes, les cancers dérivant des cellules du système nerveux central, les cancers dérivant des gonades, et enfin les sarcomes.

Le mot sarcome dérive du grec « σαρκος » désignant la chair. Les sarcomes sont des néoplasmes (tissus dont la croissance est anormale et incontrôlée) malins d'origine mésenchymateuse touchant les tissus conjonctifs^{335,343}.

Les tissus conjonctifs regroupent les tissus mous (muscle, graisse, structures fibreuses de support...) et les tissus osseux (tissus osseux compact ou spongieux, tissus cartilagineux).

Les sarcomes constituent une famille hétérogène de tumeurs malignes, classées selon le type cellulaire les composant et partageant certaines caractéristiques biologiques et microscopiques (se référer au **tableau 1**). Chaque sarcome possède une épidémiologie qui lui est propre.

Tableau 1 : Dénomination des différents sarcomes en fonction de leur origine cellulaire.

Tissu ou cellule d'origine de la tumeur	Dénomination
Péricytes, gaine nerveuse	Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (TMGNP)
Fibroblaste	Fibrosarcome
Tissu myxomateux	Myxosarcome
Tissu adipeux	Liposarcome
Gaine synoviale	Synoviosarcome
Muscle lisse	Leiomyosarcome (LMS)
Muscle strié	Rhabdomyosarcome (RMS)
Histiocytes	Sarcome histiocytaire localisé et sarcome histiocytaire disséminé
Cellules interstitielles de Cajal	Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)
Os	Ostéosarcome (OSA)
Cartilage	Chondrosarcome (CS)
Cellules endothéliales des vaisseaux sanguins	Hémangiosarcome (HSA)
Cellules endothéliales des vaisseaux lymphatiques	Lymphangiosarcome (LPS)

Les récents progrès ont permis l'identification d'entités moléculaires et pathologiques dans ce groupe hétérogène, ouvrant la voie au développement de thérapies ciblées, ayant une action directement sur l'oncogénèse de la tumeur.

Nous traiterons ici les différents sarcomes touchant les chiens, leur épidémiologie, les signes cliniques qu'ils entraînent, leurs caractéristiques histologiques, leur pronostic ainsi que les traitements qui peuvent être mis en place.

Les lymphomes (tumeurs des cellules lymphoïdes) et les mélanomes (tumeurs dérivées des mélanocytes), considérés dans certaines classifications comme des sarcomes^{335,343}, ne seront pas traités ici.

I. Epidémiologie, étude clinique et pronostic des sarcomes

A. Sarcomes des tissus mous (STM)

Les sarcomes des tissus mous (STM) représentent un groupe de tumeurs biologiquement similaires mais qui diffèrent sur le plan pathologique²⁰¹. Les STM représentent 15% des tumeurs cutanées et sous cutanées chez le Chien³⁴³. La majorité des STM n'a pas de prédisposition d'espèce ou de sexe et reste unifocale³⁴².

D'après Liptak et Forrest³⁴³, le terme de STM exclue les tumeurs d'origine hématopoïétique ou lymphoïde.

Un premier groupe de STM ayant un potentiel métastatique faible à modéré, est constitué des fibrosarcomes, neurofibrosarcomes, hémangiopéricytomes et schwannomes, myxosarcomes, liposarcomes, rhabdomyosarcomes, leiomyosarcomes, méenchymomes malins, sarcomes histiocytaires et histiocytose maligne, et synoviosarcomes. Ces derniers ont un potentiel de métastase plus élevé que le reste des STM.

Les hémangiosarcomes, lymphangiosarcomes ne sont usuellement pas inclus sous la désignation « STM » car leur comportement biologique est différent et ils possèdent un pouvoir métastatique plus important^{66,342}.

Les recherches en médecine humaine ont pu départager plusieurs groupes de sarcomes dont le phénotype était trompeur ou les critères de différenciation mal adaptés. Les sarcomes de l'Homme peuvent être départagés en sarcomes à translocation réciproque, à mutations activatrices, à amplifications simples et à anomalies génomiques complexes¹⁹⁶.

Chez le Chien, aucune cause spécifique des STM n'a été identifiée à ce jour, mais de nombreuses hypothèses existent³⁴³.

La plupart des Chiens atteints de STM partage les mêmes signes cliniques : apparition d'une masse de croissance lente²⁰¹. Cette masse peut présenter une ulcération ou abcédation. En effet, lors de sa croissance, le centre de la tumeur s'éloigne des vaisseaux capillaires sanguins et devient hypoxique voire anoxique, entraînant nécrose, ulcération et infection secondaire. Les symptômes sont directement reliés au site touché et au degré d'invasion de la lésion.

Les STM sont pseudoencapsulés, adhérents à la peau, muscle ou os, ayant tendance à grandir le long des fascias et pouvant envahir les veines, nerfs, artères et os. Toutefois, des STM assez mous et lobulés ne sont pas rares et peuvent être trompeurs^{213,342,343}.

Bien que la métastase des STM se fait au niveau des poumons et du foie selon un mode hémotogène, et que la métastase au niveau des nœuds lymphatiques est atypique, les nœuds lymphatiques doivent être palpés^{213,343}.

Si un doute persiste ou si le sarcome est atypique (cas du sarcome histiocytaire, du synoviosarcome, du leiomyosarcome ou du rhabdomyosarcome), une cytologie des nœuds lymphatiques est recommandée pour le bilan d'extension^{1,2,57,63,100,142,319}.

Plusieurs systèmes de classification du stade clinique ont été décrits pour les STM canins (se référer au **tableau 2**). Ils se basent sur la taille de la tumeur ou son invasion locale. Cependant, l'importance pronostique de ces systèmes de classification des STM canins reste inconnue. Chez l'Homme, le système de stade se base non pas sur la taille de la tumeur, mais plutôt sur l'invasion des tissus adjacents.

Du fait des caractéristiques physiques et cliniques communes des STM, une biopsie à l'aiguille fine ou incisionnelle est nécessaire pour poser un diagnostic définitif²⁰¹.

Lors de la réalisation des biopsies, des précautions doivent être prises afin d'éviter la contamination des tissus voisins. Une biopsie excisionnelle non curative requiert une thérapie plus agressive que lors de biopsie incisionnelle ou à l'aiguille fine suivie du traitement définitif une fois le diagnostic posé²⁰¹.

Le grade histologique de la tumeur (déterminé grâce au degré de différenciation, le taux de nécrose, l'indice mitotique inférieur ou supérieur à 9 au fort grossissement), la présence d'invasion sanguine ou lymphatique, le degré d'infiltration des tissus adjacents normaux, la présence de marges saines ou non doivent être définis²⁰¹. Trois grades histologiques sont définis et constituent des facteurs pronostiques^{32,162}.

Tableau 2 : Système modifié permettant de déterminer le stade clinique des chiens atteints de sarcome des tissus mous³⁴³.

T	Tumeur primitive	
	T 1	< 5 cm de diamètre au maximum
	T 1a	Tumeur superficielle
	T 1b	Tumeur profonde, infiltrante
	T 2	> 5 cm de diamètre
	T 2a	Tumeur superficielle
	T 2b	Tumeur profonde, infiltrante
N	Nœuds lymphatiques régionaux	
	N 0	Pas de métastase histologiquement définie dans le nœud lymphatique
	N 1	Métastase histologiquement définie dans le nœud lymphatique
M	Métastases à distance	
	M 0	Aucune métastase
	M 1	Métastases présentes
Stade	1	T1 N0 M0 grade histologique I à II
	2	T1a-1b N0 M0 grade III
	3	T2b N0 M0 grade III
	4	Tx N1 Mx grade I à III Tx Nx M1 grade I à III

Le potentiel métastatique des STM varie selon les études entre 8 à 17% des chiens, selon le grade histologique (se référer au **tableau 3**)²⁵³.

Ainsi les grades I et II ont un taux de métastase de moins de 15% alors que les grades III ont un taux de 41%¹⁶². Dans l'étude de Kuntz *et al.*, 13% des chiens ayant une tumeur de grade I ont développé des métastases et seulement 7% des chiens atteints de sarcome de grade II ont développé des métastases, alors que 41% des grades III ont développé des métastases.

Tableau 3 : Taux de métastase des sarcomes des tissus mous selon différentes études cliniques²⁵³.

Etude	Nombre de cas étudiés	Pourcentage de métastase
Kuntz <i>et al.</i> ¹⁶²	75 de tous grades	17%
	31 de grade I	13%
	27 de grade II	7%
	17 de grade III	41%
Forrest <i>et al.</i> ⁹⁶	35 de tous grades	14%
Mc Knight <i>et al.</i> ²¹⁰	48 de tous grades	8%

Le temps médian de métastase est de 365 jours^{96,210}. L'espérance de vie médiane varie de 3,8 ans si chirurgie seule à 6,2 ans dans les cas où une thérapie adjuvante à la chirurgie est effectuée^{96,162,210}.

La récurrence locale varie entre 7% et 32% des cas selon le traitement. Les chiens atteints de STM au stade 1 ou 2 ont une chance de guérison avec un traitement local agressif³⁴³. Les animaux ayant un STM au stade 3 peuvent bénéficier de chimiothérapie mais le pronostic reste réservé¹⁶².

Les STM oraux ont un moins bon pronostic. Ainsi, l'espérance de vie médiane des chiens atteints de STM oral et traités avec la radiothérapie est significativement plus courte que celle des chiens atteints de STM au niveau d'autres sites (1,5 an contre 6,2 ans respectivement)⁹⁶. Ces STM oraux, bien qu'étant histologiquement de bas grade, se comportent de façon agressive, envahissant les structures adjacentes rapidement, y compris l'os. Selon les études, le taux de métastase au niveau des poumons ou des nœuds lymphatiques oscille entre 20% et 53%^{52,271}.

Le pourcentage de nécrose histologique est un facteur pronostic pour l'espérance de vie : les chiens ayant plus de 10% de nécrose tumorale ont 2,78 fois plus de risque de mourir que les chiens ayant moins de 10% de nécrose¹⁶².

Récemment, les marqueurs de prolifération cellulaire ont été démontrés comme indicateurs de pronostic pour les STM des chiens¹⁶². Pour les chiens dont l'index mitotique de la tumeur est supérieur à 19 par dix champs au grand grossissement, l'espérance de vie médiane est de 7,6 mois, contre 3,9 ans pour les chiens dont l'index mitotique de la tumeur est inférieur à 10 par

dix champs au grand grossissement et contre 1,4 an pour les chiens dont l'index mitotique de la tumeur est compris entre 10 à 19 par dix champs au grand grossissement.

1. Fibrosarcome, myxosarcome et mésoenchymome malin

a) Définition et épidémiologie

- Fibrosarcome :

Les fibrosarcomes sont des STM développées à partir des fibroblastes³⁴³. Les fibrosarcomes touchent les chiens âgés sans prédilection de race ou de sexe, cependant une étude¹¹¹ rapporte une prédisposition des Golden Retrievers et les Dobermans Pinschers.

- Myxosarcome :

Les myxosarcomes sont des néoplasmes d'origine fibroblastique caractérisés par la présence d'une matrice extra cellulaire abondante composée de matériel myxoïde, riche en mucopolysaccharides³⁴³. Ce type de tumeur reste rare et touche des chiens d'âge moyen à âgé.

- Mésoenchymome malin:

Ce sont des STM rares ayant une composante fibreuse avec deux ou plusieurs sous-types de sarcomes n'ayant aucune relation entre eux³⁴³. Aucune prédisposition d'espèce ou de sexe n'a été décrite dans la littérature vétérinaire.

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, le terme « mésoenchymome malin » est peu utilisé car la majorité des sarcomes montrant deux types ou plus de différenciation cellulaire ne seraient plus reconnus, à l'exemple des tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques^{94,310}.

b) Etiopathogénie

La cause ou les facteurs associés au développement des ces STM est incertaine chez le Chien³⁴³. Chez les enfants, certains fibrosarcomes sont associés à la fusion de gènes appelée *ETV6-NTRK*³⁵.

c) Etude clinique

Ces tumeurs engendrent des symptômes variés selon le site touché. Ainsi, la plupart des fibrosarcomes se présentent au niveau de la peau, des tissus sous-cutanés, ou de la cavité

orale. Les myxosarcomes sont le plus souvent sous-cutané, au niveau du tronc ou des membres. Cependant, des rapports de cas décrivent des myxosarcomes touchant le cœur, les yeux, le cerveau²¹³. Ce type de tumeur a une croissance infiltrante avec des marges peu définies³⁴³.

De même, des cas de mésoenchymomes malins ont été décrits au niveau des tissus cutanés, du cœur, de la colonne vertébrale, de la paroi thoracique, des poumons, du foie, de la rate²⁸⁶, des reins, de la mandibule³⁴³.

Généralement, les mésoenchymomes malins ont une croissance lente, mais ils peuvent atteindre de grands volumes⁵².

Une forme unique de fibrosarcome est connue au niveau de la cavité orale, histologiquement classée de bas grade. Elle se comporte biologiquement de façon agressive, ayant tendance à être de grande taille, infiltrant les tissus sous-jacents y compris l'os^{213,228,343}. Ces tumeurs peuvent être bien différenciées, avec des fibroblastes montrant des degrés variables d'anisocaryose et anisocytose, des fibres de collagène éosinophiles, des cellules géantes multinucléées. Des granules intracytoplasmiques éosinophiles à violet peuvent être observés.

Les myxosarcomes s'apparentent aux fibrosarcomes, et peuvent en être différenciés par leur abondante matrice mucineuse. Les mésoenchymomes malins, quant à eux, regroupent au moins deux types de sarcomes différents et leur comportement biologique dépend du type cellulaire présent³⁴³. Le stade clinique ainsi que le grade histologique sont déterminés pour ces entités comme pour tout STM³⁴³.

d) Pronostic

Chez la majorité des chiens atteints de fibrosarcomes, les métastases restent rares, mais l'invasion des plans fasciaux par les cellules tumorales prédispose à la récurrence après l'exérèse chirurgicale⁵². Les fibrosarcomes oraux sont connus pour avoir un comportement agressif malgré un grade histologique bas³⁴³.

Les myxosarcomes sont des tumeurs rares, et bien que peu de cas en médecine vétérinaire soient rapportés, ils semblent avoir un potentiel métastatique semblable à celui des STM, ainsi qu'une croissance locale lente^{228,286}.

De même, peu de données existent sur les mésoenchymomes malins ; leur pronostic reste imprévisible car dépendant de la nature des cellules de ce sarcome.

Les chiens atteints de mésoenchymome malin de la rate ont un meilleur pronostic que les autres sarcomes touchant la rate, avec une espérance de vie médiane de 12 mois et un taux de survie à un an de 50%^{195,258,333,343}.

2. Synoviosarcome

a) Définition et épidémiologie

Les tumeurs affectant les articulations chez le Chien sont rares, et la plupart sont malignes. Les synoviosarcomes (ou sarcomes synoviaux ou carsinosarcomes synoviaux ou synoviomes malins) sont des tumeurs malignes ayant pour origine les synoviocytes de la capsule articulaire et de la gaine tendineuse³¹⁹.

Chez l'Homme, les synoviosarcomes sont classés en biphasiques ou monophasiques selon la proportion de cellules malignes mésoenchymateuses et de cellules épithéliales malignes présentes^{319,343}.

Chez le Chien, les cellules épithéliales sont rarement identifiées et l'utilité de la classification humaine dans l'espèce canine ou féline n'est pas démontrée⁶².

Chez le Chien, le synoviosarcome est le plus fréquent des néoplasmes touchant la membrane synoviale, cependant son incidence reste faible dans l'espèce canine³⁴³. Les synoviosarcomes affectent préférentiellement les chiens mâles, d'âge moyen, de grande race. Les Flat-Coated et Golden Retrievers sont prédisposés³¹⁹.

Les sites les plus fréquemment touchés sont le grasset, le coude, l'épaule, le carpe antébrachial, le carpe talocrural^{181,199,354}. Les synoviosarcomes peuvent aussi se développer à partir des tendons ou de leur gaine, mais ce type de sarcome reste très rare chez les animaux¹⁰⁷.

b) Etiopathogénie

L'histogénèse des synoviosarcomes canins est mal définie^{175,215,59}. Le rôle possible de certains oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur comme *p53* dans la pathogénèse des synoviosarcomes de l'Homme a été rapporté, mais les recherches similaires concernant les synoviosarcomes canins n'ont pas été encore effectuées^{118,24}.

Chez l'Homme, plusieurs anomalies moléculaires ont été identifiées au sein des cellules : il s'agit de translocations^{102,310}. Dans ces translocations, deux gènes différents fusionnent et forment un gène hybride que l'on rencontre uniquement dans ce type de maladie. Il s'agit du gène *Ssx1*, *Ssx2* ou *Ssx4* (exceptionnel) du chromosome X qui fusionne avec le gène *Syt* du chromosome 18. De plus, approximativement 70% des synoviosarcomes de l'Homme expriment au moins KIT ou PDGFR- β . D'autres anomalies moléculaires existent comme une surexpression de gènes dans le chromosome 12²¹. Enfin, des publications médicales s'intéressent aux altérations des proto-oncogènes *Her-2* (codant pour le récepteur de facteur de croissance épithélial EGF), *P53* et *Bcl*¹³⁴. Des travaux indiquent également que la mutation ou l'altération d'un gène qui produit une protéine appelée β -caténine pourrait jouer un rôle dans la formation et la progression de ce sarcome^{265,303} ainsi que l'E-cadhérine²¹⁸. La présence d'anomalies du caryotype au sein des synoviosarcomes canins est investiguée^{213,343}.

c) Etude clinique

Le Chien atteint de synoviosarcome pourra présenter une masse possiblement douloureuse au niveau d'une articulation, avec ou sans boiterie, selon si la tumeur touche les tissus péri-articulaires³¹⁹. Dans la plupart des cas, plus d'un os adjacent à l'articulation touchée est impliqué, et une réaction périostée peut être visible ou, plus fréquemment, des changements ostéolytiques^{181,319}.

Dans l'étude de Vail *et al.*³¹⁹, 30 chiens sur 36 présentaient une boiterie, 22 une masse visible et palpable, 3 une perte de poids, et 3 une anorexie. La boiterie ou la masse étaient présents de quelques mois à quelques années avant le diagnostic^{62,99,319}.

En plus de bilans radiographiques, hématologiques et biochimiques, une cytoponction des nœuds lymphatiques doit être effectuée. Le stage clinique est basé sur les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé : le système TNM (se référer au **tableau 4**)³¹⁹.

Tableau 4 : Système permettant de déterminer le stade clinique des chiens atteints de sarcome synovial.

T	Tumeur primaire	
	T 0	pas d'évidence de tumeur
	T 1	tumeur bien définie, pas d'invasion des tissus voisins
	T 2	tumeur envahissant les tissus mous
	T 3	tumeur envahissant l'articulation et/ ou l'os
N	Nœuds lymphatiques régionaux	
	N 0	pas d'évidence d'envahissement
	N 1	noeud lymphatique envahi
M	Métastases à distance	
	M 0	Aucune métastase
	M 1	Métastases présentes

Histologiquement, la membrane synoviale est composée d'une simple ou double couche de synoviocytes reliés par du tissu conjonctif contenant des adipocytes, des fibroblastes, des histiocytes et des vaisseaux sanguins. Les synoviocytes sont classés en deux types: les synoviocytes A qui sont migratoires, ressemblent à des macrophages et ont un rôle de phagocytose dans l'articulation, et les synoviocytes B qui sont similaires aux fibroblastes et sont responsables de la production de liquide synovial et de la matrice extracellulaire de la synovie.

Chez le Chien, les synoviosarcomes sont en majorité fibroblastiques. D'après Vail *et al.*³¹⁹, la majorité des tumeurs sont classées comme étant biphasiques.

Cependant la diagnose histologique est difficile et certains synoviosarcomes peuvent être confondus avec des sarcomes histiocytaires. Dans l'étude de Vail *et al.*, 16% des synoviosarcomes ont été mal classés³¹⁹.

Un système spécifique permettant de déterminer le grade histologique des synoviosarcomes est admis chez le Chien^{319,343}. Chez le Chien, pour déterminer le grade, plusieurs paramètres histologiques doivent être étudiés, comme le degré de polymorphisme nucléaire, le nombre de mitoses cellulaires par 10 champs (grossissement x 400), la proportion de nécrose. Des scores sont attribués à chaque variable et permettent de déterminer le grade⁶².

Immunohistologiquement, trois types de synoviosarcomes peuvent être différenciés : le type 1 (macrophage), le type 2 (cellule dendritique présentatrice d'antigènes), et le type 3 (s'approchant du fibroblaste et produisant des glycosaminoglycanes)⁵⁹. L'immunohistochimie est recommandée pour établir le diagnostic des synoviosarcomes car très souvent ces sarcomes sont peu différenciés et sont positifs pour la vimentine, la cytokératine, négatifs pour CD18 et pour l'actine^{343,319,343}.

d) Pronostic

Les synoviosarcomes sont des tumeurs agressives localement avec un potentiel métastatique modéré à élevé selon le grade histologique³⁴³. Ce potentiel de métastase est plus élevé que celui des autres STM. La métastase se fait au niveau des nœuds lymphatiques régionaux et des poumons^{319,343}.

Les facteurs pronostiques chez le Chien incluent le stage clinique, le grade histologique, la coloration immunohistochimique pour la cytokératine, et le statut des marges d'exérèse³¹⁹.

Le stage clinique a une influence sur le pronostic : les chiens de stage T3 N0 M0 ont une espérance de vie significativement plus longue que ceux ayant des métastases^{310,335}.

Chez l'Homme, le sexe du patient influe sur le pronostic : les femmes atteintes de synoviosarcome ont une espérance de vie supérieure à celle des hommes²¹³. Cependant, cela ne semble pas être le cas dans l'espèce canine³¹⁹.

Le grade histologique est fortement corrélé à l'espérance de vie ; ainsi, si l'indice mitotique est supérieur à 25 mitoses pour 10 champs à fort grossissement, le taux de survie est de 30% à 36 mois, contre 60% à 48 mois si l'indice mitotique est inférieur à 25 mitoses. De même, un degré de polymorphisme nucléaire marqué est associé à une espérance de vie de 36 mois pour 25% des chiens, alors qu'un degré de polymorphisme nucléaire faible à modéré est associé à une espérance de vie de plus de 48 mois pour 60% des chiens. Enfin, un pourcentage de nécrose tumorale de plus de 30% est associé à un taux de survie nul à 48 mois contre 15% de survie à 36 mois pour un taux de nécrose inférieur à 30%. La présence de cytokératine est synonyme de moins bon pronostic³¹⁹.

En conclusion, un chien atteint de synoviosarcome de grade I aura 80% de chance de survivre à 48 mois, si le synoviosarcome est de grade II, il aura 85% de chance de survivre à 36 mois et 40% à 48 mois, si le synoviosarcome est de grade III, le chien aura 45% de survivre à 12 mois et 15 % à 36 mois³⁴³.

L'amputation du membre atteint donne un meilleur pronostic (les chiens ont un délai de récurrence allongé et une espérance de vie médiane de plus de 36 mois).

3. Tumeur Maligne des Gaines Nerveuses Périphériques (TMGPN)

a) Définition et épidémiologie

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (TMGPN) sont des STM qui peuvent être aussi cités sous le nom de neurofibrosarcome, schwannome malin et hémangiopéricytome^{37,300}.

Elles sont relativement peu fréquentes chez les animaux, à l'exception de l'espèce canine, et aucune de prédilection de race ou de sexe n'a été décrite⁷⁰.

Les TMGPN représentent 26,6% des tumeurs du système nerveux du Chien⁴⁸. Les tumeurs des gaines nerveuses périphériques (TGPN) sont divisées en malignes et bénignes, selon leur morphologie et leur comportement.

Dans l'étude de Chijiwa *et al.*¹³⁸, la moyenne d'âge des chiens atteints de TMGPN est de 10,6 ans (contre 8,2 ans pour les TGPN bénignes).

Les sites communs d'apparition de TMGPN dans l'espèce canine sont les nerfs craniaux (plus spécialement le nerf trijumeaux) et cervicaux, le plexus brachial et les nerfs périphériques^{332,189,269,360,251,22}. Toutefois, ce type de tumeur peut toucher de nombreuses localisations, comme le tractus gastro-intestinal chez les chiens, mais cela demeure rare²²⁰. Des cas de TGPN chez le Chien touchant l'orbite, la rétine, la conjonctive, les tissus périoculaires et l'uvéa ont été décrits^{268,330}. Les métastases à distance peuvent se produire⁷⁰.

b) Etiopathogénie

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (TMGPN) ont une histogénèse hétérogène, et dérivent des fibroblastes périneuraux et/ou des cellules de Schwann³⁰⁴.

Environ 15% des TMGNP de l'Homme montrent des différenciations divergentes (os, cartilage, muscle, épithélium)^{351,150}.

De même, des cas de TMGNP comportant des différenciations divergentes existent dans l'espèce canine (différenciation mélanocytaire, épithéliale glandulaire, ostéogénique, myxomateuse et myoblastique)^{244,196,304,310}.

La cause et les facteurs associés au développement des TMGNP de différenciation multiple est inconnue, cependant l'irradiation et l'association avec la mutation héréditaire du gène NF-1 responsable de la neurofibromatose de type 1 sont suspectées chez l'Homme¹⁵⁰.

c) Etude clinique

Selon la localisation, les signes cliniques varient de l'apparition d'une masse à la progression d'une parésie⁸³.

La plupart des TMGNP ont pour localisation les extrémités, mais dans de rares cas, elles peuvent se développer dans le thorax, restant asymptomatiques ou occasionnant une toux, des régurgitations, de la dysphagie³⁷. Les TMGNP touchant les régions axiales peuvent entraîner des compressions des nerfs, résultant en une boiterie unilatérale, une amyotrophie, une paralysie ou de la douleur⁸¹. Le stade clinique est déterminé comme pour tout STM, selon la classification TNM.

Histologiquement, les TMGNP sont difficiles à différencier car elles peuvent présenter de multiples morphologies^{304,300,343}. La plupart des TMGNP sont très cellulaires, pléomorphiques, hautement mitotiques, ont des zones de nécrose et de prolifération vasculaire. Elles apparaissent encapsulées lors de la chirurgie, cependant les marges sont très souvent histologiquement les marges sont peu définies²⁷².

Plusieurs types histologiques peuvent être définis :

- Le type à cellules rondes, similaire aux tumeurs neuroectodermiques primitives décrites chez l'Homme. Dans ces cas là, la tumeur est composée d'une population homogène de cellules rondes, arrangées en cordons, pouvant former des pseudo-palissades et des rosettes.
- Le type histologique typique des schwannomes, caractérisé par la présence d'une membrane laminae et d'un fin procès cytoplasmique, est subdivisé en deux sous types :
 - le type Antoni A, composé de cellules fusiformes en palissades, avec une grande cellularité, des noyaux fusiformes,

- le type Antoni B, composé d'une matrice myxoïde hypocellulaire avec des cellules rondes, ovales ou fusiformes⁴⁸.

Parfois quelques cellules épithélioïdes peuvent être présentes, ce qui est plus fréquent lorsque la tumeur est maligne ; des cellules vacuolées contenant des gouttelettes de graisse peuvent être présentes, et sont similaires aux cellules de Schwann histiocytaires rencontrées dans les Schwannomes cellulaires de l'Homme⁴⁸. Certaines tumeurs peuvent présenter des cellules fusiformes anaplastiques, avec des régions sarcomateuses ayant une différenciation osseuse, myxomateuse et myoblastique^{150,304}.

Les TMGNP ont une réactivité immunohistochimique variable, qui peut être expliquée par leur histogénèse hétérogène, et leur différenciation divergente⁸.

Les marqueurs neurologiques incluent la protéine pS-100, la protéine de base de la myéline, leu-7. La protéine pS-100, bien qu'incomplètement fiable (les mélanocytes, chondrocytes sont également positifs pour pS-100), semble être la plus caractéristique des tumeurs provenant des crêtes neurales^{48,339,83}. Les tissus nerveux périphériques sont systématiquement positifs pour pS-100, et cette positivité est limitée aux cellules de Schwann⁴⁸.

Dans l'étude de Chijiwa *et al.*²⁴⁵, 76% des TGNP sont positives pour pS-100.

La présence du *nerve growth factor receptor*, le NGFR, a été fréquemment démontrée chez les TMGNP de l'Homme. D'après une étude menée par Perioso *et al.*, les TGNP malignes et bénignes expriment le NGFR fréquemment (78% et 91% respectivement), de même que 80% des sarcomes synoviaux, 60% des sarcomes indifférenciés, et 43% des hémangiopéricytomes⁴⁸. De plus, d'après l'étude de Chijiwa *et al.*, 64% des TMGNP sont positives pour la myoglobine, sans relation avec la morphologie cellulaire ; cette expression pourrait permettre une meilleure différenciation des tumeurs des gaines nerveuses périphériques malignes et bénignes⁴⁸.

Les TGNP sont négatives pour l'*α-smooth muscle actin* (α -SMA), ce qui peut aider à les différencier des hémangiopéricytomes qui, eux, tendent à être positifs (80% des cas de l'étude)¹⁵⁰.

d) Pronostic

Chez l'Homme, aussi bien que dans l'espèce canine, les TMGNP présentant une différenciation divergente sont associées à un mauvais pronostic^{244, 48}. Dans l'étude de Chijiwa *et al.*³⁴³, la plupart des chiens atteints de TMGNP ont eu une récurrence tumorale

après exérèse et/ou des métastases. Les 11 chiens de l'étude sont morts dans les deux ans qui suivirent la dernière intervention chirurgicale. Très souvent l'invasion locale de la tumeur constitue le facteur limitant et l'animal meure avant l'apparition des métastases⁴⁸.

La présence de cellules épithélioïdes, l'invasion des tissus voisins, la présence de cellules binucléées ou multinucléées constituent des critères négatifs pour le pronostic. La corrélation entre la réactivité pour pS-100 et le caractère malin n'a pas été démontrée pour le TMGNP, car la réactivité pour pS-100 dépend de l'origine des cellules néoplasiques majoritaires plutôt que de leur malignité^{37,343}.

La localisation de la tumeur influence le pronostic. Ainsi, la forme touchant uniquement les nerfs périphériques est plus facile à traiter que celle touchant le cerveau, la moelle épinière ou les plexus brachiaux ou lombosacrés^{171,255}.

4. Leiomyosarcome

La distinction entre leiomyosarcome (LMS) et vraie tumeur stromale gastrointestinale (*Gastro Intestinal Stromal Tumor* ou GIST) est difficile si l'on se base uniquement sur des caractéristiques morphologiques¹⁷¹. Le terme de GIST était autrefois utilisé pour définir une tumeur mésenchymateuse non lymphoïde qui touchait la paroi gastrointestinale et donc englobait la notion de LMS. Cette définition a été revue depuis quelques années et les deux entités sont maintenant distinguées³⁴³.

a) Définition et épidémiologie

Les LMS sont des tumeurs malignes développées à partir des cellules musculaires lisses et n'expriment pas KIT⁴⁴.

Les LMS représentent, dans l'espèce canine, le type le plus commun de sarcome touchant le tractus intestinal et le deuxième type le plus commun de tumeur gastrointestinale. Les LMS représentent 10% à 30% de toutes les tumeurs intestinales canines^{47,100,142,243,263,343}. Les LMS touchent une population de chiens âgés (12 ans en moyenne) et aucune prédisposition de race ou de sexe n'est connue¹⁷¹.

Chez le Chien, les LMS sont plus ou moins agressifs selon le site affecté, et touchent le plus souvent l'estomac et l'intestin grêle¹⁴². Des cas de LMS touchant d'autres sites, comme la

rate, le foie⁴⁵, l'artère pulmonaire²⁷³, la vessie (moins de 12% des tumeurs touchant la vessie)³⁶, la cavité buccale³⁴³ existent mais demeurent rares³⁴³.

b) Etiopathogénie

L'étiologie des LMS reste inconnue chez le Chien^{196,310,335}. Certains LMS chez l'Homme se caractérisent par des déséquilibres génomiques complexes touchant le chromosome 17 et les gènes *Rb1*, *p53*³⁰⁶.

c) Etude clinique

Les signes cliniques associés aux LMS sont variables et dépendent de la localisation de la tumeur (se référer au **tableau 5**).

Tableau 5 : Signes cliniques observés chez les chiens atteints de leiomyosarcome¹⁰⁰.

Signe clinique	Fréquence d'apparition
Vomissements	50%
Anorexie	31%
Masse palpable	30%
Méléna	24%
Anémie	23%
Diarrhée	17%
Distention abdominale	13%
Convulsions	11%

Ainsi, seulement 24% des cas de l'étude de Frost *et al.*, présentent des signes cliniques décelables^{100,343}. Une perte de poids, des vomissements, de l'anorexie, de la diarrhée peuvent être présents, de même qu'une douleur abdominale³⁴³.

De même, des signes non spécifiques comme une léthargie, de l'inappétence, une perte de poids, du méléna, de l'hématochézie, une polyurie polydipsie, une hypoglycémie ainsi que de l'hématémèse peuvent être observés¹⁹.

Des anomalies de l'hémogramme et de la biochimie sanguine peuvent être relevées, comme une anémie, leucocytose, neutrophilie, thrombocytopénie, hypoalbuminémie, des enzymes hépatiques élevées, azotémie, hypoglycémie^{25,19}.

Les LMS peuvent engendrer des syndromes paranéoplasiques tels qu'un hypoglycémie, un diabète néphrogénique insipide, ou une érythrocytose secondaire^{25,343,343}.

Comme pour les STM, les LMS doivent être classés selon le système TNM. Contrairement à la majorité des STM, une cytoponction des nœuds lymphatiques régionaux est recommandée¹⁷¹.

Histologiquement, les LMS sont caractérisés par des faisceaux de cellules fusiformes, avec un cytoplasme fortement éosinophile granulaire, et un noyau ovoïde à allongé en forme de cigare^{214,220,93}. Au niveau ultra-structural, des filaments longitudinaux avec une densité focale, une lamina externe proéminente et des vésicules micro-pinocytaires sont caractéristiques des LMS⁷.

Les LMS sont positifs pour la vimentine, ce qui corrèle leur origine mésenchymateuse. Ils sont positifs pour la desmine (exprimée dans 50% à 80% des LMS humains et canins, avec une dépendance du site du LMS)³⁶, l' α -SMA, et l'actine spécifique des muscles^{93,343,171}.

d) Pronostic

Les LMS métastasent fréquemment au niveau des nœuds lymphatiques, du mésentère, du foie ; toutefois d'autres sites de métastase comme les reins, le péritoine, la rate ont été décrits^{142,302,343,63,100,142}.

Dans les études ne différenciant pas les LMS des GIST, l'espérance de vie des chiens après chirurgie varie de 0 à 47 mois, avec une médiane de 12,5 mois, et des taux de survie de 75%, 66% et 60% à 1, 2 et 3 ans respectivement. Si le Chien a survécu à la période post opératoire et que l'exérèse de la tumeur est totale, la survie à long terme est possible³⁴³.

Pour les chiens atteints de LMS, le pronostic varie selon la taille, la localisation anatomique, le grade histologique, la vascularisation et les marges d'exérèse chirurgicale.

Les LMS ont un potentiel métastatique variable selon le site primaire touché.

Ainsi, le taux de métastase varie de 100% pour les chiens atteints de LMS hépatique à moins de 50% pour les autres sites intra-abdominaux et 0% pour les LMS dermiques¹⁴².

Ainsi dans l'étude de Kapatkin *et al.*, les LMS hépatiques sont associés à un moins bon pronostic par rapport aux LMS spléniques ou gastro-intestinaux (cependant, dans cette étude, la distinction GIST et LMS n'est pas effectuée)¹⁴².

Dans cette étude, deux cas de LMS gastriques et 11 cas de LMS intestinaux sont rapportés, aucun des LMS gastriques n'a présenté de métastase et deux LMS jéjunaux ont métastasé¹⁴². Ainsi, l'espérance de vie médiane oscille entre 10 mois⁵⁷ et 21,3 mois^{57,63}.

La présence de métastases diminue l'espérance de vie : les chiens ayant des métastases histologiquement diagnostiquées au moment de la chirurgie ont une moyenne d'espérance de vie de 21,7 mois¹⁰⁰.

Les critères de malignité tels que la cellularité, l'index mitotique, l'invasion, les atypies nucléaires ne sont pas forcément tous corrélés au comportement biologique des LMS et à l'espérance de vie de l'animal.

L'agressivité de ces tumeurs dépend de leur taille et du nombre de mitoses retrouvées à l'examen anatomo-pathologique³⁴³.

5. Tumeur stromale gastrointestinale (GIST)

a) Définition et épidémiologie

Les tumeurs stromales gastrointestinales ou GIST (*Gastro-Intestinal Stromal Tumor*) sont des tumeurs dérivées des cellules interstitielles de Cajal (ICC).

Les ICC sont responsables de la motricité automatique de l'intestin et, chez l'Homme, portent souvent une mutation activée du gène *Kit*^{214,343}.

Les GIST peuvent être différenciés des LMS de par leur comportement biologique, leur mutation activée du gène *Kit* et leur profil immunohistochimique caractéristique (dû aux nombreuses cellules KIT positives dans la tumeur)³⁴³.

Chez le Chien, les GIST se développent plus fréquemment au niveau du caecum et du gros intestin, et peu au niveau de l'estomac ou de l'intestin grêle. Les GIST touchent une population de chiens âgés, sans prédisposition de sexe ou de race^{263,335,343}.

b) Etiopathogénie

Les GIST sont des tumeurs malignes dérivées des ICC capables d'exprimer des protéines comme KIT et SMA⁸². Les ICC sont des cellules pacemaker du tube digestif et régulent la motilité intestinale et le péristaltisme. Elles peuvent être associées au plexus d'Auerbach dans la couche longitudinale mais aussi peuvent être disséminées dans la couche musculaire circulaire et dans la sous muqueuse^{120,196,214,263,310}.

Chez l'Homme, plus de 90% des GIST présentent des mutations activatrices du récepteur KIT ou d'un récepteur très voisin, le *platelet derivated growth factor receptor-α* (PDGFRα). KIT est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase responsable de transmettre des signaux de prolifération et de survie à l'intérieur de la cellule^{120,262,343}.

Ces mutations activatrices sont responsables de l'activation spontanée de l'un de ces deux récepteurs, y compris en l'absence de leurs ligands spécifiques³⁰. KIT est le récepteur du SCF, le *stem cell factor*, et est impliqué dans l'étiologie de certaines tumeurs chez l'Homme et le Chien^{91,160,193,262,343,343}. KIT de type mutant, incontrôlé et suractivé, entraîne une multiplication anarchique des cellules du GIST²⁶³.

c) Etude clinique

Les signes cliniques associés aux GIST sont similaires à ceux des LMS. Ils dépendent de la localisation de la tumeur. Les signes cliniques peuvent être non spécifiques (léthargie, inappétence, perte de poids) ou être spécifiques du tractus digestif (vomissements, diarrhée, méléna...).

Une perforation du caecum peut se produire et a été rapportée plus souvent dans les cas de GIST caecal, ce qui pourrait être expliqué par le fait que les GIST sont plus invasifs que les LMS ou par le fait que le caecum est plus susceptible de subir une perforation³⁴³.

Comme pour les tumeurs des tissus mous, les GIST doivent être classés selon le système TNM, et une cytologie des nœuds lymphatiques régionaux est recommandée²¹⁴.

Les GIST peuvent montrer une différenciation faible en cellules musculaires lisses et neuronales. L'histologie des GIST peut varier d'une trame de cellules fusiformes à une trame épithélioïde, de cytoplasme éosinophilique à pâle, avec des atypies cyto-nucléaires, un taux de mitose et de nécrose variables^{262,100,171,262,343}.

Les GIST sont positifs pour la vimentine, ce qui corrèle leur origine mésenchymateuse. Les GIST, du fait de leur différenciation multiple, peuvent montrer une réactivité variable pour les marqueurs des muscles (actine et desmine), les marqueurs des cellules neurales (pS-100 et l'énolase spécifique des neurones), CD34 et sont positifs pour KIT¹⁰⁰.

KIT peut être identifiée en recherchant une portion d'enzyme appelée antigène CD117. Chez l'Homme, 20 à 30% des GIST montrent une coexpression pour la protéine KIT et la SMA (*smooth muscle actin*). Dans l'étude de Russel *et al.*, 40% des chiens souffrant de GIST sont positifs pour la SMA, et 33% dans l'étude de Frost *et al.*^{263,100}.

d) Pronostic

Pour les chiens atteints de GIST bénéficiant seulement d'un traitement chirurgical, l'espérance de vie médiane est de 11,6 mois, ce qui n'est significativement pas différent de celle pour les chiens atteints de LMS (7,8 mois)²⁶³.

Cependant, d'après l'étude de Russel *et al.*, si les cas de mort durant la période post-opératoire sont exclus, l'espérance de vie médiane des chiens atteints de GIST est de 37,4 mois²⁶³.

Comparées aux LMS, les GIST canines apparaissent plus agressives et augmentent les risques de mort péri opératoire. Cependant, lorsque les marges d'exérèse sont saines, les GIST semblent avoir un meilleur pronostic à long terme que les LMS¹⁰⁰.

Les GIST peuvent métastaser au niveau du foie, de la rate, du mésentère, de la séreuse, et des nœuds lymphatiques¹⁴². Les GIST agressifs peuvent récidiver après ablation chirurgicale, surtout au niveau du péritoine et du foie²¹⁴. Les critères de malignité des GIST ne sont pas encore très bien définis, mais une invasion de la muqueuse, une lésion de plus de 5 cm ainsi que la présence de nécrose sont associées à un mauvais pronostic^{262,343}.

6. Rhabdomyosarcome (RMS)

a) Définition et épidémiologie

Les rhabdomyosarcomes (RMS) sont des tumeurs malignes constituées de myoblastes ou de cellules mésenchymateuses primitives capables de se différencier en cellule de muscle strié¹³⁰. Ils constituent la tumeur la plus commune du muscle strié chez les animaux, mais représentent moins de 1% de toutes les tumeurs spontanées.

Aucune prédisposition de sexe, race ou de localisation n'a été démontrée chez le Chien^{355,17,139,213} ; cependant la langue, le larynx, le myocarde et la vessie constituent des sites communément touchés¹³⁰. Les RMS de l'espèce canine peuvent toucher aussi le pharynx^{355,38,229}, la cavité orale¹¹⁰.

Les RMS peuvent occasionnellement atteindre les membres, et envahir les structures osseuses adjacentes. Ce type de RMS reste toutefois rare^{278,338,357,343}. Les RMS touchant les os sont très invasifs, causent des changements importants au niveau du tissu osseux, comme la lyse, la sclérose et la nécrose, et peuvent engendrer des fractures pathologiques^{301,343}.

La majorité des RMS touche des tissus qui, normalement, ne contiennent pas ou peu de cellules musculaires striées.

On distingue quatre types de RMS : pléomorphiques, alvéolaires, embryonnaires et botryoïdes³⁴³.

Les RMS embryonnaires touchent préférentiellement la région de la tête et du cou, chez les vieux chiens³⁰¹.

Les RMS botryoïdes se produisent le plus souvent au niveau de la vessie et l'urètre, chez les chiens de grande race, âgés de moins de deux ans, mais peuvent toucher d'autres organes (vagin...)^{305,213}. Une prédisposition pour les femelles est rapportée, ainsi qu'une prédisposition pour les Saint-Bernards^{310,335}.

b) Etiopathogénie

La pathogénie des RMS chez l'Homme n'est pas totalement connue et semble très complexe. En effet, comme dans beaucoup d'autres tumeurs, le RMS peut être caractérisé par l'activité altérée de *p53*. Cette altération peut provenir d'une translocation faisant intervenir deux gènes, *Fkhr* et *Pax*³⁴³.

L'étiologie des RMS canins reste inconnue^{213,357}. Les RMS pourraient prendre leur origine des myotomes embryonnaires ou de cellules pluripotentes provenant de structures embryologiques¹¹². Les RMS botryoïdes du vagin pourraient partager la même origine que ceux touchant la vessie, c'est-à-dire les cellules souches pluripotentes issues du pôle urogénital durant l'embryogénèse^{130,310,323}.

c) Etude clinique

Les signes cliniques dépendent du muscle touché. Ainsi, dans le cas d'un RMS cardiaque, des signes d'insuffisance cardiaque droite peuvent être observés (dyspnée, effusion pleurale, distension des veines jugulaires...), la tumeur pouvant toucher l'espace péricardique et l'oreillette droite, comme chez l'Homme³⁰¹.

Dans le cas de RMS touchant le vagin, une métrorragie peut être présente¹⁴³. Dans le cas de RMS de la vessie, des signes urinaires tels qu'une strangurie, dysurie, hématurie peuvent être présents¹³⁰, de même que des signes généraux tels qu'une perte de poids et une léthargie.

Les manifestations cliniques lors de RMS squelettique peuvent être une boiterie, un œdème du membre atteint³⁴³.

La classification TNM ainsi qu'un grade histologique doivent être déterminés pour chaque RMS¹²².

La diagnose par analyse histologique des RMS peut s'avérer difficile car ces tumeurs peuvent être indifférenciées et de nombreux sarcomes anaplasiques peuvent leur ressembler³⁴³.

La classification histologique des RMS est d'utilité pronostique chez l'Homme, mais n'a pas été investiguée en médecine vétérinaire^{213,301}.

Les RMS sont divisés chez l'Homme en 4 types distincts : les tumeurs pléomorphiques (prédominance de cellules larges, anguleuses, granuleux et multinucléées), alvéolaires (cellules rondes à ovales possédant fréquemment une perte centrale de cohésion cellulaire et formant des espaces alvéolaires irréguliers), embryonnaires (zones hyper cellulaires, cellules regroupées en paquet, et zones moins denses, avec du matériel myxoïde), et botryoïdes.

Les RMS botryoïdes sont considérés comme une variante du type embryonnaire et sont caractérisés par un modèle de croissance polypoïde, en forme de grappe. Les cellules sont dans une matrice myxoïde, et une couche cambiale hautement cellulaire est souvent présente^{130,301}. Les détails caractéristiques des RMS peuvent être observés selon leur degré de différenciation : des striations (myotubule) grâce à la coloration PTAH, des cellules en forme de raquette ou rubannées peuvent être observées²⁵⁶.

Les tumeurs peu différenciées nécessitent souvent une identification immunohistochimique d'une ou plusieurs protéines du cytosquelette typique de l'origine musculaire.

Ainsi la réactivité pour l' α -SMA et la desmine est hautement spécifique de la différenciation rhabdomyoblastique dans les cas de RMS du Chien^{48,112,301,305}.

Dans le processus de développement des muscles striés, la vimentine, la desmine et la myoglobine sont exprimées successivement. La vimentine est exprimée dans une phase précoce et est perdue lorsque les fibres musculaires se développent, alors que la desmine apparaît précocement et perdure. De plus, comme la myoglobine est exprimée après la desmine, les RMS peu différenciés peuvent être positifs pour la desmine et négatifs pour la myoglobine^{310,335}.

d) Pronostic

Chez l'Homme, le pronostic dépend de l'étendue de la tumeur primitive, de l'existence, rare, d'une atteinte lymphatique, de la localisation proche des méninges (avec un risque accru, dans ce cas, d'une lésion du système nerveux central) et du type histologique (les formes dites « alvéolaires » étant plus agressives)³²³.

L'évolution des RMS chez le Chien est caractérisée par une propagation aux organes voisins^{130,201,343} et une dissémination métastatique lente par voie hématogène ou par contigüité, au niveau des poumons, des nœuds lymphatiques, du cœur, de la rate, des glandes surrénales, des reins et des muscles squelettiques²⁷⁵.

De ce fait, le pronostic des RMS, malgré un potentiel de métastase bas à modéré, peut être gardé selon la localisation et l'invasion locale²⁹⁸.

Dans les cas de RMS squelettique, un mode de croissance invasif localement, ainsi qu'un taux de récurrence post exérèse a été décrit³²⁰.

De même, les RMS botryoïdes de la vessie sont des tumeurs hautement invasives avec un taux de récurrence locale important et un temps de récurrence court³⁰⁵. Les métastases à distances sont rares mais ont été déjà décrites, notamment au niveau du foie. Du fait de la localisation et de l'invasion de ce type de tumeur, le pronostic est généralement réservé^{174,275,305,343}.

Pour les chiens traités avec une exérèse chirurgicale suivie de radiothérapie et chimiothérapie, les intervalles de récurrence sont longs (plus de 20 mois) et l'espérance de vie encourageante².

7. Sarcome histiocytaire localisé et sarcome histiocytaire disséminé

a) Définition

Le sarcome histiocytaire localisé et le sarcome histiocytaire disséminé (ou histiocytose maligne) sont des proliférations histiocytaires malignes.

Affolter et Moore³⁴³ ont suggéré un regroupement en « sarcome histiocytaire localisé ou disséminé » car les deux phénotypes sont similaires, présupposant que l'histiocytose maligne n'est pas d'emblée multicentrique mais résulte de la dissémination d'un sarcome histiocytaire localisé.

Le sarcome histiocytaire localisé est une tumeur localement agressive avec un fort potentiel métastatique. Il se présente généralement sous la forme d'une masse cutanée ou sous cutanée au niveau des extrémités, toutefois d'autres localisations ont été décrites comme les poumons, la rate, le tissu péri articulaire^{1,2,343}.

Le sarcome histiocytaire disséminé ou histiocytose maligne est une tumeur multicentrique, touchant les nœuds lymphatiques, la moelle osseuse, les poumons, le foie, la rate^{1,213,343}.

b) Epidémiologie du sarcome histiocytaire localisé

Le sarcome histiocytaire localisé touche des chiens âgés à vieux de 6 à 11 ans, sans prédisposition de sexe. Les Flat-Coated Retrievers, Goldens Retrievers, Labradors, Bouviers Bernois, Dobermans et Rottweilers ont un risque accru de présenter cette maladie².

c) Epidémiologie du sarcome histiocytaire disséminé

L'histiocytose maligne touche des chiens d'âge moyen à âgé (de 3 à 12 ans, 7 ans en moyenne). Les Bouviers Bernois mâles, les Rottweilers et Retrievers des deux sexes²⁴¹ sont prédisposés^{260,343,1,260}.

d) Etiopathogénie

D'après l'étude de Rosin *et al.*, un facteur génétique serait responsable de l'histiocytose maligne et du sarcome histiocytaire localisé, et sa transmission se ferait sur un mode polygénique (héritabilité de 0,298)^{240,241,343}. Une possible relation entre les deux affections (dans une même lignée, individus atteints par ces deux maladies) pourrait exister³⁴².

Le sarcome histiocytaire pourrait être l'évolution maligne d'un dysfonctionnement immunitaire. Les sarcomes histiocytaires tissulaires dérivent des cellules dendritiques interstitielles ayant subi une transformation maligne^{1,2}.

L'aspect morphologique et phénotypique des sarcomes histiocytaires localisés et disséminés permettrait de les considérer comme une autre forme d'histiocytose cutanée langerhansienne canine³⁴².

e) Etude clinique

Lors de sarcome histiocytaire localisé, le clinicien peut observer une masse proche d'une articulation (particulièrement coude, genou), des lésions cutanées sous forme de nodules, plaques rouges ou d'épiderme épaissi et allopécique^{1,2,343}.

La masse atteint le derme et peut infiltrer les fascias, muscle et espace synovial. Une tumeur isolée peut être détectée sur la rate, langue, paroi gastrique, foie. Ces lésions isolées se développent rapidement, délabrantes et agressives^{213,343}.

Un *staging* doit être effectué afin d'écartier toute suspicion de sarcome histiocytaire disséminé touchant les nœuds lymphatiques, les poumons, la moelle osseuse ou les organes abdominaux^{2,260,288}.

Contrairement au sarcome histiocytaire localisé, les chiens atteints de sarcome histiocytaire disséminé présentent souvent des symptômes systémiques, variant selon les organes touchés.

Ainsi l'on pourra observer une perte de poids, une léthargie, une anorexie, souvent une adénomégalie et/ou une splénomégalie. Anémie, thrombocytopenie et une leucocytose sont fréquentes, et une anémie hémolytique auto-immune peut être observée dans plus de 20% des patients¹.

Histologiquement, il est très difficile de différencier des tumeurs mésenchymateuses hétérogènes à composante histiocytaire des vrais sarcomes histiocytaires. Quelque soit l'origine tissulaire, l'aspect histopathologique est similaire, et les lésions de sarcome histiocytaire localisé ont les mêmes caractéristiques que celles de l'histiocytose maligne²⁶⁰.

Généralement, les cellules sont ovalaires à noyau rond, avec une chromatine fine nucléole bleuté plus ou moins net, et un cytoplasme basophile micro vacuolaire à contours flous⁴⁸.

Les sarcomes histiocytaires localisés et disséminés sont positifs pour le lysozyme, l' α -antitrypsine, négatifs pour l' α -anti-chymotrypsine humaine^{1,2}.

Le phénotype des cellules tumorales est intermédiaire entre celui des cellules de Langerhans et des cellules dendritiques dermiques : positives pour CD1, CD18/CD11, CMH II, ICAM-1, CD44 et CD45, négatives pour l'expression du CD 4, CD90 de l'E-cadhérine et pour Thy-1 dans la majorité des cas³⁴³.

f) Pronostic

Les sarcomes histiocytaires localisés sont agressifs localement et ont un potentiel de métastase modéré à élevé au niveau des nœuds lymphatiques régionaux et des poumons².

Le pronostic pour les chiens atteints de sarcome histiocytaire localisé au niveau de la peau ou sous cutané reste inconnu, toutefois, après exérèse chirurgicale, aucune métastase ni récurrence locale n'a été observée dans une étude portant sur un faible nombre de chiens^{2,286,288,343}.

Au contraire, le pronostic pour les chiens atteints de sarcome histiocytaire localisé au niveau d'un organe interne comme la rate est réservé, avec une médiane d'espérance de vie de 1 mois et un taux de survie à 1 an de 0 à 20%^{286,287,343}.

Les facteurs pronostiques pour les chiens atteints de sarcome histiocytaire localisé au niveau de la rate sont le ratio lymphoïde à fibrohistiocytique, l'index mitotique, le grade histologique²⁸⁷. Ainsi, les chiens ayant un ratio lymphoïde à fibrohistiocytique supérieur à 40% ont un taux de survie à 1 an de 87% contre 55% si le ratio est inférieur à 40% ; les chiens atteints de grade III ont un taux de survie à un an de 32% contre 57% et 61% pour les chiens atteints de grades I et II respectivement^{280,288}.

Le pronostic pour les chiens atteints d'histiocytose maligne est sombre, l'espérance de vie médiane est de 4,1 mois, avec un taux de survie à un an de 0 à 30%^{280,288,346}.

Les facteurs de mauvais pronostic sont une thrombocytopénie, une hypo-protéinémie, la présence de cellules géantes^{280,346}. Un chien présentant une thrombopénie et/ou une hypoalbuminémie lors du diagnostic de sarcome histiocytaire survit en moyenne moins d'un mois avec la chimiothérapie. En revanche, un chien avec une numération plaquettaire et un taux d'albumine normaux au moment du diagnostic a une durée de vie moyenne de 6 mois avec chimiothérapie¹⁸.

8. Liposarcome

a) Définition et épidémiologie

Le terme liposarcome est réservé aux tumeurs malignes dérivées des adipocytes. Les liposarcomes sont des STM peu fréquents touchant des chiens d'âge moyen à vieux (moyenne d'âge 9,5 ans), sans aucune préférence de race ou de sexe^{73,292,343, 18,343}.

Quelques études de cas ont rapporté une plus grande fréquence chez des chiens de petite taille comme les Dachshunds, les Caniches, les Terriers³⁴³. Les liposarcomes représentent entre 0,2% et 0,5% des néoplasmes canins^{18,343}.

Dans la plupart des cas, les liposarcomes touchent les tissus cutanés et sous cutanés, mais des cas des sarcomes rétro-péritonéaux, intra-abdominaux, appendiculaires, intra-thoraciques ont été décrits^{73,292}.

b) Etiopathogénie

Aucun facteur étiologique spécifique n'a été mis en évidence dans l'espèce canine^{206,321}. Cependant, deux cas de liposarcome provoqués par un corps étranger ont été décrits chez le Chien¹³⁴.

Des travaux chez l'Homme indiquent que la mutation ou l'altération d'un gène qui produit une protéine appelée β -caténine pourrait jouer un rôle dans la formation et la progression de ce sarcome³³⁵. Certains liposarcomes sont associés, chez l'Homme, à des altérations au niveau du bras long du chromosome 12, au niveau du gène *Rb*, ou à une translocation entre les chromosomes 12 et 16^{213,292,343}.

c) Etude clinique

Les chiens atteints de liposarcome sont le plus souvent présentés pour l'évaluation d'une masse sous cutanée, au niveau du ventre ou des extrémités. La détermination du stade clinique s'effectue selon le système TNM. Comme les lipomes, les liposarcomes peuvent être multiples^{73,292}.

Les liposarcomes doivent être différenciés des sarcomes anaplasiques contenant des cellules avec des gouttelettes de lipide. La distinction entre lipome et liposarcomes n'est pas toujours facile^{18,73}. Histologiquement, les liposarcomes sont généralement peu circonscrits, invasifs. Ils

sont constitués de cellules rondes à polygonales, parfois allongées ou étoilées, contenant une ou plusieurs vacuoles lipidiques^{73,292}.

Les variations morphologiques des liposarcomes sont similaires aux stades de différenciation des adipocytes blancs dont ils dérivent. Les adipocytes proviennent des pré-adipocytes, cellules ressemblant à des fibroblastes, qui contiennent un noyau ovale, un réticulum endoplasmique rugueux, des microtubules, des mitochondries et des petites inclusions lipidiques de petite taille. Au fur et à mesure que les cellules se différencient, elles deviennent plus sphériques, leurs organites cytoplasmiques diminuent et les vacuoles lipidiques augmentent de taille²¹².

Chez l'Homme et chez les animaux, les liposarcomes peuvent être classés en types histologiques : myxoïde (présence de zones mucineuses avec une matrice riche en mucopolysaccharides), à cellules rondes, différencié, dédifférencié ou pléomorphe^{139,343}.

d) Pronostic

Les liposarcomes ont généralement un potentiel métastatique faible, mais peuvent être invasifs localement¹⁰⁴. Les liposarcomes métastatiques sont rares, mais des cas de métastases aux poumons, foie, os et aux nœuds lymphatiques régionaux ont été décrits^{292,18}.

D'après l'étude rétrospective de Baez *et al.*¹⁸, l'espérance de vie médiane des chiens atteints de liposarcome est de 1,9 an.

Le facteur pronostique associé significativement à ce temps de survie est le type de chirurgie effectué. Ainsi, les chiens ayant subi une exérèse large de la tumeur ont une survie médiane de 3,2 ans, ceux qui ont eu une exérèse marginale 1,7 an, et les chiens qui ont subi une biopsie incisionnelle 5,9 mois¹⁸.

Les chiens atteints de liposarcome appendiculaire ont une espérance de vie médiane de 1,3 an contre 1,9 an pour les chiens atteints de liposarcome axial. La différence d'espérance de vie des chiens atteints de liposarcome myxoïde et de liposarcome pléomorphe n'est statistiquement pas différente (20,9 mois et 16,5 mois respectivement)¹⁸.

Une espérance de vie prolongée (3,3 ans) est possible si le patient subit une exérèse large ou un traitement chirurgical radical tel qu'une amputation^{18,310}.

Chez l'Homme, les types histologiques de liposarcome sont corrélés à l'espérance de vie ; les liposarcomes bien différenciés métastasent très rarement, les liposarcomes pléomorphiques

sont hautement malins, les liposarcomes myxoïdes touchant les extrémités sont connus pour métastaser plutôt dans des régions extra pulmonaires¹⁸. Ces distinctions n'ont pas été encore établies dans l'espèce canine mais les métastases à distance sont plus fréquentes avec les liposarcomes pléiomorphiques^{213,343,78,343}.

B. Sarcomes osseux

1. Ostéosarcome (OSA)

a) Définition et épidémiologie

L'ostéosarcome (OSA) est la tumeur osseuse primitive la plus fréquemment rencontrée chez le Chien^{5,40,41,343} et représente plus de 85% des tumeurs du squelette^{41,50,341}. Les OSA représentent 3% à 4 % des cancers canins et constituent un modèle pour les OSA de l'Homme^{5,41,341,343}.

Les OSA généralement affectent les grandes races de Chien, d'âge moyen à âgé^{50,341}. 90% des cas touchent des chiens de plus de 15 kg²²⁰.

Les OSA ont une répartition bimodale : un pic est observé vers 18-24 mois et un autre est observé vers 7 ans^{50,343}, et touchent principalement les races géantes au niveau du squelette appendiculaire, alors que les chiens de petites races sont touchés généralement au niveau du squelette axial^{40,126}.

Environ 75% des OSA touchent le squelette appendiculaire et 20% le squelette axial^{163,170,267,310}. Moins de 1% des OSA affecte les tissus mous^{242,341}, principalement les glandes mammaires^{31,126,188,294}.

Les OSA peuvent atteindre aussi la cavité orale (l'os maxillaire ou mandibulaire), la cavité nasale, les côtes, les doigts et d'autres sites osseux variés^{50,126}. Les OSA des côtes touchent des chiens jeunes adultes (4,5 à 5.4 ans en moyenne)^{40,50,343}.

La métaphyse des os longs constitue le site de prédilection des OSA primaires. Les membres thoraciques sont deux fois plus touchés que les membres pelviens, le radius distal et l'humérus proximal représentant les zones les plus fréquemment touchées¹⁸³. Les OSA vont rarement atteindre les os adjacents au coude, mais quelques cas ont tout de même été décrits^{40,50,343}. Au niveau des membres pelviens, les OSA peuvent se situer sur le fémur distal,

le tibia distal ou proximal, et moins fréquemment le fémur proximal (« loin des coudes, près des genoux »)¹⁷². Les OSA multifocaux primaires surviennent dans moins de 10% des cas^{5,40,220,261}.

Les races à risque sont le Saint-Bernard, le Dogue Allemand, le Setter Irlandais, le Doberman, le Rottweiler, le Berger Allemand, et le Golden Retriever ; mais la taille semble jouer un rôle plus important que la race^{40,41,50,220,343}.

Une prédisposition héréditaire ainsi qu'une prédisposition familiale ont été suspectées. Les mâles sont légèrement plus touchés que les femelles (1.1 à 1.5 :1)^{40,126,343}, à l'exception des Saint-Bernards, Dogues Allemands, Rottweilers, et des chiens atteints d'OSA primaire au niveau du squelette axial (sauf les côtes et la colonne) où les femelles touchées sont plus nombreuses que les mâles³⁴³.

Des données de l'Animal Cancer Center de l'université de Colorado State rapportent un ratio 1 :1 femelle/mâle pour tous cas d'OSA²⁶¹. Une relation entre l'incidence des OSA et la durée d'exposition aux hormones sexuelles (pré-castration/pré-ovariectomie) existe, indépendamment de la taille et du poids. Ainsi les mâles et femelles non stérilisés ont un plus grand risque d'être atteints d'OSA^{60,343} ; toutefois, chez les Rottweilers, les sujets stérilisés avant l'âge d'un an ont significativement plus de risque de développer un sarcome osseux en comparaison avec des sujets non stérilisés³⁴³.

b) Etiopathogénie

L'étiologie des OSA est inconnue mais certains sont supposés être liés aux micro-fractures traumatiques^{27,279,291,343}. Les OSA ont tendance à se produire au niveau des membres porteurs du poids ou des traumas mineurs et dommages mineurs peuvent atteindre les cellules sensibles. Ces micro-fractures peuvent activer les mitoses cellulaires augmentant ainsi le risque d'apparition de lignées mutantes.

Les OSA ont aussi été associés aux implants métalliques utilisés pour réduire les fractures, aux ostéomyélites chroniques, ou à des infarct osseux préexistants, aux fractures³²². Un cas d'OSA a été rapporté au niveau d'un site d'allogreffe utilisée lors d'une réduction de fracture²¹⁷. L'exposition à des irradiations ionisantes peut induire l'apparition d'OSA¹⁸⁴. Une étude expérimentale impliquant des jeunes chiens adultes injectés avec du plutonium décrit une incidence d'environ 30% d'OSA appendiculaire et 70% d'OSA axial, ce qui est différent des sites naturellement touchés^{70,249}.

L'OSA est une complication rare mais possible de la radiothérapie¹⁰⁹. Environ 3,4% des chiens irradiés pour le traitement de STM ont développé un OSA au niveau du champ de radiation²⁴⁹. Dans une autre étude expérimentale, 21% des chiens recevant une radiothérapie intra-opératoire suivie d'une radiothérapie externe de la colonne vertébrale développèrent un OSA après le traitement²⁴⁹. Dans cette étude, les OSA secondaires à l'irradiation survinrent entre 1,7 et 5 ans²⁰⁹. Une autre étude rapporte que 3% des chiens irradiés pour le traitement d'épulis acanthomateux (tumeur au niveau de la gencive provenant du ligament périodontal) ont développé un OSA^{9,293,343}.

Chez l'Homme, la génèse des OSA a été reliée aux gènes *Rb* du rétinoblastome et *p53*^{136,178}. Chez le Chien, le rôle de certaines mutations génétiques et de plusieurs facteurs moléculaires dans la génèse des OSA est étudié (se référer au **tableau 6**).

Ainsi, la mutation du gène *p53*, suppresseur de tumeur, et sa surexpression sont retrouvées dans les cas d'OSA appendiculaires qui sont plus agressifs que ceux des os plats n'ayant pas cette surexpression^{136,335}. Quand les cellules d'OSA sont génétiquement modifiées afin de remplacer leur *p53* mutant, elles perdent leurs caractéristiques prolifératives et meurent par apoptose¹⁵⁶.

L'altération de plusieurs facteurs de croissance, cytokines et hormones a été aussi reliée à la pathogénèse des OSA (se référer au **tableau 6**). Ainsi la GH (*growth hormone*) pourrait avoir une relation avec les OSA^{91,193,194}. Des études sur l'IGF-1 (*insulin growth factor-1*) et son récepteur ainsi que sur le HGF (*hepatocyte growth factor*) et son récepteur c-MET ont prouvé que ces facteurs peuvent contribuer au phénotype malin⁹⁵.

La surexpression de *erbB2*, un proto-oncogène codant pour le récepteur du facteur de croissance-2 (HER-2) peut se produire et constitue une étape importante pour la transformation tumorale ; une étude a permis d'observer la croissance dans 86 % des lignées cellulaires d'OSA canin et dans 40% des échantillons cliniques ayant cette surexpression¹⁷⁹.

Un gène suppresseur de tumeur, *Pten*, est muté ou sous exprimé dans un haut pourcentage d'OSA canins¹⁷⁷.

La surexpression de l'oncogène *Sis* a été aussi observée dans les lignées cellulaires d'OSA canin. Cet oncogène code pour PDGF (*platelet derived growth factor*) et pourrait contribuer à la pathogénèse de certains OSA^{79,80,299,343}.

La surexpression de KIT, un récepteur tyrosine kinase, ainsi qu'un déséquilibre allélique au niveau de ce locus est un facteur prédictif chez les OSA pédiatriques de l'Homme. Pour le moment, aucune étude n'a évalué cette surexpression chez les OSA canins^{168,187}.

Les métalloprotéinases de la matrice 2 et 9 sont présentes en grande quantité dans les lignées cellulaires d'OSA canin et pourraient jouer un rôle dans la progression locale de la tumeur ainsi que sa métastase à distance^{131,149,152}.

Similairement, la présence de Ezrin, une protéine de connexion cytomembranaire, est associée à un phénotype métastatique chez les chiens atteints d'OSA^{222,226}.

L'expression de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), acteur de la tumorigénèse, est augmentée chez les OSA canins, et son importance pronostique reste controversée^{335,343}.

De même, les facteurs modulant la croissance vasculaire, la néo-vascularisation représentent des acteurs clefs du développement et de la progression de la tumeur⁶¹. Dans les cas d'OSA ayant déjà métastasé, la densité vasculaire semble être plus importante, et pourrait potentiellement représenter un indicateur de comportement biologique³³⁷.

Le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) est un facteur pro-angiogène associé à l'angiogénèse et à la progression tumorale. VEGF a pu être mesuré dans le plasma des chiens atteints d'OSA, alors que les concentrations n'étaient pas mesurables dans le plasma des chiens sains. La signification biologique de cette découverte n'a pas encore été établie²⁴⁶.

L'angiostatine, un inhibiteur de l'angiogénèse, a été mesuré dans l'urine des chiens atteints de tumeur osseuse primitive et était absent une fois la tumeur excisée²³⁸.

Le marqueur de prolifération ki-67 est surexprimé dans les cellules d'OSA canin, mais la signification de cette découverte n'est pas établie³⁵⁶.

L'immortalisation des cellules tumorales grâce à des modifications de la biologie des télomères a été étudiée et une étude sur plusieurs tumeurs dont les OSA. La surexpression du gène de la télomérase reverse transcriptase a été mise en évidence dans ces tumeurs³⁴³.

Tableau 6 : Les différents facteurs moléculaires et génétiques associés aux ostéosarcomes canins et leur rôle^{213,343}.

Facteur moléculaire	Rôle
Facteur P53	Muté ou surexprimé
IGF-1/IGF-1R	Pourrait contribuer au phénotype malin
HGF/c-MET	Pourrait contribuer au phénotype malin
ERB-2/HER-2	Surexprimé dans plusieurs lignées d'OSA canin
PTEN	Muté ou inhibé dans un haut pourcentage de cellules OSA
Sis/PDGF	Surexprimé chez certaines lignées cellulaires d'OSA
Métalloprotéinases de la matrice	Surexprimées chez les OSA
Ezrin	Associé au phénotype métastatique des OSA
COX-2	Surexprimé dans certaines lignées, plus ou moins facteur pronostic
Facteurs angiogéniques	VEGF mesurable chez les chiens atteints d'OSA, angiostatine présente dans l'urine des chiens atteints d'OSA
gène de la télomérase reverse transcriptase	Activé chez certains OSA canins

c) Etude clinique

La plupart des chiens atteints d'OSA présentent une histoire de boiterie progressive sur plusieurs semaines à quelques mois et une enflure locale³⁴¹. Un trauma peut-être rapporté avant la boiterie, ce type d'anamnèse peut souvent entraîner des erreurs de diagnostic^{34,341,343}.

La douleur est due aux micro-fractures ou à l'ostéolyse du périoste lorsque la tumeur s'étend du canal médullaire.

Certains chiens peuvent présenter une boiterie aiguë et sévère bien que les fractures pathologiques représentent moins de 3% de toutes les fractures vues^{341,343}. Les OSA traversent très rarement les articulations, ce qui serait dû aux inhibiteurs de collagénase de la synovie^{213,341,343}.

Les signes cliniques associés aux OSA du squelette axial sont variables et dépendent du site atteint, variant du gonflement localisé avec ou sans une dysphagie (pour les sites oraux), exophtalmie et douleur à l'ouverture de la bouche (pour l'orbite ou la mandibule caudale), une difformité faciale et un écoulement nasal (pour les sinus et les cavités nasales), une hyperesthésie avec ou sans signes neurologiques (lors d'OSA spinal).

Les chiens atteints d'OSA des côtes sont présentés généralement avec une masse douloureuse et palpable³⁴³.

Les chiens avec des métastases pulmonaires peuvent rester asymptomatiques pendant de nombreux mois, mais peuvent développer des signes non spécifiques tels qu'inappétence et léthargie. Une ostéopathie hypertrophique peut se développer chez les chiens ayant des métastases pulmonaires²⁰⁵.

Des altérations dans le métabolisme la synthèse protéique les pertes urinaires d'urée et le flux de carbohydrates ont été documentées chez les chiens atteints d'OSA. Ces signes sont déjà présents même chez les chiens ne présentant pas de cachexie³³⁵.

Un système de détermination du stade clinique pour les sarcomes du squelette a été décrit chez l'Homme (Système d'Enneking). Ce système est basé sur le grade histologique, le site de la tumeur primitive, la présence de métastases locales ou à distance^{310,343}.

Lors du bilan d'extension, une analyse sanguine doit être effectuée, des radiographies des poumons ainsi qu'une aspiration à l'aiguille fine des nœuds lymphatiques régionaux.

Trois stades cliniques sont définis : le stade 1 (bas grade histologique, les lésions sont sans métastase), le stage 2 (haut grade, les lésions sont sans métastase), le stade 3 (métastases régionales ou à distance quel que soit le grade histologique). Les stades sont subdivisés en région anatomique : A intracompartimental et B extracompartimental (les os, les espaces intra-articulaires, et les espaces délimités par des fascias constituent des compartiments) ; basé sur ce système la plupart des chiens ayant un OSA seraient du stade 2 B³⁴³.

Les cellules des OSA produisent une matrice extracellulaire d'ostéoïde, et la présence de ce matériel est la base du diagnostic histologique. Les caractéristiques des OSA peuvent varier d'une tumeur à l'autre, et très souvent des trop petites biopsies peuvent conduire à des faux diagnostics de CS, fibrosarcome, HSA ou d'os simplement réactif^{93,310}.

Il existe de nombreuses sub-classifications des OSA basées sur la quantité de matrice et les caractéristiques des cellules : OSA ostéoblastique, chondroblastique, fibroblastique, peu différencié, OSA télangiectasique²². La coloration à l'alkaline phosphatase est d'une grande aide pour différencier les OSA d'autres tumeurs des tissus conjonctifs^{50,196,341}.

d) Pronostic

Le pronostic des chiens atteints d'OSA est sombre. Au moment du diagnostic, 10% à 20% des chiens ont déjà une atteinte multicentrique.

Les poumons sont le site le plus commun de métastases, mais les métastases peuvent aussi toucher d'autres os ou d'autres tissus mous²¹¹. La métastase à distance s'effectue très rapidement par voie hématogène, mais une extension aux nœuds lymphatiques régionaux peut parfois survenir.

Différents facteurs peuvent influencer sur le pronostic, comme la localisation de la tumeur, le grade (se référer au **tableau 7**). Il existe des cas d'OSA ayant eu une régression spontanée sans traitement spécifique^{50,213,343}.

Le comportement biologique des OSA non appendiculaires semble être similaire aux OSA appendiculaires, à l'exception de la mandibule et du reste du calvarium qui peuvent avoir un comportement moins agressif⁶⁹.

Ainsi, les chiens atteints d'OSA de la mandibule traités avec une mandibulectomie ont un taux de survie de 71 % à 1 an^{271,327}. Au contraire, les chiens atteints d'OSA de la maxille traités avec une maxillectomie n'ont une médiane de survie que de 5 mois²⁹⁴. Chez les OSA mandibulaires, le polymorphisme nucléaire, l'index mitotique et le taux de nécrose constituent des facteurs histologiques pronostiques¹²³.

Une étude évaluant la réponse au traitement des OSA de l'orbite a rapporté une espérance de vie longue après une exérèse chirurgicale complète^{213,343}. Le même type de comportement a été observé pour les OSA des os plats chez l'Homme^{116,200,247}.

L'espérance de vie médiane des chiens atteints d'OSA touchant les côtes va de 3 mois pour les chiens traités avec une résection de la côte à 8 mois pour les chiens traités avec une résection et une chimiothérapie adjuvante¹¹⁶.

Les OSA de la scapula semblent avoir un mauvais pronostic même si le patient est traité avec la chirurgie et la chimiothérapie. En ce qui concerne les OSA des os plats, la petite taille des chiens ainsi que le caractère total de l'exérèse constituent des indicateurs de meilleur pronostic^{50,65}.

Les OSA des vertèbres sont peu fréquents ; cependant des rapports de cas décrivent une agressivité locale et un comportement systémique⁶⁵. Dans une étude portant sur 15 chiens traités avec une chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, la médiane de survie était de 4 mois¹⁰³.

Les chiens atteints d'OSA distal aux articulations tarsocrurales ou antébrachio-carpales semblent avoir une espérance de vie plus longue que les chiens atteints d'OSA au niveau des sites appendiculaires ; toutefois le potentiel de métastase à distance reste très élevé pour ces sites³⁰⁹.

D'après une étude portant sur 162 chiens atteints d'OSA appendiculaire et traités avec seulement une amputation, les chiens de moins de 5 ans atteints d'OSA ont une espérance de vie plus courte que les chiens plus vieux^{190,309}.

Les chiens ayant un OSA appendiculaire traités avec une amputation seule ont une espérance de vie médiane allant de 3 à 4 mois.

Si l'amputation est complétée avec une administration de cisplatine, l'espérance de vie médiane augmente alors de 9 à 11 mois³⁴¹. L'espérance de vie obtenue chez les chiens atteints d'OSA varie selon le type de traitement effectué.

La taille de la tumeur ainsi qu'une localisation au niveau de l'humérus semblent être associés à un moins bon pronostic. Le haut grade de la tumeur semble être aussi un facteur négatif pour le pronostic³⁴¹. Les OSA d'origine endostée de haut grade sont associés à une agressivité locale et un pouvoir métastatique élevé²⁰.

Les chiens montrant des signes cliniques depuis longtemps avant le diagnostic et la chirurgie (plus de 30 jours) sont plus susceptibles de développer une progression de la maladie durant la chimiothérapie et d'être euthanasiés¹²⁷.

Les chiens présentés avec un stade 3 c'est-à-dire avec des métastases visibles, ont un moins bon pronostic.

D'après une étude rétrospective portant sur 228 chiens atteints d'OSA appendiculaire, seulement 4,4% des chiens présentent des métastases au niveau des nœuds lymphatiques régionaux au moment de l'amputation. La médiane de rémission et l'espérance de vie médiane des chiens n'ayant pas de métastase au niveau des nœuds lymphatiques (7,6 mois et 10,2 mois) sont statistiquement plus longues que celles des chiens ayant des nœuds lymphatiques infiltrés (1,5 et 2 mois)^{77,105}.

Les phosphatases alcalines (PAL) élevées sont associées à un moins bon pronostic chez les chiens atteints d'OSA appendiculaire (se référer **au tableau 7**)^{77,105}.

Les chiens atteints d'OSA ayant des PAL totales (tPAL) et l'isoenzyme de l'os PAL (bPAL) normales avant tout traitement vivent plus longtemps que les chiens montrant une élévation de ces enzymes. L'espérance de vie médiane des chiens ayant des tPAL normales ou augmentées est de 12,5 et 5,5 mois, respectivement ; l'espérance de vie médiane des chiens ayant des bPAL normales ou augmentées est de 16.6 et 9.5 mois⁷⁷.

Ainsi, une élévation des tPAL ou de bPAL (supérieures à 110 U par litre ou à 23 U par litre respectivement) est associée à un temps de rémission et d'espérance de vie plus courts. Si les chiens amputés ne présentent pas de retour à la normale des PAL dans les 40 jours suivant l'opération, ils sont susceptibles d'avoir des métastases plus rapidement^{12,352,353}.

La mesure des mutations de *p53* a été associée à la présence du gène de résistance aux drogues *Mdr-1*, et a été associée *in vitro* à la résistance au cisplatine. La présence de la résistance aux drogues via la mesure de *Mdr-1* ou de la glycoprotéine P a été associée à un mauvais pronostic chez les patients humains atteints d'OSA ou de CS de haut grade³¹⁵. Ce type de résultat n'a pas encore été démontré pour les OSA. D'autres études ont identifié la protéine de choc thermique-72 (HSP-72) comme étant pronostique de la réponse à la chimiothérapie adjuvante pour les OSA chez l'Homme²²⁶.

Une étude sur 44 cas d'OSA canins a permis d'identifier que 77,3% des cas exprimaient la COX-2²²⁶. La plupart des cas a une positivité pauvre à modérée. Les chiens qui ont une forte expression de la COX-2 au sein de leur OSA ont statistiquement un temps de survie diminué. L'espérance de vie médiane des chiens n'exprimant pas la COX-2 est de mois contre 11,9 et 2,7 mois pour ceux exprimant la COX-2 de façon modérée ou forte¹²¹. Cependant, toutes les tumeurs n'expriment pas de façon exagérée la COX-2, et de plus l'identification semi quantitative de la COX-2 n'est pas corrélée à son activité enzymatique³⁴¹.

Tableau 7 : Variables influençant le pronostic chez les chiens atteints d'ostéosarcome⁴¹.

Pas d'influence	Bonne influence	Mauvaise influence
Amputation ou non	Mandibule	Age jeune
Sexe	Tumeur juxtacorticale	Métastases lors de la présentation
Race	Large volume	Alcaline phosphatases élevées
Variant histologique	Bas grade	Tumeur primaire sur les vertèbres
Site (sauf mandibule et métacarpe/tarse et doigt)		

2. Chondrosarcome (CS)

a) Définition et épidémiologie

Chez le Chien, les tumeurs osseuses primitives autres que les OSA représentent entre 5% et 10% des néoplasmes osseux^{39,40,248,343}. Ces tumeurs sont les chondrosarcomes (CS), les hémangiosarcomes, les fibrosarcomes, les lymphomes, les myélomes et plasmocytomes.

Les CS représentent la tumeur osseuse primitive la plus courante après les OSA chez le Chien^{46,343}. Les CS extra-squelettiques sont rares chez les animaux, mais ils représentent 1% à 13% des CS touchant l'espèce canine^{242,248}.

D'après l'étude de Popovitch *et al.*, portant sur 97 chiens atteints de CS³⁹, la moyenne d'âge est de 8,7 ans (de 1 à 15 ans) et les Golden Retrievers ont un risque plus important de développer un CS. Aucune prédisposition de sexe n'a été démontrée²⁴⁸.

Les CS squelettiques touchent fréquemment les cavités nasales (site le plus fréquent chez le Chien)^{39,151,343}, les côtes, et le pelvis, les vertèbres, les os de la face, les doigts, l'os pénien, se développant à partir du cartilage squelettique⁴.

Ils peuvent aussi se développer dans des tissus extra squelettiques qui possèdent des tissus cartilagineux préexistants ou non comme les poumons, le cœur (péricarde, oreillette droite,

valves cardiaques), l'omentum, la rate, le rétro péritoine, le foie, les glandes mammaires^{49,216,227,242,276}.

b) Etiopathogénie

Les CS proviennent des chondrocytes. Le développement de ces tumeurs se fait en parallèle de la chondrogénèse fœtale⁷².

L'étiologie exacte des CS est inconnue mais certains peuvent toucher des chiens ayant une exostose cartilagineuse multiple^{39,46,242,248,329}.

c) Etude clinique

Les signes cliniques des chiens atteints de CS varient selon la localisation de la tumeur. Si le squelette appendiculaire est touché, le Chien pourra être présenté pour une masse ou une boiterie. Pour les autres localisations, une masse, une zone douloureuse ou des écoulements anormaux (CS nasal) pourront être la raison de consultation^{248,343}.

Histologiquement, les CS sont composés de cellules cartilagineuses anaplasiques produisant une matrice cartilagineuse. Un *grading* histologique a été mis en place. Le tissu normal cartilagineux peut être coloré avec du bleu de toluidine et du bleu d'alcian⁴⁶.

Comme pour les CS de l'Homme, différents sous types de CS canins peuvent être définis : le sous-type myxoïde, le sous-type conventionnel, le plus fréquemment trouvé dans les CS squelettiques et le sous type mésenchymateux, plus rare et souvent trouvé dans les CS extra-squelettiques⁵.

Le sous-type myxoïde est formé de lobules de stroma myxoïde contenant des ilots de collagène et de cartilage. Le CS myxoïde est le moins fréquemment rencontré des sous-types de chondrosarcome, et a été rapporté dans des cas de CS extra-squelettiques^{6,114,197}. Les CS de sous-type mésenchymateux peuvent avoir plusieurs formes différentes : un type modérément à très différencié en tissu chondroïde, et un second type indifférencié de cellules mésenchymateuses rondes à ovales malignes organisées en plaques^{242,276,5}.

Chez le Chien, les CS mésenchymateux se développent le plus souvent au niveau de l'os sino-nasal et constituent le sous-type de CS le plus commun dans cette localisation. Ils peuvent aussi toucher les côtes^{6,4}.

Les chondrocytes néoplasiques sont positifs pour la NSE, et peuvent montrer une réactivité pour la vimentine et pour la protéine pS-100 de façon variable⁴⁶.

d) Pronostic

Chez L'Homme, la différenciation des sous-types de CS est importante car le taux de métastase varie entre 50% à 100% dans le cas des CS de sous-type méenchymateux extra-squelettiques contre 0 à 20% dans le cas des CS myxoïdes extra-squelettiques³¹⁰. Les CS de sous-type méenchymateux extra-squelettiques de l'Homme ont une moyenne d'apparition des métastases de 10 mois^{248,281}.

Les CS dans l'espèce canine sont lents à métastaser, et la localisation importe plus que le grading de la tumeur. Ainsi, les CS spléniques semblent être associés à un fort taux de métastase⁴.

Bien que l'invasion locale soit fréquente dans l'espèce canine, les métastases à distance n'ont pas été décrites dans le cas de CS de sous-type méenchymateux, alors que des métastases pulmonaires ont été notées dans des cas de CS myxoïde de la rate^{49,216,242,257,247,346}.

La médiane de survie des chiens atteints de CS est de 7 à 19,3 mois selon le traitement (radiothérapie, rhinotomie et radiothérapie, rhinotomie seule), et la métastase est rarement décrite dans ces cas.

L'espérance de vie médiane pour les chiens atteints de CS extra-squelettique varie entre 6,4 mois et 2,9 ans avec traitement, dépendant du site et du grade de la tumeur primaire³²⁹.

Dans une étude rétrospective portant sur 31 chiens atteints de CS non nasal, les chiens traités avec une résection large de la tumeur ont une moyenne d'espérance de vie de 8,3 ans³²⁹. Les chiens ne recevant aucun traitement ont une espérance de vie de 1,4 an^{197,200,329}.

Le type de traitement et le grade de la tumeur sont des facteurs pronostiques de l'espérance de vie. Le pourcentage de métastase est de 28% pour les chiens traités et 15% pour les non traités (pas de différence statistique)³²⁹.

La chirurgie avec exérèse complète permet d'augmenter l'espérance de vie des chiens atteints de CS non nasal, sans diminuer le taux de métastase. Dans cette étude, les métastases se sont produites sur environ un cas sur quatre après exérèse chirurgicale²⁴⁷.

Les chiens atteints de CS des côtes ont une médiane de survie très variable. Une étude sur 15 chiens traités avec une résection en bloc des côtes a montré une espérance de vie médiane de 2,9 ans^{248,329}.

La médiane de survie des chiens atteints de CS au niveau des membres et traités uniquement avec amputation est de 1,4 an, et la mort est souvent associée à la maladie métastatique^{42,166,270,281,343}.

C.Sarcomes des tissus vasculaires

1. Hémangiosarcome (HSA)

a) Définition et épidémiologie

Les hémangiosarcomes (HSA) sont des tumeurs malignes dérivées des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins.

Les HSA sont caractérisés par un fort taux de mortalité (excepté pour les HSA cutanés ou dermiques superficiels ne présentant pas d'infiltration subdermique). De part leur origine cellulaire, tout site anatomique peut être touché par cette tumeur^{213,281,285,343}.

Les HSA touchent plus souvent les chiens que les autres espèces et représentent environ 5% des tumeurs non cutanées malignes, et 12% à 21% des tumeurs d'origine mésenchymateuse chez le Chien. Les HSA représentent 2.3% à 3.6 % des tumeurs cutanées du Chien, et 45% à 51% des tumeurs malignes spléniques^{42,239,270}.

Les HSA touchent les chiens d'âge moyen à âgés (de 9-10 ans), bien que certaines études rapportent des cas touchant des chiens jeunes (5-6 mois à quelques années)^{42,239,266,270,281,290}. De très nombreuses études ont rapporté une sur-représentation des Bergers Allemands, Golden Retrievers, et Labradors Retrievers, avec une possible prédisposition chez les mâles^{42,270,290}.

Les trois sites les plus fréquemment touchés sont la rate (28 à 50% des cas d'HSA : 2/3 des tumeurs spléniques du Chien sont malignes, et 2/3 de ces tumeurs sont des HSA), l'atrium et l'auricule droit (3% à 50% des cas : l'HSA est la tumeur cardiaque la plus fréquente), la peau ou les tissus sous cutanés (13% des cas)^{42,239,270,290,343}.

Cependant, les HSA peuvent toucher aussi le péricarde, le foie, les muscles, les poumons, le système nerveux central, le péritoine, les os et la cavité orale. Les HSA primaires touchant représentent moins de 5% des tumeurs osseuses³³⁵.

b) Étiopathogénie

La pathogénie précise des HSA canins est inconnue. L'exposition à des toxines comme le chlorure de vinyle, les dioxydes, les arsenics, les androgènes, l'irradiation sont associés chez l'Homme aux HSA^{310,335}. De plus, le sarcome de Kaposi, un néoplasme vasculaire, a été associé à l'herpès virus 8²⁶.

Chez les Beagles exposés à de grandes quantités de radiations ionisantes (pendant la gestation ou après leur naissance), le risque de développer un HSA est accru^{117,213,230,343}.

Les HSA cutanés sont diagnostiqués plus souvent chez les chiens à poils clairs et non pigmentés (Salukis, Whippets, Bulldogs blancs...), avec une faible couverture pileuse, et sont associés chez les chiens de laboratoires à l'exposition aux ultraviolets^{3,53,98}.

La dérégulation des voies moléculaires responsables de l'angiogénèse représente une étape importante dans la pathogénie des HSA.

Ainsi, des études ont démontré l'existence d'une abondante expression des facteurs de croissance angiogéniques tels que le *vascular endothelial growth factor* VEGF, le *fibroblast growth factor* FGF, et l'angiopoïétine-1 ANG-1, au sein des cellules hémangiosarcomateuses, de même qu'une expression concomitante des récepteurs pour ces molécules. Cela suggère un mécanisme de stimulation autocrine d'un ou plusieurs de ces récepteurs, aboutissant à une prolifération dérégulée ainsi qu'à la survie de ces cellules^{10,176}.

Ainsi, la surexpression de VEGF est suffisante pour transformer des cellules endothéliales murines immortelles en HSA, et *in vivo* la sur-expression de VEGF conduit à la formation de tumeur vasculaire chez la souris^{154,335}.

Des mutations au niveau du gène de *Von Hippel Lindau* suppresseur de tumeur, connu pour réguler la réponse cellulaire en induisant la transcription de HIF-1 (*hypoxia inducible factor-1*) et augmenter l'expression de facteurs de croissance angiogéniques tels que le VEGF, augmentent de façon importante le risque de développer des angioblastomes ou autres tumeurs chez l'Homme¹⁵⁷.

Les souris n'ayant pas de copie du gène *Vhl* ont une incidence plus importante de néoplasies vasculaires, dont les HSA¹⁵⁴.

De plus, la surexpression de *Hif-1* et de ses cibles géniques en aval a été démontrée au sein des angiosarcomes de l'Homme^{68,204,213,335,343,358}. Des mutations au niveau d'autres gènes suppresseurs de tumeur, tel que *p53*, *Pten*, *Ras*, et *Tsc2* sont impliquées dans la pathogenèse des HSA d'après des études effectuées chez la Souris, l'Homme et le Chien^{42,239,248,266,281,343}.

c) Etude clinique

L'anamnèse et les signes cliniques peuvent être extrêmement variés, et dépendent essentiellement de la localisation de l'HSA.

Les HSA sont extrêmement friables et les complications telles que la rupture et l'hémorragie sont fréquemment associées, pouvant entraîner une mort soudaine.

Des signes non spécifiques tels qu'une anorexie, des vomissements, une léthargie peuvent être rencontrés chez les chiens souffrant d'HSA. Il est commun chez les chiens souffrant d'HSA intra-abdominal ou intra-thoracique de présenter une faiblesse, des muqueuses pâles, et/ou un état de choc. Les épisodes de faiblesse peuvent être transitoires, dus à des pertes de sang aiguës discontinues. Dans ces cas là, la rupture de l'HSA provoque un hémopéritoine suivi par une réabsorption des globules rouges. Des épisodes similaires peuvent avoir été présents sur quelques jours voire des semaines.

Lors de l'examen clinique, les muqueuses seront pâles, avec un temps de recoloration capillaire augmenté, une tachycardie, un pouls faible et filant, du fluide intra-abdominal, une masse abdominale peut être également palpée³³⁶.

Les propriétaires peuvent aussi noter une distension abdominale, une dyspnée, une perte de poids.

Lorsque le cœur est atteint, les hémorragies peuvent conduire à une effusion péricardique ou intra-thoracique, qui peut résulter en une tamponnade cardiaque et insuffisance cardiaque droite^{42,236,283}. Lors de l'examen clinique, ces chiens présentent alors des signes d'insuffisance cardiaque droite, des bruits cardiaques assourdis et éventuellement des arythmies, de l'ascite et un pouls paradoxal pourra être présent¹¹⁵.

L'anomalie hématologique la plus fréquente est l'anémie ; généralement normochromique normocytaire polychromasique, régénérative. Cette anémie est due à l'hémolyse microangiopathique ainsi qu'aux hémorragies intra-cavitaires (associée aux autotransfusions).

Une leucocytose neutrophilique peut être observée, avec des jeunes neutrophiles, associée à une thrombocytopénie. Cette thrombocytopénie est significative dans 50% des cas d'HSA²⁸².

Les HSA touchant le cerveau peuvent provoquer une multitude de signes neurologiques, qui incluent convulsions, syndrome vestibulaire^{230,239,281}.

Les HSA cutanés généralement se présentent sous la forme de masses non ulcératives dermiques à sous cutanées, fermes, violet foncées à rouges.

Lorsque des tissus plus profonds sont touchés (comme les muscles, les fascias), le motif de présentation des chiens sera alors la présence d'une masse au niveau du muscle avec une boiterie possible, un œdème distal^{213,343}.

Le stade clinique doit être déterminé grâce à des radiographies thoraciques, une échographie abdominale, une échographie cardiaque dans le cas où un des signes cardiaques sont présents, et une cytoponction des nœuds lymphatiques régionaux (se référer au **tableau 8**)²³⁶.

Tableau 8 : Système permettant de déterminer le stade clinique des chiens atteints d'ostéosarcome.

T Tumeur primaire	
T0	Pas de tumeur
T1	< 5cm de diamètre, confiné au site primaire
T2	= ou > 5 cm ou rupturée , invasion des tissus sous cutanés
T3	Invasion des tissus adjacents, y compris les muscles
N nœuds lymphatiques régionaux	
N0	Pas de métastase au niveau des nœuds lymphatiques régionaux
N1	Nœuds lymphatiques régionaux envahis
N2	Nœuds lymphatiques distants touchés
M Métastase à distance	
M0	Aucune visible
M1	Métastase à distance
Stages	
1	T0 ou T1, N0 M0
2	T1 ou T2, N0 ou N1, M0
3	T2 ou T3, Nx, M1

L'analyse histologique permet d'établir le diagnostic définitif. Histologiquement, les HSA sont constitués de cellules endothéliales pléomorphes et immatures, formant des lacunes vasculaires contenant une quantité variable de globules rouges et de thrombi. Trois grades peuvent être attribués histologiquement^{92,325}.

Dans les cas de suspicion d'HSA, l'immunohistochimie pour le facteur de Von Willebrand (antigène proche du facteur VIII) ou pour CD31/PECAM peut être utilisée pour confirmer le diagnostic³⁴³. Dans le cas des HSA osseux, il y a lyse osseuse et invasion agressive des structures adjacentes, et la lésion peut être confondue avec un OSA télangiectasique²⁸².

d) Pronostic

Chez le Chien, les HSA constituent le sarcome métastasant le plus souvent au cerveau (14% à 29% de métastase cérébrale)^{42,281,336}, par voie hématogène (vers le foie, poumons, cerveau) ou par extension directe via implantation transabdominale (omentum, mésentère) via la rupture tumorale.

D'autres sites de métastase sont les reins, les muscles, le péritoine, les nœuds lymphatiques, les glandes surrénales, et le diaphragme. Environ 25% des chiens atteints d'HSA spléniques ont aussi un HSA au niveau de l'atrium droit. L'HSA peut être unique ou multiple, et dans ce dernier cas, il est difficile de déterminer quelle est la tumeur primitive³⁴³.

Le pronostic dépend du stage clinique, c'est pourquoi un bilan d'extension méticuleux doit être effectué (radiographies thoraciques (3 vues, les métastases pulmonaires d'HSA peuvent prendre une apparence nodulaire ou classique ou une apparence miliaire), une échocardiographie, une échographie abdominale, des biopsies et une analyse histologique)²⁸⁴.

L'espérance de vie des chiens atteints d'HSA dépend du stage clinique : les chiens de stage 1 ont un meilleur pronostic que ceux de stage 2 ou 3²³⁶. De même, le grade histologique (polymorphisme nucléaire, l'index mitotique et le taux de nécrose) joue un rôle pronostic^{117,281,331}.

La localisation de la tumeur primitive est importante pour établir le pronostic : les HSA cutanés sont généralement associés à de plus grandes espérances de vie^{42,285,350}.

Le pronostic pour les chiens atteints d'HSA viscéral traités avec seulement de la chirurgie est sombre, les médianes de survie vont de 19 à 86 jours, et moins de 10% vivent à 12 mois après la chirurgie^{236,284}.

La chirurgie associée à des protocoles de chimiothérapie incluant la doxorubicine augmente la médiane d'espérance de vie de 4,5 à 5,8 mois ; mais le taux de survie à 12 mois reste le même^{213,343}.

Pour les chiens atteints d'HSA non cutané recevant le même traitement (chirurgie et 5 injections de doxorubicine), les facteurs pronostics négatifs sont :

- l'âge (jeune)
- le haut grade histologique et degré de dédifférenciation
- une résection chirurgicale incomplète³¹⁸.

L'utilisation de l'immunothérapie (LMTPE, muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine encapsulé dans un liposome), en plus de la chimiothérapie et de la chirurgie, permet d'augmenter la médiane de survie à 8,8 mois^{42,283,318}.

Certaines études ont démontré que les HSA de stage 1 ont un pronostic plus favorable que les stages 2 quand la chimiothérapie est utilisée²³⁶. Une étude utilisant un système de grade histologique rapporte que les tumeurs de bas grade bien que rares, ont un meilleur pronostic que celles ayant un grade intermédiaire ou élevé³³¹.

D'après l'étude de Ward *et al.*, l'exérèse chirurgicale des HSA cutanés impliquant le derme permet d'obtenir une médiane d'espérance de vie d'environ 2,1 ans³³¹. Les tumeurs envahissant ou provenant des tissus sous cutanés et des muscles ont une médiane de survie de 5,5 mois et 9,9 mois respectivement, sans différence statistique. En conséquence, une thérapie adjuvante devrait être conseillée pour les HSA sous cutanés ou musculaires^{11,75,336}.

Le pronostic pour les HSA atriaux est sombre. D'après une étude impliquant neuf chiens atteints d'HSA de l'atrium droit traités chirurgicalement, la moyenne de survie est de 4 mois. D'autres études portant sur des chiens atteints d'HSA péricardique, traités chirurgicalement et avec ou non de la chimiothérapie, rapportent une espérance de vie médiane comprise entre 4 à 7 mois^{71,264,277,329}.

2. Lymphangiosarcome (LPS)

a) Définition et épidémiologie

Les lymphangiosarcomes (LPS) sont des tumeurs rares ayant pour origine les cellules endothéliales des vaisseaux lymphatiques.

Les LPS apparaissent généralement chez les chiens de taille moyenne à grande, plus fréquemment chez les mâles, âgés de 8 semaines à 13 ans, avec une médiane d'âge de 5 ans^{310,335}.

b) Etiopathogénie

En médecine humaine, les LPS sont directement liés aux lymphoedèmes chroniques et une prédisposition génétique a été mise en cause. Certaines anomalies chromosomiques ont été cependant décrites sous forme de délétions ou translocations du chromosome 17, ou d'anomalies numériques à type de monosomie 22, monosomie X ou trisomie 2⁷¹. Cependant, la cause exacte des LPS chez le Chien n'a pas encore été établie.

c) Etude clinique

Le plus souvent, les LPS touchent les tissus sous cutanés. Ce sont des masses molles qui présentent une croissance rapide et invasive^{133,340,334,340,343}.

Dans la plupart des cas, les signes cliniques associés sont un œdème extensif, un mauvais drainage lymphatique ou une masse kystique.

Lors du bilan d'extension, outre les radiographies pulmonaires ainsi que les examens sanguins, une cytologie des nœuds lymphatiques régionaux doit être effectuée^{133,340}.

Histologiquement, ces tumeurs ressemblent à des cellules endothéliales normales formant des cordons et des canaux vasculaires, et pouvant être confondues avec des HSA, cependant aucun globule rouge ne peut être observé. Les LPS peuvent avoir un comportement local invasif, et les cellules sont positives pour l'antigène du facteur VIII et la vimentine³⁴³.

d) Pronostic

Les LPS ont un comportement métastatique modéré à élevé. Peu de cas ont été rapportés pour pouvoir déterminer le comportement biologique exact des LPS, cependant des métastases sont présentes à l'autopsie de la plupart des chiens atteints de LPS³⁴⁰. Ainsi, les LPS font preuve d'un comportement agressif local et métastasent par voie hématogène et lymphatique, pouvant toucher la plèvre et le thorax^{213,343}. Les espérances de vie des chiens atteints de LPS restent courtes (moins de 1 an).

II. Modalités thérapeutiques

La connaissance de la nature du sarcome permet de prédire son comportement et d'adapter le traitement. Selon le type de sarcome, le stade clinique, et la volonté des maîtres, différentes options thérapeutiques peuvent être proposées.

Ainsi, une thérapie « agressive » peut être mise en place, mettant souvent en jeu la chirurgie, la chimiothérapie, et la radiothérapie. Des traitements plus « conservateurs », à but palliatif, peuvent être proposés. Enfin, de nouvelles options thérapeutiques sont en voie de développement. Elles ciblent les acteurs ou les étapes nécessaires à la cancérogénèse et constituent des perspectives prometteuses dans la gestion des sarcomes.

A. Thérapies possibles

Les modalités de traitement comme la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie, l'hyperthermie, et les thérapies ciblées ont été développées afin de lutter efficacement contre les sarcomes canins.

1. Chirurgie

La chirurgie constitue le traitement de choix de la plupart des sarcomes^{201,342,343}.

La chirurgie oncologique impose non seulement d'enlever la tumeur ou l'organe atteint, mais aussi une marge de tissus sains autour de la tumeur et les nœuds lymphatiques régionaux si le bilan d'extension est positif (cas pour les sarcomes connus pour métastaser au niveau des nœuds lymphatiques).

Macroscopiquement, les STM semblent être délimités par une capsule fibreuse. Mais en réalité ce n'est qu'une pseudocapsule formée de cellules tumorales comprimées infiltrant les tissus sains et les marges histologiques sont peu définies³⁴².

Une marge de 2 à 3 cm doit être présente et les plans de dissection ne devraient être composés que de tissu sain. Toutes les zones d'adhérence devraient être excisées en bloc^{213,343}.

La chirurgie peut être envisagée de façon curative. Dans ce cas là, le but est de guérir l'animal, et le chirurgien doit effectuer une exérèse totale de la tumeur, avec des marges histologiquement saines. La chirurgie palliative permet, en réduisant le volume tumoral,

d'atténuer les signes cliniques et d'augmenter la qualité de vie de l'animal. L'amputation est parfois nécessaire en cas de tumeur volumineuse envahissant des structures multiples dont l'exérèse, malgré les différents procédés de reconstruction, ne permettrait pas l'emploi du membre^{196,201,281}.

L'association avec d'autres traitements permet d'augmenter le taux de guérison dans de nombreux cas. La chimiothérapie est de plus en plus utilisée en premier pour faciliter des ablations chirurgicales secondaires, moins délabrantes, avec de meilleures marges de sécurité. La chimiothérapie réduit les indications de la radiothérapie ou l'étendue des volumes irradiés et ses doses lorsqu'elle reste nécessaire, et ainsi les séquelles à long terme du traitement³⁴³.

2. Radiothérapie

La radiothérapie consiste à envoyer des rayons ionisants sur une zone tissulaire ciblée. Les rayons ionisants créent directement des dommages au niveau de l'ADN et par l'intermédiaire de radicaux libres formés à partir de l'oxygène.

Les cellules à fort taux de prolifération (cellules néoplasiques et cellules à fort taux de renouvellement comme les cellules épithéliales de la muqueuse digestive, les cellules hématopoïétiques) sont très sensibles et les cellules à division lente sont affectées plus tardivement (cellules osseuses, cellules du système nerveux).

Le but de la radiothérapie est de diminuer la capacité des cellules tumorales à se multiplier en infligeant le minimum de dommages aux cellules saines. Ceci est possible en fractionnant les doses de rayons sur une période donnée. La dose totale d'énergie délivrée par kilogramme (gray Gy) doit engendrer le moins d'effet secondaire à long terme au niveau des tissus sains de la région ciblée.

La localisation de la tumeur, son volume (la croissance de la tumeur et sa vascularisation anormale entraînent une hypoxie partielle des tissus. Ce manque d'oxygène est responsable d'une moins bonne efficacité des rayons), sa vitesse de croissance (les cellules en division rapide sont plus radiosensibles que les cellules à faible taux de division) influent sur l'efficacité de la radiothérapie^{89,343}.

La radiothérapie peut être utilisée en tant que traitement adjuvant (c'est-à-dire complémentaire) à la chirurgie, pendant la chirurgie, avant la chirurgie (traitement

néoadjuvant), ou simplement en tant que seul traitement^{76,84,223}. Généralement cette modalité est considérée comme palliative et non curative²⁰¹.

Dans les cas où la radiothérapie est applicable, elle devrait être débutée 7 jours après la chirurgie. Cette période d'attente est nécessaire aux tissus cutanés pour se remettre des effets des rayons et pouvoir cicatriser correctement. La radiothérapie devrait être utilisée si l'exérèse chirurgicale est cliniquement ou histologiquement incomplète et qu'une réintervention chirurgicale est impossible.

Les tumeurs mésoenchymateuses sont les plus résistantes à la radiothérapie : ceci est dû à de multiples facteurs comme une fraction de croissance lente, le développement de régions hypoxiques^{66,76,213,341,342}. L'exérèse chirurgicale supprime le facteur d'hypoxie et augmente la fraction de croissance, c'est pourquoi la radiothérapie est plus intéressante après l'intervention chirurgicale^{335,343}.

L'utilisation de radioisotope pour le traitement des sarcomes reste peu fréquente. Cependant les radioisotopes, comme le samarium et le strontium, sont utilisés pour traiter les OSA de l'Homme et du Chien^{23,219}. À haute dose, le samarium délivre localement de 20 à 200 Gy respectivement au niveau de l'os sain et de la tumeur. L'utilisation de doses faibles à modérées de samarium permet de déposer l'équivalent de 20 Gy au niveau de l'OSA et le ratio dose délivrée à la tumeur/dose délivrée aux tissus sains est favorable²¹⁹. Chez les chiens traités, le samarium cause une myélosuppression pendant quatre semaines¹⁵⁸.

3. Chimiothérapie anti-tumorale

- Principe :

La chimiothérapie consiste à administrer des molécules cytotoxiques bloquant le cycle cellulaire ou entraînant des dommages irréversibles à l'ADN.

Les cellules les plus sensibles aux agents chimiothérapeutiques sont celles en division (c'est-à-dire les cellules néoplasiques, mais aussi les populations cellulaires se renouvelant rapidement, comme l'épithélium gastro-intestinal ou les cellules hématopoïétiques).

Les agents de chimiothérapie, de par leur action sur les cellules en renouvellement, ont une toxicité hématologique dans les 5 à 7 jours suivant l'administration et une toxicité digestive dans les jours qui suivent l'administration. Ces toxicités sont non spécifiques ; chaque famille d'agents de chimiothérapie a un mode d'action et une toxicité qui lui sont propres, c'est

pourquoi un suivi hématologique, biochimique et clinique de l'animal est nécessaire pendant la chimiothérapie (avant toute administration et au nadir, généralement une semaine après l'administration de l'agent, moment où sa toxicité est maximale).

L'impact de la chimiothérapie sur l'espérance de vie des chiens atteints de STM n'est pas démontré. Toutefois, la chimiothérapie permet significativement d'augmenter le temps de rémission chez l'Homme atteint de STM, quel qu'en soit le grade^{50,76,78,84,284}.

Certains sarcomes chez le Chien ont une sensibilité importante pour la chimiothérapie, à l'exemple des sarcomes histiocytaires malins et localisés, mais aussi des OSA et des HSA.

La chimiothérapie doit être considérée dans le cas de chiens présentant un stade clinique avancé (métastases à distance), ayant une tumeur inopérable du fait de sa taille ou de sa localisation, ou ayant une récurrence locale. De même les chiens atteints de STM de grade III, d'HSA, de synoviosarcome, d'OSA, de RMS, de STM au niveau d'organe interne, ou de STM oral représentent des candidats idéaux pour la chimiothérapie^{54,66,253,281,313}.

La chimiothérapie néoadjuvante (administration d'agent chimiothérapeutique avant l'intervention chirurgicale) joue un rôle important lorsque les tumeurs sont volumineuses et/ou disséminées. Elle peut permettre de faire diminuer le volume tumoral et de faciliter ainsi le geste d'exérèse^{213,346}.

Les agents de chimiothérapie peuvent être administrés systémiquement ou localement. L'aérosol-thérapie constitue une nouvelle voie d'administration de la chimiothérapie. Cette voie d'administration permet de délivrer de grandes concentrations au niveau des poumons chez les chiens ayant des métastases pulmonaires (de tout type de cancer)^{125,148,159}.

- Molécules couramment utilisées dans le traitement des sarcomes canins :

La majorité des agents chimiothérapeutiques utilisés pour le traitement des sarcomes appartient à la pharmacopée de médecine humaine et ne possède pas d'AMM vétérinaire.

Leur usage doit se faire en accord avec la cascade réglementaire d'utilisation des médicaments vétérinaires.

Il existe différentes familles d'agents chimiothérapeutiques (se référer au **tableau 9**) :

- les agents alkylants comme le cyclophosphamide, l'ifosfamide et la lomustine ou CCNU ;
- les anthracyclines comme la doxorubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone ;
- les antimétabolites comme le méthotrexate ;
- les poisons du fuseau comme la vinblastine, la vincristine, le paclitaxel ;

- les platins comme le cisplatine et le carboplatine^{213,346}.

➤ *Agents alkylants*

Le **cyclophosphamide** (EndoxanND) est une prodrogue activée par le foie. La posologie recommandée chez le Chien est de 250 à 300 mg/m² IV ou *per os* toutes les 3 semaines.

Les métabolites du cyclophosphamide (nor-moutarde et moutarde phosphoramidée) sont des agents alkylants bifonctionnels actifs sur toutes les cellules, quelque soit leur phase de cycle cellulaire.

Son efficacité est dose dépendante. Son élimination se fait par voie rénale à 90%. L'acroléine, un des métabolites du cyclophosphamide, est très irritante pour la muqueuse vésicale et peut entraîner une cystite hémorragique stérile. C'est pourquoi les mictions doivent être encouragées (promenades fréquentes, eau à volonté) après son administration. L'injection concomitante de mesna (mercaptoéthane sulfonate, UromitexanND), un agent uroprotecteur, diminue cette toxicité vésicale.

Anorexie, vomissements épisodiques et diarrhée passagère sont fréquents et généralement sans gravité. La toxicité hématologique doit être surveillée et un traitement prophylactique antibiotique peut être mis en place chez les animaux à risque^{213,346}.

L'ifosfamide est un isomère du cyclophosphamide. La posologie recommandée chez le Chien est de 375 à 400 mg/m² IV toutes les 3 semaines. L'ifosfamide est métabolisé en grande partie par le foie en métabolites actifs. Environ 50% à 70% est excrété par les reins. Les métabolites de l'ifosfamide (en particulier l'acroléine) peuvent causer une cystite hémorragique stérile.

L'ifosfamide doit être accompagné avec une diurèse saline agressive (18,3 ml/Kg/hr) 30 minutes avant son administration et 5 heures post administration. Il doit être administré avec du mesna (injection au début de la diurèse, 2 heures et 5 heures après l'injection d'ifosfamide).

La leucopénie et la thrombocytopénie engendrées par l'ifosfamide sont généralement faibles à modérée chez le Chien. Nausée et vomissements peuvent se produire, surtout à hautes doses ou lors d'injection IV rapide^{213,346}.

La **lomustine** ou **CCNU** est un agent alkylant de la famille des nitrosurées.

La lomustine est administrée par voie orale uniquement (BelustineND, réservé à l'usage humain hospitalier) et la posologie recommandée est de 50 à 90 mg/m² toutes les 3 semaines.

La lomustine est transformée en métabolites actifs par hydroxylation hépatique. Son

élimination se fait par voie biliaire (environ 70%) avec cycle entéro-hépatique et urinaire (30%) sous forme active. La lomustine engendre une toxicité hématologique sévère, une toxicité gastro-intestinale modérée et une toxicité hépatique chronique fatale^{213,346}.

➤ *Anthracyclines*

La **doxorubicine** ou **adriamycine** (adriblastineND) est un antibiotique naturel produit par une levure du genre *Streptomyces*. La posologie recommandée est de 30 mg/m² toutes les 2 à 3 semaines pour les chiens de plus de 10 Kg et de 1 mg/Kg pour les chiens de moins de 10 Kg, avec une dose cumulée maximale de 180 à 240 mg/m² (6 à 8 injections).

La doxorubicine est un agent intercalant, se combinant de manière irréversible à la topoisomérase II, inhibant ainsi la synthèse et la transcription de l'ADN. Elle forme aussi des radicaux libres toxiques pour les membranes cellulaires.

Elle est métabolisée par le foie en un dérivé dihydrogéné inactif, éliminé à 90% par voie biliaire.

La résistance des cellules néoplasiques se fait essentiellement par l'intermédiaire de la MDR (*multidrug resistance*).

La doxorubicine peut causer un choc histaminique et son injection doit être si possible précédée de corticoïdes. Sa toxicité gastro-intestinale est modérée. Une hypoplasie médullaire dose dépendante peut se produire et est réversible. Lors d'injection péri-veineuse, une nécrose cutanée locale se produit (par extravasation sanguine). La doxorubicine engendre une toxicité cardiaque aiguë lors d'injection trop rapide (troubles du rythme) et une toxicité cardiaque chronique cumulative.

La doxorubicine peut être incorporée dans un liposome (DoxilND). Cela permet d'augmenter le temps de demi-vie de la molécule dans l'organisme et d'être plus efficace. Le DoxilND est moins cardiotoxique que la doxorubicine¹⁵³.

L'épirubicine est un stéréo isomère de la doxorubicine, développé pour avoir la même activité anti-tumorale mais moins d'effets cardiotoxiques et myelotoxiques. L'épirubicine provoque les mêmes effets cardiotoxiques que la doxorubicine, mais à une dose cumulative plus élevée (1,7 à 2 fois plus élevée). Toutefois, son utilisation a peu été étudiée chez les chiens. Bien que l'épirubicine est moins cardiotoxique, elle semble provoquer une toxicité gastro-intestinale plus importante que la doxorubicine^{213,346}.

La **mitoxantrone** (NovantroneND, réservée à l'usage humain hospitalier) appartient à la famille des anthracénédiones de synthèse, et c'est une molécule apparentée à la doxorubicine. C'est un agent cytostatique intercalant. La posologie recommandée chez le Chien est de 5 à 6 mg /m² toutes les 3 semaines en IV stricte sur 3 à 5 minutes, après dilution dans 50 mL de NaCl 0,9%. Il n'existe pas de résistance croisée avec la doxorubicine.

La toxicité de la mitoxantrone est moindre que celle de la doxorubicine, et elle est moins cardiotoxique car n'induit pas la formation de radicaux libres. Son métabolisme est hépatique^{213,346}.

➤ *Antimétabolites*

Le **méthotrexate** (LedertrexateND, Methotrexate BellonND, NovatrexND) est un analogue et antagoniste de l'acide folinique ; il inhibe la synthèse des bases pyrimidiques et puriques.

La posologie recommandée *per os* est de 2,5 à 5 mg/m²/jour, IV 15 à 20 mg/m² par semaine. Son élimination se fait sous forme active dans les urines (plus de 80%) et donc les doses doivent être réduites en cas de réduction du débit de filtration glomérulaire.

Sa toxicité hématopoïétique est fréquente mais modérée. Le méthotrexate cause une toxicité gastro-intestinale parfois gravissime. Ses métabolites actifs peuvent précipiter dans les tubules rénaux lorsque le pH urinaire est inférieur à 7 et causer une toxicité rénale^{213,346}.

➤ *Poisons du fuseau*

La **vincristine** (OncovinND, Vincristine Pierre FabreND, Vincristine Roger BelonND) est un alcaloïde mitostatique extrait de la pervenche de Madagascar, *Vinca rosea*. Ce vinca alcaloïde inhibe la formation du fuseau achromatique responsable de la migration des chromosomes lors de la mitose.

La posologie recommandée est de 0,50 à 0,70 mg/m² en IV stricte toutes les semaines à 3 semaines. Un mécanisme de résistance existe par l'intermédiaire de MDR.

La vincristine est métabolisée par le foie, excrétée à 70% dans la bile et à 30% dans l'urine. Sa toxicité non spécifique est faible, mais elle peut entraîner une neurotoxicité très rare chez l'animal. Elle cause des phlébites et des nécroses cutanées lors d'extravasation^{213,346}.

La **vinblastine** (VelbeND) est un vinca alcaloïde extrait de *Cantharanthus roseus* ou de *Vinca rosea*. La posologie recommandée chez le Chien est de 2 mg/m² en IV stricte toutes les semaines à 2 semaines. La vinblastine a le même mécanisme d'action que la vincristine. Elle est métabolisée par le foie, excrétée essentiellement par voie biliaire. Elle engendre une

aplasie médullaire plus sévère que la vincristine et une toxicité gastro-intestinale modérée. Elle cause des phlébites et des nécroses cutanées lors d'extravasation^{213,346}.

➤ *Platinums*

Le **cisplatine** (CislatylND, réservé à l'usage hospitalier) a un mécanisme d'action comparable à celui des agents alkylants bifonctionnels : le platine forme des liaisons covalentes avec l'ADN au niveau des bases de guanine et la cellule finit par mourir.

La posologie recommandée chez le Chien est de 70 mg/m² toutes les 3 semaines en perfusion, (léthal par voie systémique chez le chat)^{97,234,317}.

Le cisplatine est néphrotoxique, il est donc recommandé de contrôler la fonction rénale ainsi que d'utiliser des protocoles de diurèse lors de l'administration.

Le protocole de diurèse utilisé le plus fréquemment est l'administration de solution saline 4h avant l'infusion de cisplatine dilué (NaCl 0.9 % à 18,3 ml/kg/heure, cisplatine dilué, donné sur 20 minutes au même rythme d'administration que la solution saline).

Cette administration doit être ensuite suivie par une diurèse sur 2h. L'utilisation de cisplatine encapsulé dans des liposomes permet d'utiliser une dose plus élevée sans nécessité de diurèse (350 mg/m²)^{213,343}.

Le cisplatine entraîne une toxicité gastro-intestinale systématique (vomissements, nausée) et nécessite une prémédication avec des anti-émétiques. La toxicité hématologique est modérée. Une toxicité neurologique (ototoxicité et neuropathie périphérique) existe mais reste rare.

Le **carboplatine** (Carboplatine TévaND, MerckND, FoldingND, AguetantND, Paraplatine BristolND, réservés à l'usage hospitalier) est un agent dérivé du platine, apparenté au cisplatine. La posologie recommandée chez le Chien est de 300 mg/m² toutes les 3 semaines en perfusion de courte durée.

Le platine libéré dans le plasma après administration IV se fixe à l'ADN et à l'ARN, inhibe la synthèse, transcription et réplication de l'ADN et la synthèse protéique.

Il est excrété dans les urines sous forme active. Sa toxicité rénale est moindre que celle du cisplatine. Cependant, il est exclusivement éliminé par les cellules rénales ; ainsi si la fonction rénale est réduite, l'élimination sera diminuée et la moelle osseuse sera exposée à la drogue pour une plus grande période de temps (risque de surdosage)³¹⁰.

Chez l'Homme, la dose de carboplatine est déterminée sur la connaissance de la clairance de créatinine et non par rapport à la surface corporelle^{213,346}. La toxicité hématologique est plus

marquée que le cisplatine, engendrant une neutropénie et une thrombopénie sévère. La toxicité gastro-intestinale est moins fréquente qu'avec le cisplatine^{155,343}.

Le **lobaplatine** est un platinum de troisième génération. Son mécanisme d'action leur est similaire. Les études l'évaluant pour le traitement des OSA canins décrivent l'obtention d'espérances de vie moindre que pour le carboplatine ou le cisplatine³⁴³.

Tableau 9 : Récapitulatif des principaux agents utilisés en chimiothérapie vétérinaire.

Famille	Molécule	Mécanisme d'action	Dose chez le Chien	Notes
Anthracycline	Doxorubicine	Agent intercalant de l'ADN, formation de radicaux libres	Si >10Kg : 30 mg/m ² IV q2-3 semaines Si <10Kg : 1 mg/Kg IV q2-3 semaines	Myélosuppression, toxicité gastro-intestinale, cumulative cardiaque (180 mg/m ²), hypersensibilité, nécrose tissulaire si extravasation
	Mitoxantrone	Agent cytostatique intercalant de l'ADN	5 à 6 mg /m ² IV q 3 semaines	Myélosuppression, toxicité gastro-intestinale, nécrose tissulaire si extravasation
Agent alkylant	Cyclophosphamide	Alkylation de l'ADN	250 à 300 mg/m ² IV q 3 semaines	Toxicité hématologique, gastro-intestinale, cystite hémorragique
	Ifosfamide		375 à 400 mg/m ² IV q 3 semaines	Myélosuppression, cystite hémorragique
	Lomustine		50 à 90 mg/m ² <i>per os</i> q3semaines	Myélosuppression, hépatotoxicité
platinum	Cisplatine	Liaisons covalentes avec l'ADN au niveau des bases de guanine	70 mg/m ² IV q 3 semaines	Néphrotoxicité, émétogène
	Carboplatine		300 mg/m ² IV q 3 semaines	Myélosuppression, toxicité gastro-intestinale
Poisons du fuseau	Vinblastine	Inhibiteur de la formation du fuseau achromatique	2 mg/m ² IV q 1 à 2 semaines	Myélosuppression, vésicant
	Vincristine		0,50 à 0,70 mg/m ² en IV q 1 à 2 semaines	Myélosuppression, vésicant, neuropathie périphérique
Anti-métabolite	Méthotrexate	Inhibiteur de la synthèse des bases pyrimidiques et puriques	2,5 à 5 mg/m ² /jour <i>per os</i> 15 à 20 mg/m ² IV	Myélosuppression, toxicité gastro-intestinale modérée

4. Immunothérapie

Le but de l'immunothérapie est de stimuler les défenses de l'organisme. Différentes approches peuvent être envisagées, dont l'administration de bactéries atténuées ou de portion de bactéries induisant la production de cytokines inflammatoires, de protéines toxiques provoquant l'apoptose cellulaire et la stimulation de l'immunité par le lipopolysaccharide^{190,318,343}.

Le LMTPE (muramyl tripeptide phosphatidylethylamine encapsulé dans un liposome) est un dérivé lipophile du dipeptide muramyl (MDP), une molécule synthétique qui ressemble à un fragment de la paroi de *Mycobacterium*. Le LMTPE est encapsulé afin de permettre une délivrance optimale dans l'organisme.

Lorsque le LMTPE est phagocyté, il active la production de cytokines inflammatoires, entraînant l'activation des monocytes et macrophages ayant une activité tumoricide potentialisée. Le LMTPE a été évalué pour traiter certains sarcomes dont les OSA et les HSA chez le Chien^{190,308,343}.

De même, les super-antigènes bactériens comme les entérotoxines A de *Staphylococcus aureus* (SEA) activent les cellules T, fortement cytolytiques et pouvant entraîner une régression des STM chez la souris. Les cellules T, en prolifération, produisent principalement des cytokines comme IL-2, TNF- α , IFN- γ . Les super-antigènes, associés à ces cytokines, provoquent une lyse tumorale efficace de même qu'une réponse immunitaire anti-tumorale systémique et représentent ainsi une modalité thérapeutique intéressante pour les OSA et HSA chez le Chien^{74,141,316}.

Par ailleurs, l'utilisation de complexe ADN-liposome (*liposome DNA complex* ou LDC) permet d'activer une réaction immunitaire anti-tumorale (cas des OSA, STM et HSA chez le Chien) et chez la souris de stimuler la sécrétion d'interleukines et d'interféron de type I³⁴³.

L'interleukine-2 joue un rôle très important au niveau de la réaction immunitaire, activant l'expansion clonale des cellules T, activant des cellules comme les macrophages, les cellules B, ayant pour conséquence la production de cytokines et la stimulation de l'immunité innée et adaptative^{3,145,146,259}. Ce type de thérapie a été envisagé, entre autres, pour traiter les OSA chez le Chien³⁴³.

Les interférons jouent un rôle clef dans la réponse immunitaire, et leur activité anti-tumorale est causée par l'inhibition directe et indirecte de la prolifération cellulaire, l'induction de l'apoptose cellulaire, un rôle anti angiogénique^{54,165}. L'interféron- γ permet l'activation physiologique des macrophages permettant la lyse des cellules tumorales d'HSA et d'OSA, et aussi facilite la présentation des antigènes aux cellules effectrices T^{140,316}.

Une autre approche est constituée par la fabrication de vaccin à partir de lysats de cellules tumorales de STM mélangés à des adjuvants, comme des cytokines immunostimulatrices. Ce type de vaccination pourrait permettre d'activer une réponse immunitaire anti-tumorale^{108,312,326}.

5. Hyperthermie

L'hyperthermie comme moyen thérapeutique permet l'élévation de température des tissus au-delà des normales physiologiques^{326,343}. Entre 39° et 42°C, l'hyperthermie permet d'entraîner des effets biologiques importants, qui incluent entre autres l'incapacité des tissus à réparer les dommages engendrés par l'irradiation, la ré-oxygénation tissulaire des tumeurs, un meilleur apport sanguin, l'induction d'une réponse de choc à la chaleur, et une stimulation immunologique³¹¹.

Ainsi, l'usage de l'hyperthermie permet d'optimiser l'efficacité de la radiothérapie puisque l'apport en oxygène au niveau de la tumeur est augmenté. L'hyperthermie peut être obtenue par l'administration de micro-ondes, d'ultrasons, ou par radio-fréquence³⁴⁶. L'élévation de température obtenue par ces équipements est typiquement non uniforme au sein de la tumeur.

Certaines études décrivent l'utilisation de l'hyperthermie associée à la radiothérapie, permettant d'acquérir un meilleur contrôle local (destruction des cellules tumorales) ainsi que d'augmenter le temps de rémission pour les STM^{108,312}.

Le contrôle local des STM acquis grâce à la radiothérapie associée à l'hyperthermie dure 2 ans (significativement plus long que les 11,3 mois obtenus avec la radiothérapie seule)³¹². L'hyperthermie systémique n'augmente pas le taux de réponse mais peut augmenter le risque de métastases^{312,335}.

6. Thérapie ciblée

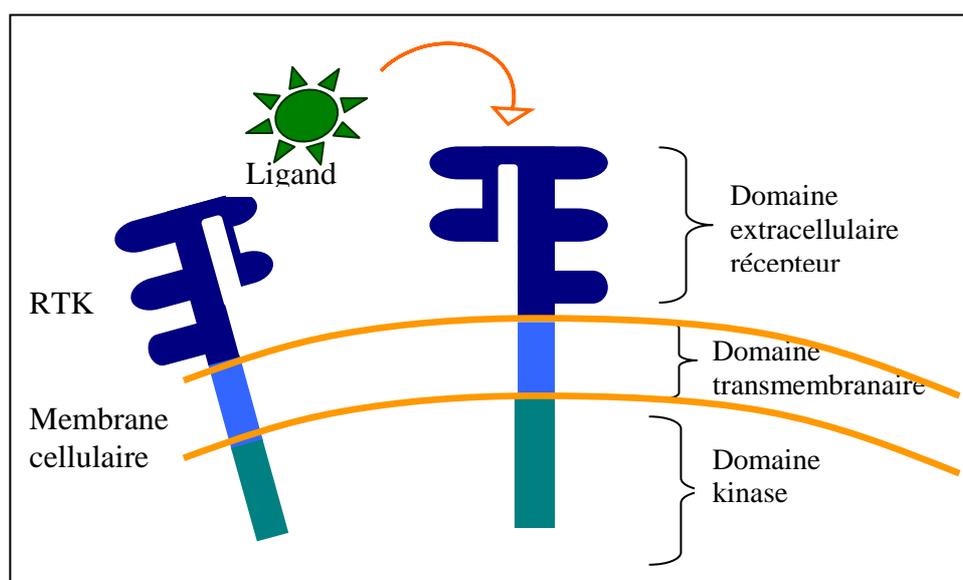
Le traitement des sarcomes en ciblant uniquement des molécules spécifiques aux cellules cancéreuses comme des signaux ou des protéines surexprimées représente une modalité thérapeutique intéressante et en voie de développement³⁴⁶.

a) Les inhibiteurs de récepteurs tyrosines kinases

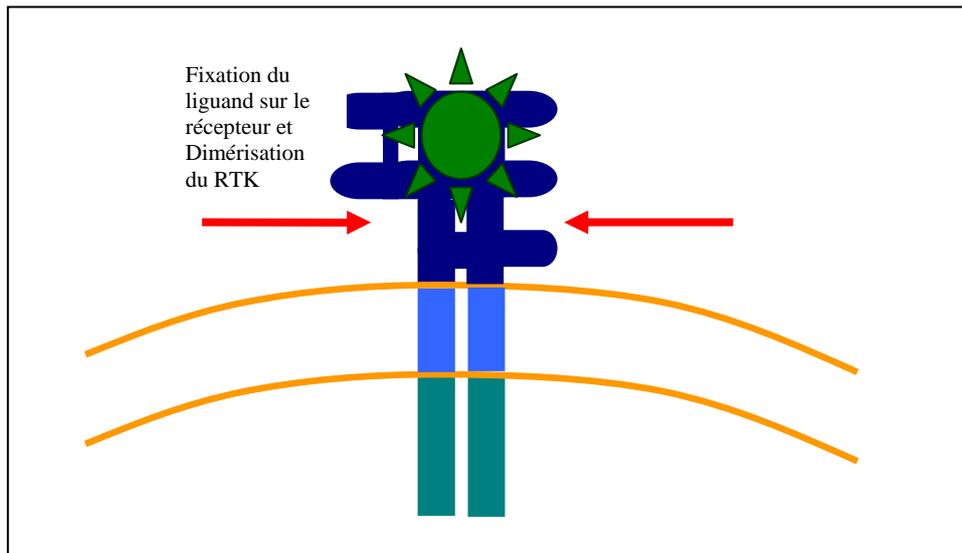
Les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) sont des protéines membranaires à activité kinase intracellulaire. Les RTK jouent un rôle important au niveau de la transduction des informations cellulaires, permettant de contrôler par exemple la croissance et la différenciation. L'inhibition de ces RTK constitue une cible potentielle contre certains cancers. La plupart des RTK est activée par la liaison de ligand (facteur de croissance), qui va entraîner une dimérisation et un changement de conformation spatiale (se référer à la **figure 1**). Ceci active le domaine intra-cytoplasmique de la protéine, permettant une auto-phosphorylation qui va initier tout un flot d'information par l'intermédiaire de messagers cellulaires.

Figure 1 : Fonctionnement d'un récepteur à activité tyrosine kinase.

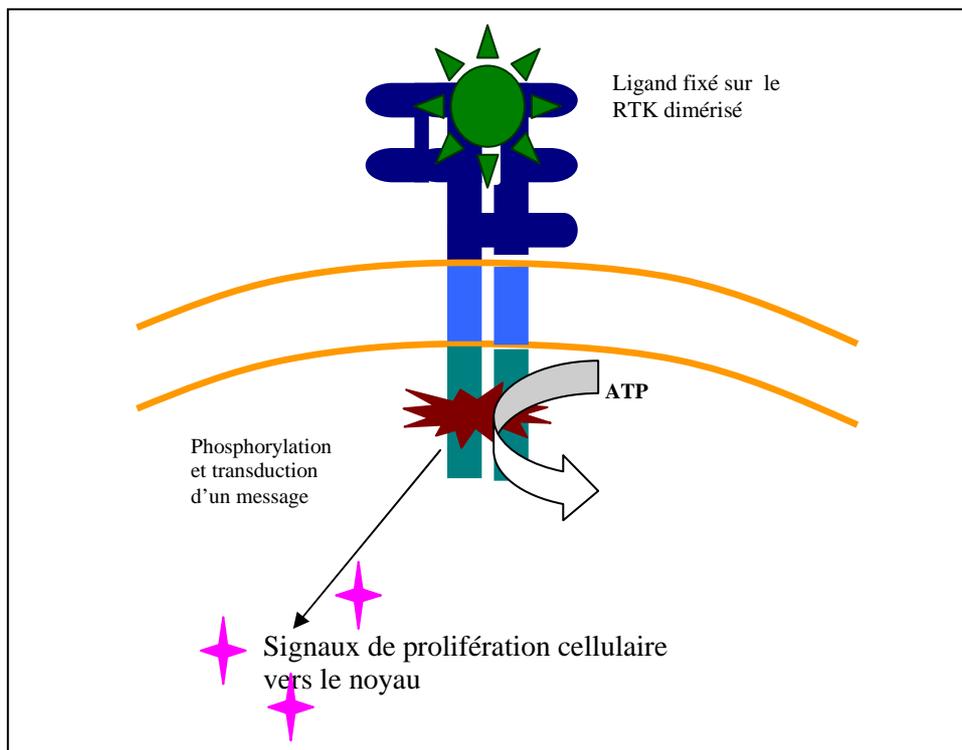
a. Le récepteur transmembranaire possède un domaine extracellulaire récepteur et un domaine intracellulaire à activité kinase.



b. Fixation du ligand et dimérisation du récepteur à activité tyrosine kinase.



c. Transduction d'un message intracellulaire par phosphorylation de messagers intracellulaires.



Le récepteur du FGF (*Fibroblast growth factor*), le récepteur du VEGF (*Vascular Endothelial growth factor*), le récepteur du PDGF (*platelet derivated growth factor*), la protéine KIT (récepteur du SCF *Stem cell Factor*), la protéine MET (récepteur de l'HGF *hepatocyte growth factor*) sont des RTK et jouent un rôle dans certains cancers^{185,310,335}. Aussi, les récepteurs du

FGF, du VEGF, du PDGF et de l'angiopoïétine sont d'importants acteurs de l'angiogénèse nécessaire à la croissance des tumeurs.

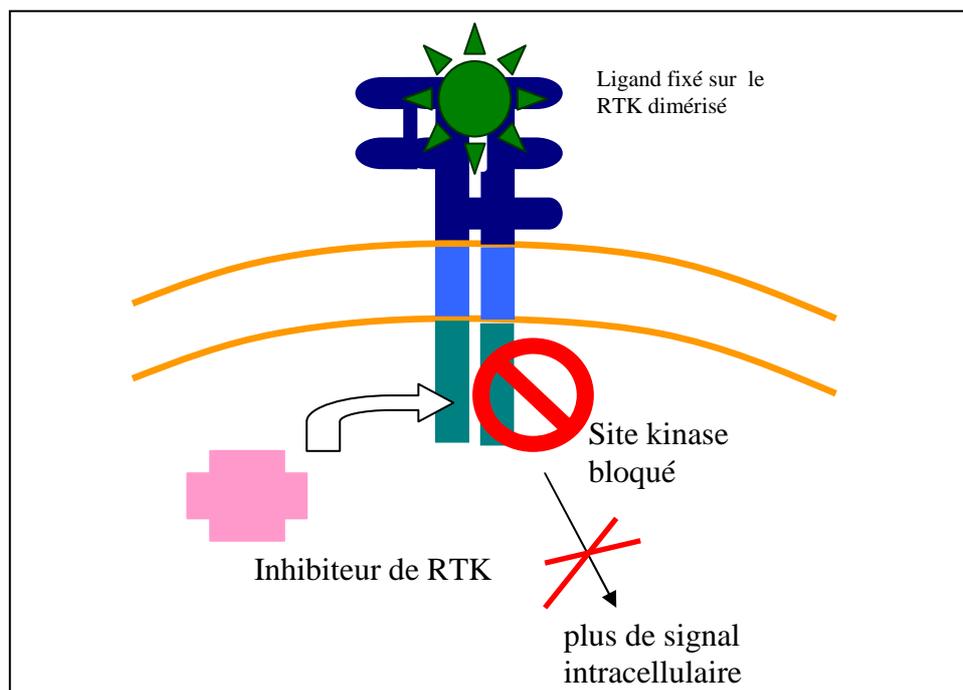
Les RTK peuvent être dérégulés à cause de mutations (permettant l'auto-phosphorylation sans ligand), de sur-expression (entraînant une suractivation pour des concentrations normales de ligand), de fusion avec des protéines, ou de boucles autocrines (production du facteur de croissance et de son récepteur par la même cellule) (se référer à la **figure 2**)^{91,193}.

Des mécanismes de boucles autocrines d'activation des RTK ont été mis en évidence chez les chiens atteints d'OSA ou d'HSA¹²⁰. La dérégulation de *Kit* a été identifiée chez l'Homme souffrant de GIST, entraînant une sur-expression et une activité anormale de KIT. Cette sur-expression des RTK est responsable d'une réponse exacerbée des cellules tumorales aux facteurs de croissance.

La dérégulation des RTK (par mutation, sur-expression, fusion ou mécanisme de boucle autocrine) constitue une cible idéale pour lutter contre la tumorigénèse.

Les molécules inhibitrices de RTK bloquent les sites de fixation de l'ATP des RTK en agissant comme des inhibiteurs compétitifs du site kinase. Sans ATP, les RTK ne peuvent effectuer aucune phosphorylation (se référer à la **figure 2**). Chaque inhibiteur de RTK est spécifique d'une classe de RTK³⁴⁶.

Figure 2 : Principe de l'inhibition d'un récepteur à activité tyrosine kinase.



L'imatinib est l'exemple de molécule inhibitrice de RTK utilisée en médecine humaine. L'imatinib (GlivecND) peut inhiber, entre autre, le récepteur KIT. De plus, le GlivecND peut inhiber les auto-phosphorylations du PDGFR- α et de ABL, ce qui augmente son spectre d'action.

L'utilisation d'imatinib a permis d'augmenter le taux de réponse chez les patients atteints de GIST, puisque 60% à 90% des GIST ont une activation constitutive de KIT^{50,335,341}.

De même, le gefitinib (IressaND) et l'erlotinib (TarcevaND) sont des inhibiteurs de RTK utilisés en médecine humaine pour lutter contre certains carcinomes (mammaire, vésical, pulmonaire) de l'Homme³³⁵.

De nombreux inhibiteurs de RTK sont actuellement en voie d'expérimentation en médecine vétérinaire, comme SU11248, SU11274, PHA665752, SU11654 et BAY43-9006. Ils constituent des molécules prometteuses dans la lutte contre les sarcomes.

b) Les inhibiteurs de l'angiogénèse

L'endothélium vasculaire constitue aussi une cible intéressante pour la thérapie anticancéreuse, puisque les vaisseaux sanguins permettent l'apport en oxygène et nutriments aux cellules cancéreuses et sont acteurs de la métastase à distance^{54,335}.

Les tumeurs peuvent induire l'angiogénèse en produisant des facteurs angiogéniques⁵⁴.

De nombreuses molécules sont connues pour avoir un rôle d'activation de la croissance et du mouvement des cellules endothéliales, comme le FGF, le VEGF, l'angiogénine^{54,106,359}...

Il existe 4 stratégies d'utilisation des inhibiteurs de l'angiogénèse :

- bloquer les facteurs de stimulation de néo-vaisseaux,
- utiliser des inhibiteurs naturels de l'angiogénèse,
- bloquer les molécules permettant l'invasion des vaisseaux sanguins dans les tissus,
- ou empêcher les cellules endothéliales de se multiplier^{54,335}.

Les inhibiteurs de l'angiogénèse ne produisent pas d'effet secondaire et n'induisent pas de résistance aux drogues. Plusieurs inhibiteurs de l'angiogénèse sont évalués en médecine humaine. Leur effet bénéfique peut être lent à se développer, car théoriquement leur action va se porter uniquement sur la formation de la néo-vascularisation. C'est pourquoi l'utilisation

des inhibiteurs de l'angiogénèse doit être couplée à d'autres modalités thérapeutiques afin d'atteindre la tumeur préexistante¹⁰⁶.

c) La chimiothérapie métronomique

La chimiothérapie métronomique est une thérapie où les molécules cytotoxiques sont administrées à faible dose sur une longue période^{169,343}. La chimiothérapie métronomique constitue une alternative aux protocoles de chimiothérapie conventionnels, ciblant la vascularisation plutôt que la tumeur elle-même^{213,335,343}.

Plusieurs classes d'agents chimiothérapeutiques ont une activité anti-angiogénique comme l'étoposide (un agent anti-cancéreux semi-synthétique dérivant de la podophyllotoxine) et la minocycline¹⁶⁷. Les cellules endothéliales en mitose semblent avoir une sensibilité accrue aux faibles concentrations de chimiothérapie, particulièrement aux molécules poisons du fuseau. De même, les cellules précurseur endothéliales constituent aussi des cibles pour la chimiothérapie métronomique.

De même, le piroxicam (anti-inflammatoire non stéroïdien) permet l'inhibition de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) et interfère avec la production de VEGF, et de ce fait est utilisé à faible dose dans de nombreux protocoles chez le Chien (OSA)^{283,289,348,349}. La COX-2 représente une cible intéressante pour les thérapies ciblées puisqu'elle et son métabolite enzymatique, la prostaglandine E2 (PgE2), sont impliqués dans la progression cancéreuse (OSA)^{43,168,359}.

d) Les inhibiteurs des métalloprotéinases de la matrice

Les métalloprotéinases de la matrice sont une famille d'endopeptidases composées de zinc liées aux membranes cellulaires ou sécrétées hors de la cellule. Ces enzymes dégradent les éléments de la matrice extracellulaire, comme la laminine, le collagène, la fibronectine, les glycoprotéines de la membrane basale^{43,168,187,359}.

Ces enzymes jouent un rôle physiologique important (cicatrisation, remaniement tissulaire...). Les inhibiteurs des métalloprotéinases de la matrice existent aussi et aident à maintenir un équilibre entre la formation et la destruction de la matrice³⁵⁹.

Or la matrice extracellulaire constitue une barrière majeure contre la croissance tumorale et la métastase à distance. Les métalloprotéinases de la matrice sont impliquées non seulement

dans l'invasion tumorale des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, mais aussi dans la croissance locale de la tumeur. La plupart des métalloprotéinases de la matrice sont synthétisées par des cellules non cancéreuses, ce qui suggère une interaction entre les cellules saines et cancéreuses. L'inhibition des métalloprotéinases de la matrice permet donc de limiter la croissance tumorale.

L'activité des métalloprotéinases de la matrice est plus importante au niveau des proliférations cellulaires tumorales qu'au niveau des tissus sains^{43,168,187,359}.

Des inhibiteurs de métalloprotéinases de la matrice ayant une durée de vie plus longue ont été synthétisés, et ont expérimentalement pu réduire la croissance tumorale, la dispersion locale et à distance³³⁵. Plusieurs molécules sont étudiées lors d'essais cliniques chez l'Homme^{43,54,359}. En médecine vétérinaire, des études sont lancées afin d'identifier les métalloprotéinases de la matrice et de les associer avec certaines tumeurs. Des essais sont aussi en cours afin de déterminer leur action bénéfique couplée à une chimiothérapie pour traiter certains cancers⁵⁶.

e) Les inhibiteurs des déacétylases d'histones

Les inhibiteurs des déacétylases d'histones ont un mécanisme anti-tumoral peu connu. Les déacétylases d'histones permettent de générer une hyperacétylation des histones, ce qui facilite l'expression de gènes suppresseurs de tumeur inactivés par des mécanismes épigénétiques. En général, les histones déacétylées sont associées à une prolifération cellulaire élevée, et une hyperacétylation des histones est associée à un arrêt de la croissance cellulaire, différenciation et ou apoptose.

De ce fait, en empêchant d'enlever les groupements acétyls, les inhibiteurs des déacétylases d'histones provoquent la transcription de gènes suppresseurs de tumeurs comme *p53*, ou induisent une différenciation cellulaire et/ou une apoptose. D'autres études décrivent aussi un rôle d'inhibition des télomérases⁵⁶.

L'acide suberoylanilide hydroxamique (SAHA) est une molécule qui agit *in vitro* et *in vivo* comme un inhibiteur d'histone deacétylase, modifiant l'expression génique et changeant le phénotype néoplasique. Le SAHA utilisé en complément alimentaire permet de diminuer la taille, la croissance et parfois permet la régression de tumeurs mammaires (carcinomes et carcino-sarcomes) chez le rat⁸⁴.

B. Cas particuliers

1. Sarcomes des tissus mous (STM)

a) Chirurgie

En ce qui concerne les STM, l'exérèse chirurgicale agressive reste le principal traitement à chaque fois qu'il est possible, puisqu'en général ils ont un potentiel métastatique faible à modéré avec un comportement très invasif localement. Mais souvent leur caractère infiltrant ainsi que leur localisation rendent l'exérèse complète impossible¹⁶².

Une résection chirurgicale incomplète augmente le risque de récurrence locale⁶⁶. La première chirurgie constitue la meilleure opportunité pour acquérir un contrôle local, le fait d'obtenir des marges contaminées augmente le risque de récurrence et diminue l'espérance de vie¹⁶. Lorsque les marges obtenues ne sont pas saines, une seconde chirurgie peut être envisagée et constitue un bon moyen de contrôle local^{183,343}.

Chez les chiens atteints de synoviosarcome, l'amputation est recommandée pour le contrôle local de la tumeur, et le rôle de la chimiothérapie reste encore à définir³⁴³. La récurrence locale après amputation peut survenir avec un risque plus élevé que pour d'autres tumeurs, c'est pourquoi l'amputation doit être effectuée le plus haut possible au niveau du membre^{96,210}.

b) Radiothérapie

Des fractions allant de 3 à 4,2 Gy journalières pour un total de 42 à 63 Gy par zone ciblée sont recommandées (durée de traitement allant de 10 à 21 jours)²¹⁰.

La radiothérapie est un élément important du traitement des STM. Elle améliore le contrôle local en diminuant les récurrences, que les marges d'exérèse soient satisfaisantes ou non²⁵³.

La radiothérapie des STM permet d'obtenir des durées de survies égales à supérieures à celles obtenues lors d'exérèse complète sans radiothérapie^{96,210}.

La radiothérapie permet un très bon contrôle des sarcomes histiocytaires localisés lorsque l'exérèse locale est impossible ou incomplète ; en effet les tumeurs à cellules rondes ont une très bonne réponse à la radiothérapie.

Le taux de contrôle local (pas de croissance de la tumeur) pour les STM incomplètement excisés traités avec la radiothérapie est de 80-95% à 1 an, 72-91% à 2 ans, avec un taux de survie de 68% et 76% à 3 et 5 ans^{96,201,210,343}. La médiane de récurrence locale va de 1,9 an à 2,1 ans, avec un taux de récurrence à un an allant de 5% à 30% et au long terme allant de 16 à 60%^{96,210}.

L'espérance de vie globale pour les STM non oraux traités avec une chirurgie et une radiothérapie est de 6,2 ans, avec des taux de survie de 87%, 81% et 76% à 2, 4 et 5 ans respectivement²⁰⁷.

Pour un total de 50 Gy, le taux de contrôle des STM est de 50% à un an et 33% à deux ans⁸⁴.

c) Chimiothérapie

Les STM répondent peu à la chimiothérapie, et l'impact de la chimiothérapie sur les espérances de vie ou sur le contrôle local de la tumeur reste flou^{253,342}.

La chimiothérapie est indiquée dans le cas de STM de grade III, ou de patients présentant des métastases à distance, ou dans le cas de STM à potentiel métastatique non négligeable, de tumeur inopérable du fait de sa taille ou de sa localisation, de tumeur récidivant malgré une exérèse large ou malgré la radiothérapie et qui ne peut être réopérée, de sarcome oral¹⁵⁸.

La doxorubicine et l'ifosfamide représentent les agents les plus efficaces chez l'Homme pour traiter les STM^{183,343,254}. Cependant, les taux de réponse sont inférieurs à 30% et les protocoles de mono ou bi-chimiothérapie n'augmentent pas l'espérance de vie globale en comparaison avec la chirurgie seule³⁴³.

Il existe peu d'agents anti-cancéreux efficaces contre les STM chez les chiens²⁵³.

La doxorubicine est considérée comme l'agent le plus actif utilisé seul pour traiter les STM du Chien. La doxorubicine entraîne un taux de réponse des STM variant entre 15 et 34%, la plupart du temps cette réponse est partielle (réduction de 50% maximum de taille du sarcome)²³⁷.

D'après Ogilvie *et al.*, l'injection de doxorubicine IV (30mg/m²) à trois semaines d'intervalle a pu entraîner une rémission chez 23% des chiens, et la réponse fut complète (100% de réduction de taille de la tumeur) dans le cas de certains sarcomes synoviaux, certains sarcomes indifférenciés, liposarcomes et neurofibrosarcomes²⁷⁴.

Dans l'étude de Selting *et al.*, l'administration de doxorubicine post chirurgie n'influence pas l'intervalle d'apparition de métastases ou l'espérance de vie globale des chiens atteints de STM de grade III. Cependant, le taux de récurrence locale est diminué pour les STM dont l'exérèse chirurgicale est incomplète traités avec de la doxorubicine²⁵³.

Dans le cas des sarcomes synoviaux, sarcomes indifférenciés, fibrosarcomes, lipome infiltratif, seule une réponse partielle a pu être obtenue après traitement à la doxorubicine²⁵³.

L'utilisation de doxorubicine (30mg/m² IV jour J0) associée au cyclophosphamide (50-75mg/m² PO, Jour J2 à J5)^{343,236,343} permet l'obtention de résultats qui restent variables chez les chiens atteints de STM. La nécessité d'utiliser des protocoles combinant doxorubicine et cyclophosphamide n'est pas démontrée pour les STM, puisque qu'ils ne sont pas plus efficaces que la doxorubicine seule^{124,235,253,343}.

L'effet de la mitoxantrone sur les STM est variable, avec un taux de réponse faible allant de 0 à 33% des cas²⁵⁴.

L'ifosfamide a pu montrer une certaine efficacité chez les chiens atteints de STM. Il a pu entraîner un taux de réponse complète de 15 % chez 13 chiens atteints de sarcome cutané, de la vessie et de la le rate³⁴³.

L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante pour les sarcomes histiocytaires localisés est inconnue, mais des protocoles utilisant la lomustine ou la doxorubicine pourraient être efficaces³⁴³.

Les sarcomes histiocytaires disséminés, répondent peu à la chimiothérapie généralement, mais l'utilisation de la lomustine permet d'obtenir des réponses prometteuses³⁴⁶. L'utilisation de lomustine (à la dose de 70 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines) a ainsi montré un taux de réponse (complète et incomplète) de 46 %⁶⁷.

L'usage d'implant local en polymère biodégradable permettant la libération de cisplatine au niveau du site chirurgical permet de réduire le risque de récurrence locale des STM, avec un taux médian de récurrence locale de 31 % chez de 32 chiens à plus de 1,7 an après la chirurgie³⁰⁷.

d) Immunothérapie

Les bactéries anaérobies facultatives aiment se répliquer dans les régions hypoxiques des tumeurs solides. Une étude évaluant l'utilisation de *Salmonella typhimurium* atténuée (VNP2009, au maximum 3 doses de 10(7) cfu/kg) sur des chiens atteints de tumeurs dont des STM a montré que la bactérie colonise 42% des cas, entraînant une réponse clinique chez 15% des patients³⁰⁷.

Globalement, 37% des chiens eurent une réponse transitoire ou une stabilisation de la tumeur pendant 6 semaines³⁴³.

L'effet anti-tumoral de la bactérie est supposé être dû à la production de cytokines inflammatoires, de protéines toxiques provoquant l'apoptose, et à la stimulation de l'immunité par le lipopolysaccharide³⁰⁸.

Par ailleurs, une étude a tenté d'évaluer l'efficacité d'un superantigène chez les chiens atteints de STM³⁰⁸. L'ADN codant pour *S. aureus* et l'interleukine-2 canine entouré d'un liposome est injecté localement dans la tumeur une fois par semaine pendant 12 cycles. L'ADN est détecté au sein de la majorité des tumeurs injectées (14 cas sur 16), de même que l'ARN messager correspondant (3 cas sur 14).

Le taux de réponse globale des STM à cette thérapie est de 25% ; et un infiltrat lymphoplasmocytaire est présent au sein de la tumeur chez les chiens ayant une réponse au traitement¹⁴¹. Cependant ce type de traitement reste expérimental.

D'autre part, l'injection intraveineuse de LDC *liposome DNA complex* contenant l'ADN codant pour l'endostatine canine (6 injections hebdomadaires de LDC) a été évaluée chez les chiens atteints de STM. Ce LDC permet de provoquer une activité anti-tumorale directe et indirecte par inhibition de l'angiogénèse chez les chiens atteints de STM¹⁴¹. Une réponse objective ou une stabilisation de la tumeur, ainsi qu'une diminution de la densité vasculaire de la tumeur ont été notées chez la plupart des chiens traités, cependant, l'expression directe du gène injecté n'est pas détectable¹²⁹.

Un vaccin peut être fabriqué à partir de lysats de cellules tumorales (STM canin) mélangés à des adjuvants, comme des cytokines immunostimulatrices. Une étude portant sur des chiens atteints de STM a évalué l'efficacité de ce type de vaccin (autologue, transfecté avec un

facteur de stimulation des colonies de macrophages granulocytes, un facteur de croissance hématopoïétique)³²⁴.

Des réponses objectives (régression de la tumeur primaire ou des lésions métastatiques) au traitement ont été observées chez trois chiens ; les chiens recevant le vaccin avaient un infiltrat de cellules inflammatoires au niveau du site d'injection vaccinale. Ce type d'immunothérapie reste du domaine de la recherche.

Une étude expérimentale effectuée chez des chiens atteints d'histiocytose maligne mettant en jeu des injections IV de cellules T cytotoxiques dérivées d'une souche leucémique humaine et irradiées pour éviter une multiplication anarchique, avec injection de cyclosporine A, a permis d'obtenir des rémissions cliniques (suivi maximum à 22 mois)¹⁸⁶. De même, ce type de traitement reste expérimental.

e) Thérapie ciblée

Une étude effectuée par London *et al.*¹⁸⁶ sur des chiens atteints de différentes tumeurs dont des STM, a permis d'évaluer l'efficacité de SU11248, un inhibiteur de plusieurs RTK (VEGFR, PDGFR, Flt3, et KIT). Ces RTK sont acteurs de la croissance tumorale, ainsi que de l'angiogénèse. Dans cette étude, deux chiens atteints de STM avec des métastases au niveau des poumons ont eu une régression des métastases (au bout de 10 et 47 semaines de traitement inhibiteur de RTK). Les mécanismes exacts entraînant la régression tumorale chez ces deux chiens sont inconnus⁶⁴.

L'imatinib, un inhibiteur de RTK, cible l'anomalie moléculaire responsable caractéristique des GIST en bloquant l'activité de KIT, et donne un taux de réponse impressionnant chez l'Homme : 50% de réponse et beaucoup de stabilisations parmi les patients^{263,58,185,186}.

Les inhibiteurs de RTK semblent être moins efficaces chez le Chien que chez l'Homme et entraînent des effets secondaires différents³⁴⁴. Peu de données existent quant à l'action d'inhibiteur de RTK chez les chiens atteints de GIST. Des études spécifiques cliniques et pharmacocinétiques sur les inhibiteurs de RTK chez le Chien atteint de STM sont nécessaires à l'heure actuelle, afin de déterminer leur efficacité *in vivo*, la dose et les combinaisons thérapeutiques à appliquer.

2. Ostéosarcome (OSA)

a) Chirurgie

Le traitement standard local pour les OSA est l'amputation. La plupart des chiens vont bien compenser, bien que l'ostéoarthrose puisse progresser plus rapidement chez les chiens répartissant leur poids sur trois pattes⁷⁸. Une amputation totale du membre thoracique ainsi qu'une désarticulation coxofémorale sont vivement conseillées afin d'assurer une exérèse totale de la tumeur afin d'obtenir de bonnes marges au niveau des tissus mous⁵⁰. La chirurgie seule constitue un traitement palliatif pour les OSA puisque dans la majorité des cas des métastases sont présentes^{221,294,327,343}.

Certains OSA touchant le pelvis peuvent être réséqués grâce à des hémipelvectomies. Pour les OSA de la scapula, une scapulectomie partielle ou complète peut être faite. La mandibulectomie et la maxillectomie sont les chirurgies de choix pour les tumeurs osseuses primitives de la bouche^{123,232}.

Environ 85 % des propriétaires de chiens ayant eu ce type de chirurgie sont satisfaits bien que 44 % de ces chiens présentent des difficultés pour manger. Les tumeurs touchant les sites péri orbitaux peuvent être réséquées par orbitectomie^{78,200,247}.

Une résection du mur thoracique permet l'exérèse des tumeurs des côtes avec une reconstruction grâce à des implants en plastique ou grâce à des techniques de repositionnement musculaire^{78,126}. Les OSA des vertèbres constituent les sites les plus difficiles à traiter localement, très souvent la chirurgie sera effectuée afin de décompresser le patient, de diminuer les signes neurologiques et la douleur. La radiothérapie ainsi que la chimiothérapie sont vivement conseillées dans ce cas là^{78,161,295}.

Dans certains cas, l'amputation doit être évitée (chien avec grave maladie orthopédique ou neurologique) : les candidats sont les chiens atteints d'OSA cliniquement et radiographiquement circonscrit aux membres, où la tumeur primaire affecte moins de 50 % de l'os, et de bon état général^{78,295}. Les autres critères de considération pour le *limb-sparing* (ou chirurgie conservatrice du membre) incluent l'absence de fracture pathologique, moins de 360° de tissus mous touchés, et une masse ferme, bien définie au niveau des tissus mous plutôt qu'une masse œdémateuse.

Avant cette procédure, le patient doit recevoir une chimiothérapie intraveineuse ou intra-artérielle afin d'augmenter son temps de survie. La chirurgie conservatrice sera plus aisée à effectuer sur un patient atteint d'une tumeur au niveau du radius ou de l'ulna distal^{28,78,341}.

Différentes techniques de chirurgie conservatrice ont été développées (allogreffe, implant métallique, auto greffe de tissus tumoraux pasteurisés, ostéogénèse et transport d'os longitudinal, transposition de l'ulna) et représentent des alternatives à l'amputation^{295,345}.

Aucune différence statistique n'a été démontrée pour l'espérance de vie des chiens traités avec amputation et cisplatine ou traités avec le *limb sparing* et cisplatine.

Environ 80 % des chiens ayant encouru une conservation de membre sont capable de récupérer une fonction ambulatoire bonne à excellente. Les complications majeures liées à la chirurgie sont la récurrence locale et l'infection de l'allogreffe¹⁷³. Les chiens ayant une infection de l'allogreffe ont une espérance de vie plus longue que les chiens sans infection²⁵⁰. La raison de cette découverte est inconnue mais une activation des cellules effectrices de l'immunité ainsi qu'une réponse aux cytokines élaborées lors de l'infection bactérienne chronique pourraient en être la cause.

b) Radiothérapie

La radiothérapie permet d'augmenter les chances de contrôle local de l'OSA après la chirurgie. Le pourcentage de nécrose tumorale est hautement corrélé au contrôle local de la tumeur : 91 % des chiens ayant plus de 90% de nécrose tumorale ont un contrôle local de la tumeur, alors que 30 % des chiens ayant moins de 79 % de nécrose tumorale ont un contrôle local²⁸. Une étude a prouvé que les chiens atteints d'OSA irradiés avant la chirurgie ont un plus haut pourcentage de nécrose tumorale. En conclusion, la radiothérapie associée à la chimiothérapie pourrait constituer un rôle intéressant dans le management pré-chirurgical des OSA^{203,208,225,252,347}.

De plus en plus, la radiothérapie est utilisée sans la chirurgie mais l'effet quantifié est inconnu. De nos jours, la radiothérapie des chiens atteints d'OSA appendiculaires permet surtout le traitement palliatif de la douleur osseuse³²⁸.

Chez les chiens atteints d'OSA appendiculaire ayant reçu une haute dose de radiation fractionnée (dose médiane de 57 Gy), et recevant une chimiothérapie, l'espérance de vie médiane est de 7 mois⁸⁸.

La radiothérapie à intensité modulée est une technique permettant de traiter les tumeurs intracraniâles de l'Homme. Elle peut être utilisée dans des cas de chirurgie conservatrice du membre. Dans l'étude de Farese *et al.*, cette technique permet l'obtention d'une espérance de vie médiane de 1 an³⁴³. Cette étude suggère que la radiothérapie stéréo-tactique peut représenter une alternative pour le traitement de conservateurs des OSA appendiculaires^{33,249}.

La radiothérapie intra-opératoire permet de conserver le membre mais a été utilisée dans un petit nombre de chiens atteints d'OSA^{182,233}. Une approche chirurgicale est effectuée ainsi qu'une ostéotomie au niveau du site affecté par la tumeur. Une dose unique de 70 Gy est dirigée directement sur la tumeur. Les complications incluent la récurrence de la tumeur, une infection. Cette technique est relativement nouvelle et nécessite d'être encore évaluée²³.

Le radioisotope samarium permet de réduire la douleur du patient et de retarder la croissance tumorale, mais n'est pas curatif.

Une étude rétrospective sur 35 chiens atteints d'OSA appendiculaire ou axial a été effectuée pour évaluer l'efficacité du samarium^{23,221}. Une à quatre injections de samarium Sm¹⁵³ sont données (37 MBq/kg), IV. Sur les 32 chiens atteints d'OSA appendiculaires, 63% ont eu une amélioration de leur boiterie deux semaines après la première dose de samarium, 25% sont restés stables, et 12% ont eu une progression de la boiterie.

L'espérance de vie médiane pour les 32 cas d'OSA appendiculaires de cette étude est de 93 jours, avec un taux de survie de 9,4% à un an. Ceci n'est pas statistiquement différent de l'espérance de vie médiane obtenue avec une amputation seule (134 jours), et le samarium semble être utile pour le traitement palliatif de la douleur^{28,50,78,341}.

c) Chimiothérapie

Les agents chimiothérapeutiques de la classe des platine ont permis de quadrupler la médiane d'espérance de vie des chiens atteints d'OSA recevant un contrôle local tumoral adéquat ; cependant 80% meurent de métastases^{28,50,78,341}.

Le cisplatine et le carboplatine constituent le traitement standard pour les chiens atteints d'ostéosarcome. Le moment idéal pour l'administration de cisplatine par rapport à

l'amputation n'a pas encore été défini. De nombreuses études portant sur les rongeurs et l'Homme supportent l'usage néoadjuvant^{50,341}.

Il paraît raisonnable de recommander l'administration de la chimiothérapie le plus rapidement possible, c'est-à-dire au moment de l'amputation³⁴³. Cependant, aucune étude ne supporte une différence significative entre la chimiothérapie pré-opératoire ou immédiatement après l'opération ou retardée de plus de 14 jours²⁹⁷.

D'après une étude sur 306 chiens atteints d'OSA appendiculaires amputés et traités avec du cisplatine à 21 jours d'intervalle, l'espérance de vie médiane n'est significativement pas différente que l'on commence la chimiothérapie à partir du 18^e jour après l'amputation ou avant l'amputation (8,8 mois contre 9 mois)^{14,15}.

La plupart des protocoles sont constitués de quatre traitements de cisplatine utilisé en tant qu'agent unique ; cependant le nombre de traitement le plus efficace n'a pas été défini (se référer au **tableau 10**).

Tableau 10 : Chimiothérapie et survie chez les chiens atteints d'ostéosarcome^{29,161,220}.

Type de traitement	Médiane	1 an	2 ans
Amputation seule	3 mois	10%	0%
Cisplatine 2 à 4 doses	12 mois	50%	30%
Carboplatine 4 doses	11 mois	45%	30%
Doxorubicine 5 doses	9 mois	50%	10%
Cisplatine 4 doses et MTP-PE*	14 mois	64 %	40%

(*) cas non inclus sauf si pas de métastases 16 semaines après amputation

Chez les enfants atteints d'OSA, la chimiothérapie est généralement donnée en tant que traitement néoadjuvant avant toute chirurgie définitive, le pourcentage de taux de nécrose tumorale est ensuite déterminé au moment de la chirurgie. Si le pourcentage de nécrose tumorale est bas, la réponse est jugée inadéquate et la chimiothérapie post-opératoire est modifiée²⁵⁰.

Le pourcentage de nécrose tumorale a été évalué chez les chiens traités selon différentes modalités²⁹. Il n'y a pas de différence significative entre le pourcentage de nécrose tumorale

pour les OSA non traités comparés à ceux recevant du cisplatine intraveineux seulement. Le pourcentage de nécrose tumorale est significativement plus élevé pour les protocoles de cisplatine intraveineux couplé à de la radiothérapie et pour les protocoles de cisplatine intra-artériel couplé ou non à de la radiothérapie, ce qui suggère un meilleur contrôle local de l'OSA.

Les chiens amputés recevant plus de quatre doses de carboplatine par cycle de 21 jours ont une médiane de rémission de 8,5 mois, une espérance de vie médiane de 10,7 mois, avec un taux de 35 % de survie à un an^{343,198}.

La doxorubicine est un agent efficace de chimiothérapie adjuvante pour les chiens atteints d'OSA ; elle n'est cependant pas aussi efficace que les platinum quand elle est utilisée seule. L'utilisation de doxorubicine seule permet d'obtenir une espérance de vie médiane d'environ 7,5 mois²⁸. Des doutes quant à l'induction d'une possible chimio-résistance des OSA traités avec la doxorubicine subsistent ; elle est, en effet, connue pour induire des résistances liées à la sur-expression de la glycoprotéine P^{20,28,51,144,202}.

Plusieurs études ont évalué la combinaison des agents platinum avec la doxorubicine donnée de façon concurrente ou en alternance^{144,202}.

L'administration alternée de doxorubicine (30mg/m² 3 doses, cycles de 21 jours) et de cisplatine (60 mg/m² 3 doses, cycles de 21 jours) a permis d'obtenir un temps de rémission de 7,5 mois et une espérance de vie moyenne de 10,6 mois²⁰.

Une autre étude où le carboplatine et la doxorubicine sont donnés de façon concurrente sur 4 cycles de 21 jours a permis d'obtenir un temps de rémission de 6,5 mois et une espérance de vie médiane de 7,8 mois, ce qui est peu différent des protocoles de monothérapie⁵¹. De plus, ce protocole engendre une trop grande toxicité¹⁴⁴. Toutefois, 10 chiens ont survécu avec une moyenne de survie à 16,4 mois.

Dans une étude ayant pour but d'évaluer l'efficacité de la chimiothérapie carboplatine/doxorubicine en tant que thérapie adjuvante, 32 chiens tamputés ou ayant subi une chirurgie conservatrice du membre ont reçu du carboplatine (300 mg/m² IV) et de la doxorubicine (30 mg/m² IV) tous les 21 jours sur un total de 3 cycles¹⁴⁴.

La médiane de stabilisation de la maladie (*progression free survival*) est de 7,5 mois (allant de 180 à 274 jours), et l'espérance de vie médiane est de 10,6 mois (allant de 153 à 487 jours).

Le taux de survie à 1 an est de 48%, et le taux de survie à 2 ans est de 18%. Contrairement au protocole alliant cisplatine et doxorubicine, peu de toxicité associée à la chimiothérapie a été observée^{296,345}.

Généralement un polymère d'agent chimiothérapeutique est implanté chez les patients subissant une chirurgie conservatrice du membre³⁴⁵. Ce polymère contient du cisplatine ; dans une étude portant sur l'effet local de cet implant, 32,5 % des chiens ayant reçu cet implant ont eu une récurrence tumorale contre 60 % pour les chiens n'ayant pas d'implant (presque statistiquement significatif)³⁴⁵. L'espérance de vie médiane des chiens recevant l'implant de cisplatine est de 8 mois, leur taux de survie à un an est de 41,2 %³⁴³. Ceci est équivalent aux résultats obtenus lors d'administration intra-veineuse de cisplatine après amputation. Cependant, la toxicité locale pour les tissus reste la complication première de ce système d'implant, qui de plus, n'est pas commercialisé¹⁹².

d) Immunothérapie

La plupart des essais d'immunothérapie pour les chiens atteints d'OSA sont faits avec le muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (LMTPE).

D'après l'étude clinique de MacEwen *et al.*, les chiens amputés recevant IV le LMTPE ont une espérance de vie médiane de 7,4 mois¹⁶⁴. Les chiens amputés recevant du LMTPE après avoir reçu quatre doses de cisplatine ont une espérance de vie médiane de 14,4 mois (espérance de vie médiane la plus longue ayant été rapportée pour les chiens amputés recevant toute forme de thérapie adjuvante) contre 10 mois pour ceux recevant uniquement le cisplatine et un placebo¹⁹⁰. Lorsque le LMTPE est administré de façon concomitante avec le cisplatine, ce bénéfice semble perdu^{190,343}.

Le LDC (*liposome DNA complex*) a été utilisé comme modalité d'immunothérapie pour les OSA⁷⁴. Une étude évaluant l'injection de LDC codant pour l'interleukine-2 canine a été effectuée chez des chiens atteints d'OSA de stage IV (c'est-à-dire atteints de métastases pulmonaires)⁷⁴.

L'injection de LDC entraîne une expression transgénique d'interleukine-2 (IL-2) au niveau du tissu pulmonaire ainsi qu'une réponse immunitaire. Quelques chiens (3 sur 20) ont eu une réponse partielle ou complète des métastases, et l'espérance de vie médiane est significativement augmentée par rapport au groupe contrôle^{146,343}.

L'inhalation d'interleukine-2 (IL-2) chez les chiens atteints d'OSA et ayant des métastases pulmonaires permet l'activation des cellules effectrices de l'immunité au niveau des poumons^{145,146}. De plus, une régression complète des lésions pulmonaires a été décrite dans deux cas, alors que les lésions des deux autres chiens ont été stabilisées pendant plus de 12 mois. L'activité lytique des lymphocytes est augmentée 15 jours après la thérapie¹⁶⁵.

Des travaux *in vitro* ont démontré une activité anti-tumorale des macrophages pulmonaires contre des lignées de cellules d'OSA canin après l'exposition à de l'interféron- γ canin³⁴³. Malheureusement, les essais cliniques effectués chez l'Homme ont été décevants et aucune étude clinique sur les animaux n'a été concluante¹⁴⁷.

e) Thérapie ciblée

Il a été longtemps supposé que la GH ou que l'IGF-1 jouent un rôle dans le développement des OSA de l'enfant.

Dans le but d'évaluer la possibilité de cibler la stimulation de la croissance des OSA, un essai clinique sur des chiens atteints d'OSA a été effectué^{327,343}. L'IGF-1 est inhibé avec un analogue de somatostatine à action longue. La combinaison de cet analogue avec le carboplatine après amputation a permis de réduire l'IGF-1 de moitié, mais les temps de survie ne sont pas modifiés considérablement^{13,343}.

Les biphosphonates (pamidronate, alendronate, zoledronate) ont un effet cytotoxique et cytostatique sur les cellules d'OSA *in vitro*^{85,86}. De plus, une activité biologique sur l'ostéolyse et l'ostéoprolifération a été montrée *in vivo* après l'administration de pamidronate et de doxorubicine chez le Chien ; les conséquences des biphosphonates sur l'espérance de vie restent à évaluer¹¹³.

Le potentiel thérapeutique d'un inhibiteur de protéines kinase C (un stimulateur important de la prolifération cellulaire néoplasique), le dexniguldipine, a été évalué ; les chiens traités avec le dexniguldipine ont des médianes de rémission et d'espérance de vie plus longues que les chiens non traités mais plus courtes que les chiens traités avec le cisplatine²²⁶.

La COX-2 et son métabolite la prostaglandine E2 (PgE2), sont impliqués dans la progression cancéreuse et représentent donc des cibles intéressantes pour la thérapie anti-cancéreuse³⁴⁹. Ainsi, le meloxicam, un inhibiteur non spécifique de la COX, a des effets anti-cancéreux sur les cellules ostéosarcomateuses *in vitro*, semble inhiber la croissance cellulaire, et provoquer l'apoptose⁸⁷.

Le thalidomide, une molécule anti-angiogénique, a pu démontrer une interférence avec la capacité à métastaser des cellules des OSA dans des modèles murins^{186,193,299}. Son utilisation chez les chiens atteints d'OSA n'a pas encore été étudiée.

Les inhibiteurs RTK sont étudiés pour le traitement de certaines tumeurs dont les OSA. De nombreuses études sur ces molécules sont en cours, à l'exemple de SU11274 et PHA665752 qui permettent de bloquer certaines fonctions biologiques des cellules d'OSA¹⁸⁰.

Récemment, une étude *in vitro* a évalué l'efficacité d'une nouvelle molécule appelée PF2362376, un inhibiteur du récepteur MET, sur les cellules d'ostéosarcome¹⁸⁰.

Lorsque MET est en présence de l'HGF, les cellules d'OSA montrent des propriétés d'invasion et migration.

De plus, la production de HGF semble représenter une des voies permettant aux cellules d'OSA de survivre pendant la chimiothérapie à la doxorubicine.

L'utilisation *in vitro* de PF2362376 permet de réduire la résistance des cellules à la doxorubicine, et de bloquer l'invasion cellulaire, c'est-à-dire la mobilité, l'invasion et la différenciation permettant la métastase à distance. A plus haute concentration, la molécule PF2362376 peut entraîner l'apoptose des cellules tumorales²²⁴.

Une étude évaluant l'utilisation d'inhibiteur de métalloprotéinase de la matrice (BAY 12-9566 nonpeptidique MMPs ; 4-[4-(chlorophenyl)phenyl]-4-oxo-2S-(phenylthiomethyl)butanoic acid) chez 303 chiens amputés et ayant reçu de la doxorubicine a montré une espérance de vie médiane de 8 mois, des taux de survie à 1, 2 et 3 ans de 35%, 17%, and 9%, respectivement^{50,341,343}.

f) Traitement palliatif

Le traitement palliatif des chiens atteints d'OSA a pour but d'augmenter la qualité de vie.

Sur les 80 à 90% des chiens ayant un bilan d'extension négatif, la plupart ont déjà des métastases microscopiques²³¹.

L'exérèse des métastases pulmonaires est décrite chez l'Homme; il existe une étude de cas décrivant l'exérèse chirurgicale de métastase pulmonaire chez les chiens atteints d'OSA^{203,208,252}. L'espérance de vie médiane de ces chiens est de 16,2 mois, la médiane de survie après la résection de la métastase est de 5,8 mois. Les critères de sélection des patients sont :

- Complète rémission de la tumeur primaire depuis plus de 300 jours à partir du début du traitement
- Un ou deux nodules visibles au niveau des radiographies thoraciques
- Métastases trouvées qu'au niveau des poumons
- Temps de doublement des lésions supérieur à 30 jours.

Grâce à l'utilisation de protocoles de radiothérapie palliative allant de 2 à 8 Gy, la douleur est contrôlée chez 74 % à 92 % des patients sur des durées médianes allant de 2 à 4 mois²⁰⁸. Un protocole utilisant trois fractions de 10 Gy sur une période de trois semaines (jours 0,7 et 21, dose totale de 30 Gy) a été décrit²⁵².

Pour les extrémités distales, des protocoles journaliers ou à jours alternés utilisant des fractions de 8 Gy permettent de pallier la douleur sans effet secondaire. Plus de 70 % à 90 % des chiens répondent positivement à la radiothérapie (c'est-à-dire sont moins douloureux et boitent moins) pour une période moyenne de 2 mois avec l'utilisation de trois fractions de 10 Gy ou de deux fractions de 8 Gy^{119,252}. L'ajout de cisplatine semble augmenter l'efficacité de la radiothérapie⁸⁹.

Une irradiation supplémentaire peut être effectuée après le premier traitement mais le risque de toxicité augmente.

La radiothérapie constitue un traitement de choix pour les chiens atteints de d'OSA de stage 3 lorsque le propriétaire ne veut pas tenter un contrôle local²²⁵. Des protocoles de radiothérapie

unique à haute dose (15 Gy) peuvent aussi se montrer efficaces pour contrôler la douleur^{23,219,221}.

Le strontium et le samarium sont utilisés en médecine humaine pour diminuer la douleur et commence à être utilisés en médecine vétérinaire^{348,349}.

Sur un court terme, des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent aider à diminuer la douleur.

Le piroxicam ne doit pas être administré de façon concurrente avec le cisplatine^{86,314}. D'autres choix tels que les opiacés peuvent être envisagés.

Les biphosphonates peuvent permettre de réguler la douleur chez les chiens atteints d'OSA appendiculaire (pamidronate 1mg/kg 2 heures *constant rate infusion* dans 250ml de saline)³⁴³.

Le taux de réponse et la durée de la réponse à la chimiothérapie systémique pour les OSA métastatiques restent décevants^{125,148}.

L'inhalation de taxol et de doxorubicine chez les chiens ayant des métastases pulmonaires a permis d'obtenir certaines réponse cliniques (stabilisation ou régression partielle de métastases)^{159,335}.

La gemcitabine (un antimétabolite analogue de la déoxycytidine) délivrée par aérosol a des effets signifiants sur les métastases pulmonaires chez la souris porteuse de xénogreffe d'OSA et permet la surexpression de *Fas* dans les cellules OSA métastatiques.

La voie activée par le récepteur FAS/FASL permet d'induire l'apoptose dans plusieurs types de tumeurs. FAS est constitutivement exprimé au niveau de l'épithélium pulmonaire^{39,248,329}.

3. Chondrosarcome (CS)

Le traitement de choix des CS est la chirurgie. Bien que les CS sont considérés comme résistants à la radiothérapie standard, une radiothérapie palliative peut être effectuée et entraîner une réponse clinique. Aucun protocole standard de chimiothérapie n'a été évalué à ce jour pour traiter les CS canins⁵⁴.

4. Hémangiosarcome (HSA)

a) Chirurgie

Historiquement, la chirurgie a été le traitement de choix des HSA, même si cette procédure augmente de peu l'espérance de vie^{213,343}.

L'état de choc, les anomalies hématologiques, ainsi que les problèmes de coagulation doivent être résolus avant la chirurgie.

Dans le cas de chiens atteints d'HSA intramusculaire, une myectomie radicale voire une amputation doivent être envisagées, de même qu'une splénectomie lors d'HSA splénique^{11,281}.

Dans le cas des chiens subissant une splénectomie, ¼ peuvent présenter des arythmies ventriculaires post opératoires, dues à l'hypovolémie, l'anoxie et l'anémie.

Au moment et après de la chirurgie, un monitoring cardiaque doit être effectué (électrocardiogramme)³³⁶.

Le contrôle local peut s'avérer difficile lors d'HSA du péricarde et / ou de l'atrium droit à cause des contraintes anatomiques. La chirurgie cardiaque pour les HSA de l'atrium ou de l'auricule droit reste peu satisfaisante, l'espérance de vie médiane étant de 42 jours sans chimiothérapie^{270,281,336}.

Lors de thoracotomie exploratrice, une péricardectomie peut être effectuée pour retirer la tumeur, de même qu'une intervention au niveau de l'atrium/auricule droit peut être envisagée. Cette localisation est associée à un mauvais pronostic, la plupart des chiens meurent dans les 3 à 5 mois après la chirurgie (espérance de vie médiane d'une semaine)³³⁶.

La thoracoscopie semble être une méthode prometteuse permettant la péricardectomie. Une étude rétrospective suggère que les chiens survivant à la péricardectomie et à l'exérèse de masse ont un pronostic similaire aux chiens atteints d'HSA viscéral^{42,239,281}.

b) Chimiothérapie

Le pouvoir métastatique élevé ainsi que le faible taux de survie associé au traitement chirurgical font que la chimiothérapie est hautement conseillée dans tous les cas (excepté les HSA cutanés non invasifs contrôlés localement)^{236,284}.

Différents protocoles utilisant la doxorubicine, avec ou sans la vincristine ou le cyclophosphamide, permettent d'obtenir les meilleures espérances de vie (se référer **au tableau 11**).

Parmi ces protocoles, on peut citer l'utilisation de la doxorubicine en tant qu'agent unique, 5 doses à 30 mg/m² IV toutes les 3 semaines ; la doxorubicine et le cyclophosphamide (même schéma pour la doxorubicine, cyclophosphamide administré à 50-75 mg/m² IV aux jours 3 et 6 de chaque cycle de 3 semaines) ; la vincristine, doxorubicine et cyclophosphamide (doxorubicine comme précédemment, cyclophosphamide donné à 100 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de trois semaines, et la vincristine donnée à 0.75mg/m² IV à jour 8 et 15 de chaque cycle)⁵⁴.

L'utilisation de la doxorubicine en monothérapie semble avoir la même efficacité que les protocoles VAC (vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide) ou AC (doxorubicine, cyclophosphamide), avec moins de toxicité.

D'autres protocoles de chimiothérapie utilisant la vincristine seule ou VCM (vincristine cyclophosphamide et methrotexate) ont été reportés dans des cas d'HSA canins ; mais leur efficacité thérapeutique reste limitée et leur usage routinier n'est pas recommandé¹⁵³.

Tableau 11 : Espérance de vie chez les chiens atteints d'hémangiosarcome splénique en fonction du type de traitement³⁴⁶.

Traitement	Nombre de chiens	Espérance de vie médiane (jours)	Etude
splénectomie	Varié	19-86	Spangler et Culbertson ²⁸⁵ , Brown <i>et al.</i> ⁴² .
Splénectomie + vaccin bactérien	10	91	Brown <i>et al.</i> ⁴² .
Splénectomie + vaccin + VMC	10	117	Brown <i>et al.</i> ⁴² .
Splénectomie + Ifosfamide	6	142	Vail <i>et al.</i> ³¹⁸ .
Splénectomie + VAC	6	145	Weisse <i>et al.</i> ³³⁶ .
Splénectomie + AC	16	141	Sorenmo <i>et al.</i> ²⁸⁴ .
Splénectomie + AC + L MTP PE	16	273	Sorenmo <i>et al.</i> ²⁸⁴ .

VMC = vincristine, methrotexate, cyclophosphamide

AC = doxorubicine, cyclophosphamide

VAC = vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide

L MTPPE = liposome muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine

De nouveaux agents de chimiothérapie sont évalués pour le traitement des HSA canins.

Ainsi, l'usage d'épirubicine a été étudié, afin de remplacer la doxorubicine¹⁵³. Dans l'étude de Kim *et al.*, l'utilisation d'épirubicine (30mg/m²) chez des chiens ayant eu une splénectomie a permis d'obtenir des espérances de vie médianes équivalentes à celle obtenues avec la doxorubicine (4,8 mois, quelque soit le stage clinique)¹⁵³.

D'après cette étude, l'espérance de vie médiane des chiens atteints d'HSA splénique de stage 1 traités avec de l'épirubicine est de 2,6 ans. Les chiens atteints d'HSA splénique de stage 3 traités avec de l'épirubicine ont une espérance de vie médiane augmentée (doublée par rapport à des cas non traités), toutefois le pronostic reste réservé, avec une espérance de vie inférieure à 5 mois^{90,132,135}.

Par ailleurs, le DoxilND (*pegylated liposomal dox*), le paclitaxel et le docetaxel (un poison du fuseau) semblent être efficaces pour traiter les HSA de l'Homme et représentent donc des perspectives intéressantes pour le traitement des HSA canins⁵⁴.

Une étude a évalué la minocycline, un antibiotique ayant une activité angiogénique, en combinaison avec la chirurgie et la chimiothérapie (doxorubicine et cyclophosphamide), chez des chiens atteints d'HSA de différents stades et localisation, mais aucune différence n'a été démontrée avec les traitements sans minocycline¹⁴⁸.

L'utilisation de chimiothérapie inhalatrice afin de retarder les micro-métastases pulmonaires a été explorée. Des chiens atteints d'HSA splénique ayant eu une splénectomie ont reçu 4 cycles de doxorubicine et cyclophosphamide toutes les 3 semaines ainsi que de la doxorubicine inhalée¹⁴⁸.

Ce protocole semble être efficace, permettant d'augmenter légèrement l'espérance de vie ainsi que de réduire les métastases pulmonaires chez les chiens atteints d'HSA de la rate, et la doxorubicine inhalée n'augmente pas la toxicité systémique³⁴³.

L'administration intra-cavitaire de platinum (carboplatine ou cisplatine) afin de réduire les risques de métastases abdominales a été décrite⁵⁴. Cependant, la carboplatine pénètre moins les tissus que le cisplatine et donc serait moins efficace. L'administration de doxil intra-cavitaire semble permettre d'atteindre le même taux de survie que les protocoles systémiques incluant la doxorubicine³¹⁶.

c) Immunothérapie

Peu d'études ont été publiées sur l'efficacité des modificateurs de l'immunité dans les cas d'HSA canin.

Des lysats d'HSA mélangés à des LDC (*lipid DNA complex*) ont été administrés (une fois tous les 15 jours pendant 5 cycles puis une fois par mois pendant au moins 3 cycles) à des chiens atteints d'HSA de différents stades³¹⁶. En plus du vaccin, les chiens ont reçu une chimiothérapie (doxorubicine ou autre).

L'espérance de vie médiane est plus longue pour les chiens ayant reçu le vaccin par rapport aux chiens du groupe contrôle (5,8 mois pour les chiens atteints d'HSA de stage II)^{191,318}.

Le muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (LMTPE) peut activer les macrophages dans un état tumoricide.

Une étude a prouvé que son administration permet d'augmenter les intervalles de rémission et l'espérance de vie des chiens atteints d'HSA splénique³¹⁸.

Ainsi, l'espérance de vie médiane des chiens recevant la chimiothérapie et le LMTPE est de 7,5 mois, contre 4,6 mois pour les chiens recevant uniquement la chimiothérapie (protocole AC ou VAC). Malheureusement, les LMTPE sont difficiles à acquérir et leur coût reste dispendieux⁵⁴.

d) Thérapie ciblée

- Les molécules ciblant l'angiogénèse constituent une approche logique des traitements anti-cancéreux³³⁵.

Les HSA murins ont été utilisés comme modèle pour l'utilisation de ces nouvelles stratégies anti-angiogéniques. Ainsi de nombreux traitements anti-angiogéniques comme les inhibiteurs de récepteur du VEGF, le TNP40, l'interleukine-12, semblent avoir une activité anti-tumorale.

Chez l'Homme, une activité anti-tumorale a été observée lors de l'utilisation de l'interleukine-2 (utilisée localement), et de l'utilisation d'interféron- α (local ou systémique) combiné à des agents cytotoxiques¹⁰¹. L'INF- α 2 semble inhiber l'angiogénèse en empêchant la production des FGF et VEGF. Cependant l'INF- α 2b reste très cher et nécessite des injections journalières. Enfin des anticorps peuvent être produits et limiter l'action de l'interféron^{137,335}.

- La galectine-3 (GAL-3) est une protéine appartenant à la famille des protéines se liant aux carbohydrates, et a une affinité pour la partie terminale du β galactose.

Cette molécule est exprimée dans de nombreux carcinomes et sarcomes chez l'Homme et joue un rôle dans la différenciation cellulaire, l'adhésion cellulaire à la matrice extra-cellulaire, la métastase à distance, la régulation de l'apoptose (inhibition de l'apoptose)¹³⁷.

De plus, GAL-3 permet de contrôler la sensibilité des cellules tumorales à la chimiothérapie (étude chez l'Homme). L'expression de GAL-3 est augmentée dans les cancers ayant un phénotype malin et métastatique¹³⁷.

La GAL-3 a été étudiée chez l'Homme mais aussi chez des chiens atteints d'HSA (modèles pour l'Homme). Une étude a pu montrer que 100% (17 cas sur 17) des chiens atteints d'HSA exprimaient cette molécule au niveau des tissus tumoraux (à des concentrations différentes)⁵⁴. Cette étude a permis d'identifier l'action des inhibiteurs de GAL-3 *in vitro* sur des cellules HSA murines. Ainsi, MPC *modified pectin citrus* et LL *lactulosyl-l-leucine*, deux inhibiteurs de GAL-3, ont pu réduire l'inhibition à l'apoptose des cellules HSA, et associés à de la doxorubicine, ont pu augmenter la sensibilité de ces cellules à la chimiothérapie.

En conclusion, ces inhibiteurs de GAL-3 constituent des traitements prometteurs nécessitant d'être explorés en médecine vétérinaire.

- Le thalidomide représente lui aussi une molécule prometteuse ; c'est un inhibiteur de l'angiogénèse régulant le FGF, le VEGF et le TNF- α , ayant ainsi une action sur la cachexie associée au cancer (à haute dose).

Cette drogue est associée à peu d'effets secondaires chez le Chien, et est étudiée dans plusieurs projets sur des chiens atteints d'HSA^{54,283}.

- La minocycline est un dérivé de tétracycline ayant des propriétés anti-angiogéniques et inhibitrices des métalloprotéinases de la matrice²⁸³.

Le mécanisme d'action exact de la minocycline est mal connu, et son utilisation dans une étude sur des chiens atteints d'HSA n'a pas démontré de différence statistique entre les chiens traités chirurgicalement avec la chimiothérapie seule et les chiens traités d'HSA traités chirurgicalement avec la chimiothérapie associée à la minocycline, cependant l'usage de cette molécule doit être encore évalué^{54,167}.

- La chimiothérapie métronomique peut être utilisée en combinaison avec des protocoles standards de chimiothérapie ou, par exemple, avec une immunothérapie¹⁶⁹.

Ainsi, une étude portant sur des chiens atteints d'HSA splénique de stage 2 a évalué l'utilisation du piroxicam, cyclophosphamide et étoposide à faible dose pendant 28 semaines (étoposide *per os* 50mg/m² pendant 3 semaines, alterné avec le cyclophosphamide *per os* 12,5 à 25 mg/m² par jour pour trois semaines, piroxicam 0,3 mg/kg par jour)¹⁶⁹.

Les espérances de vie obtenues sont supérieures à celles obtenues avec un traitement conventionnel utilisant la doxorubicine (espérance de vie médiane de 5,7 mois pour la chimiothérapie métronomique contre 4,2 mois pour la doxorubicine seule).

Cependant cette étude utilise l'étoposide *per os* dont l'absorption est variable, et de plus le bénéfice de survie pourrait être expliqué par la durée du traitement (6 mois contre le protocole de 10 semaines utilisé pour la doxorubicine)⁵⁵.

- L'acide suberoylanilide hydroxamique (SAHA) agit *in vitro* et *in vivo* comme un inhibiteur d'histone deacétylase, modifiant l'expression génique et changeant le phénotype néoplasique.

Un rapport de cas décrit l'utilisation de SAHA chez un chien atteint d'HSA splénique, ayant eu une exérèse chirurgicale de la rate³⁴³.

Le SAHA est administré oralement (2,9 mg/kg/jour) et semble retarder la métastase à distance et augmenter l'espérance de vie. Ce rapport de cas est encourageant mais d'autres études sont nécessaires afin d'évaluer le bénéfice réel de cette thérapie⁸⁹.

e) Radiothérapie

Cette modalité de traitement est très rarement utilisée car la majorité des HSA touche des viscères, et a un taux de métastases important^{54,128}.

Cependant dans certains cas (HSA cutanés traités chirurgicalement, HSA externes volumineux...), la radiothérapie peut être envisagée (palliative, dose supérieure à 24 Gy)¹³³.

5. Lymphangiosarcome (LPS)

Le traitement premier des LPS reste la chirurgie, mais une chimiothérapie adjuvante est hautement recommandée. L'usage de doxorubicine a été décrit dans un cas et a permis d'obtenir une rémission clinique complète sans aucune évidence de métastase 9 mois après la rémission³⁴⁰.

Conclusion

Les sarcomes canins constituent une famille de tumeurs malignes partageant la même origine mésenchymateuse. Cependant, chaque type de sarcome possède une épidémiologie ainsi qu'un comportement biologique qui lui est propre.

Ainsi, les STM sont caractérisés par une croissance locale invasive et un potentiel de métastase faible à modéré. Ils tendent à métastaser par voie hématogène au niveau des poumons.

Certaines exceptions existent comme les synoviosarcomes, les sarcomes histiocytaires, certains RMS qui peuvent métastaser dans les nœuds lymphatiques...

Les OSA et les HSA, eux, sont caractérisés par une invasion agressive des tissus et un potentiel de métastase élevé et précoce.

Les CS et LPS sont associés à un potentiel de métastase modéré à élevé, avec une invasion locale invasive.

Le traitement des sarcomes fait appel à la multidisciplinarité, la première étape étant très souvent la chirurgie, complétée par la radiothérapie et la chimiothérapie. L'usage de la chimiothérapie et de la radiothérapie néoadjuvantes se développe et son bénéfice en médecine vétérinaire commence à être évalué.

Le choix des molécules de chimiothérapie et de leurs modalités d'administration reste un objet de recherche, ce qui souligne l'importance des essais thérapeutiques prospectifs. Le développement de programmes de recherche pour les sarcomes des animaux est indispensable afin de mieux caractériser les mécanismes moléculaires mis en jeu dans ces tumeurs et d'envisager le développement de thérapeutiques ciblées.

Ainsi, à l'exemple des GIST ou des OSA, des mutations géniques commencent à être identifiées et permettent de déboucher sur des méthodes diagnostiques performantes et des thérapeutiques adaptées.

La place du vétérinaire en cancérologie des animaux de compagnie va bien au-delà de ce défi diagnostique et thérapeutique.

Face aux préjugés et à la douleur des maîtres confrontés au cancer de leur chien, le vétérinaire doit faire preuve d'empathie mais aussi d'une grande capacité à communiquer. En effet, il est

nécessaire de rectifier les idées préconçues des propriétaires associant trop souvent cancer et mort, chimiothérapie et effets secondaires. Le maître peut ainsi donner son consentement éclairé pour le traitement qu'il juge être la meilleure alternative pour cet animal de compagnie.

Ainsi la maîtrise des connaissances et des progrès des traitements anti-cancéreux, via la formation continue, est indispensable au vétérinaire pour soigner les animaux et satisfaire ses clients.

Bibliographie

1. AFFOLTER VK, MOORE PF. Canine cutaneous and systemic histiocytosis: reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. *Am J Dermatopathol*, 2000; **22**, 40-48.
2. AFFOLTER VK, MOORE PF. Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. *Vet Pathol*, 2002; **39**, 74-83.
3. AKHTAR N, PADILLA ML, DICKERSON EB, STEINBERG H, BREEN M, AUERBACH R, *et al.* Interleukin-12 inhibits tumor growth in a novel angiogenesis canine hemangiosarcoma xenograft model. *Neoplasia*, 2004; **6**, 106-116.
4. ALBERS TM, ALROY J, GARROD LA, BROWN D, PENNINCK D. Histochemical and ultrastructural characterization of primary cardiac chondrosarcoma. *Vet Pathol*, 1997; **34**, 150-151.
5. ALEXANDER JW, PATTON CS. Primary tumors of the skeletal system. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1983; **13**, 181-195.
6. ANDERSON WI, CARBERRY CA, KING JM, TROTTER EJ, DE LAHUNTA A. Primary aortic chondrosarcoma in a dog. *Vet Pathol*, 1988; **25**, 180-181.
7. ANDREASEN CB, MAHAFFEY EA. Immunohistochemical demonstration of desmin in canine smooth muscle tumors. *Vet Pathol*, 1987; **24**, 211-215.
8. ANGELOV L, DAVIS A, O'SULLIVAN B, BELL R, GUHA A. Neurogenic sarcomas: experience at the University of Toronto. *Neurosurgery*, 1998; **43**, 56-64; discussion 64-55.
9. ARAKI N, UCHIDA A, KIMURA T, YOSHIKAWA H, AOKI Y, UEDA T, *et al.* Involvement of the retinoblastoma gene in primary osteosarcomas and other bone and soft-tissue tumors. *Clin Orthop Relat Res*, 1991; 271-277.
10. ARBISER JL, LARSSON H, CLAESSEON-WELSH L, BAI X, LAMONTAGNE K, WEISS SW, *et al.* Overexpression of VEGF 121 in immortalized endothelial cells causes conversion to slowly growing angiosarcoma and high level expression of the VEGF receptors VEGFR-1 and VEGFR-2 in vivo. *Am J Pathol*, 2000; **156**, 1469-1476.
11. ARONSOHN M. Cardiac hemangiosarcoma in the dog: a review of 38 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 1985; **187**, 922-926.
12. ASADA N, TSUCHIYA H, TOMITA K. De novo deletions of p53 gene and wild-type p53 correlate with acquired cisplatin-resistance in human osteosarcoma OST cell line. *Anticancer Res*, 1999; **19**, 5131-5137.
13. ASHTON JA, FARESE JP, MILNER RJ, LEE-AMBROSE LM, VAN GILDER JM. Investigation of the effect of pamidronate disodium on the in vitro viability of osteosarcoma cells from dogs. *Am J Vet Res*, 2005; **66**, 885-891.
14. BACCI G, LONGHI A, VERSARI M, MERCURI M, BRICCOLI A, PICCI P. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer*, 2006; **106**, 1154-1161.
15. BACCI G, MERCURI M, LONGHI A, SETOLA E, GOZZI E, FORNI C. Neoadjuvant chemotherapy for the treatment of osteosarcoma of the extremities: a comparison of results obtained in single-institution and multicenter trials. *Chir Organi Mov*, 2004; **89**, 283-292.
16. BACON NJ, DERNELL WS, EHRHART N, POWERS BE, WITHROW SJ. Evaluation of primary re-excision after recent inadequate resection of soft tissue sarcomas in dogs: 41 cases (1999-2004). *J Am Vet Med Assoc*, 2007; **230**, 548-554.

17. BAE IH, KIM Y, PAKHRIN B, YOU MH, HWANG CY, KIM JH, *et al.* Genitourinary rhabdomyosarcoma with systemic metastasis in a young dog. *Vet Pathol*, 2007; **44**, 518-520.
18. BAEZ JL, HENDRICK MJ, SHOFR FS, GOLDKAMP C, SORENMO KU. Liposarcomas in dogs: 56 cases (1989-2000). *J Am Vet Med Assoc*, 2004; **224**, 887-891.
19. BAGLEY RS, LEVY JK, MALARKEY DE. Hypoglycemia associated with intra-abdominal leiomyoma and leiomyosarcoma in six dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1996; **208**, 69-71.
20. BAILEY D, ERB H, WILLIAMS L, RUSLANDER D, HAUCK M. Carboplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of appendicular osteosarcoma in the dog. *J Vet Intern Med*, 2003; **17**, 199-205.
21. BARBASHINA V, BENEVENIA J, AVIV H, TSAI J, PATTERSON F, AISNER S, *et al.* Oncoproteins and proliferation markers in synovial sarcomas: a clinicopathologic study of 19 cases. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2002; **128**, 610-616.
22. BARGER A, GRACA R, BAILEY K, MESSICK J, DE LORIMIER LP, FAN T, *et al.* Use of alkaline phosphatase staining to differentiate canine osteosarcoma from other vimentin-positive tumors. *Vet Pathol*, 2005; **42**, 161-165.
23. BARNARD SM, ZUBER RM, MOORE AS. Samarium Sm 153 lexidronam for the palliative treatment of dogs with primary bone tumors: 35 cases (1999-2005). *J Am Vet Med Assoc*, 2007; **230**, 1877-1881.
24. BELL RS, WUNDER J, ANDRULIS I. Molecular alterations in bone and soft-tissue sarcoma. *Can J Surg*, 1999; **42**, 259-266.
25. BELLAH JR, GINN PE. Gastric leiomyosarcoma associated with hypoglycemia in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1996; **32**, 283-286.
26. BENJAMIN SA, LEE AC, ANGLETON GM, SAUNDERS WJ, KEEFE TJ, MALLINCKRODT CH. Mortality in beagles irradiated during prenatal and postnatal development. II. Contribution of benign and malignant neoplasia. *Radiat Res*, 1998; **150**, 330-348.
27. BENNETT D, CAMPBELL JR, BROWN P. Osteosarcoma associated with healed fractures. *J Small Anim Pract*, 1979; **20**, 13-18.
28. BERG J. Canine osteosarcoma: amputation and chemotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1996; **26**, 111-121.
29. BERGMAN PJ, MACEWEN EG, KURZMAN ID, HENRY CJ, HAMMER AS, KNAPP DW, *et al.* Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma: 48 cases (1991 to 1993). *J Vet Intern Med*, 1996; **10**, 76-81.
30. BETTINI G, MORINI M, MARCATO PS. Gastrointestinal spindle cell tumours of the dog: histological and immunohistochemical study. *J Comp Pathol*, 2003; **129**, 283-293.
31. BLEIER T, LEWITSCHKEK HP, REINACHER M. Canine osteosarcoma of the penile bone. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2003; **50**, 397-398.
32. BOSTOCK DE, DYE MT. Prognosis after surgical excision of canine fibrous connective tissue sarcomas. *Vet Pathol*, 1980; **17**, 581-588.
33. BOSTON SE, DUERR F, BACON N, LARUE S, EHRHART EJ, WITHROW S. Intraoperative radiation for limb sparing of the distal aspect of the radius without transcarpal plating in five dogs. *Vet Surg*, 2007; **36**, 314-323.
34. BOULAY J.P. WLJ, LIPOWITZ AJ. Pathologic fracture of long bone in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1987; **23**, 297-303.
35. BOURGEOIS JM, KNEZEVICH SR, MATHERS JA, SORENSEN PH. Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol*, 2000; **24**, 937-946.

36. BOY SC, VAN HEERDEN WF, STEENKAMP G. Diagnosis and treatment of primary intraoral leiomyosarcomas in four dogs. *Vet Rec*, 2005; **156**, 510-513.
37. BREHM DM, VITE CH, STEINBERG HS, HAVILAND J, VAN WINKLE T. A retrospective evaluation of 51 cases of peripheral nerve sheath tumors in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1995; **31**, 349-359.
38. BROCKUS CW, MYERS RK. Multifocal rhabdomyosarcomas within the tongue and oral cavity of a dog. *Vet Pathol*, 2004; **41**, 273-274.
39. BRODEY RS, MISDORP W, RISER WH, VAN DER HEUL RO. Canine skeletal chondrosarcoma: a clinicopathologic study of 35 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 1974; **165**, 68-78.
40. BRODEY RS, RISER WH. Canine osteosarcoma. A clinicopathologic study of 194 cases. *Clin Orthop Relat Res*, 1969; **62**, 54-64.
41. BRODEY RS, SAUER RM, MEDWAY W. Canine Bone Neoplasms. *J Am Vet Med Assoc*, 1963; **143**, 471-495.
42. BROWN NO, PATNAIK AK, MACEWEN EG. Canine hemangiosarcoma: retrospective analysis of 104 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 1985; **186**, 56-58.
43. BROWN PD. Matrix metalloproteinase inhibitors in the treatment of cancer. *Med Oncol*, 1997; **14**, 1-10.
44. BRUECKER KA WS. Intestinal leiomyosarcoma in six dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1988; **24**, 281-284.
45. CALLANAN JJ, MCCARTHY GM, MCALLISTER H. Primary pulmonary artery leiomyosarcoma in an adult dog. *Vet Pathol*, 2000; **37**, 663-666.
46. CASADEI R RM, RUGGIERI P, ET AL. . Chondrosarcoma of the soft tissues: Two different subgroups. *J Bone Joint Surg Br* 1991; **991**, 162-168.
47. CHEN HC, PARRIS LS, PARRIS RG. Duodenal leiomyosarcoma with multiple hepatic metastases in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 1984; **184**, 1506.
48. CHIJIWA K, UCHIDA K, TATEYAMA S. Immunohistochemical evaluation of canine peripheral nerve sheath tumors and other soft tissue sarcomas. *Vet Pathol*, 2004; **41**, 307-318.
49. CHIKATA S, NAKAMURA S, KATAYAMA R, YANAGISAWA S, MATSUO Y, YAMANE I, *et al.* Primary chondrosarcoma in the liver of a dog. *Vet Pathol*, 2006; **43**, 1033-1036.
50. CHUN R, DE LORIMIER LP. Update on the biology and management of canine osteosarcoma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2003; **33**, 491-516, vi.
51. CHUN R, GARRETT LD, HENRY C, WALL M, SMITH A, AZENE NM. Toxicity and efficacy of cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2005; **41**, 382-387.
52. CIEKOT PA, POWERS BE, WITHROW SJ, STRAW RC, OGILVIE GK, LARUE SM. Histologically low-grade, yet biologically high-grade, fibrosarcomas of the mandible and maxilla in dogs: 25 cases (1982-1991). *J Am Vet Med Assoc*, 1994; **204**, 610-615.
53. CLIFFORD CA, HUGHES D, BEAL MW, MACKIN AJ, HENRY CJ, SHOFER FS, *et al.* Plasma vascular endothelial growth factor concentrations in healthy dogs and dogs with hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med*, 2001; **15**, 131-135.
54. CLIFFORD CA, MACKIN AJ, HENRY CJ. Treatment of canine hemangiosarcoma: 2000 and beyond. *J Vet Intern Med*, 2000; **14**, 479-485.
55. COHEN L, POWERS B, AMIN S. Treatment of canine hemangiosarcoma with suberoylanilide hydroxamic acid, a histone deacetylase inhibitor *vet and comp oncology*, 2004; **2**, 123-131.

56. COHEN LA, MARKS PA, RIFKIND RA, AMIN S, DESAI D, PITTMAN B, *et al.* Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), a histone deacetylase inhibitor, suppresses the growth of carcinogen-induced mammary tumors. *Anticancer Res*, 2002; **22**, 1497-1504.
57. COHEN MH, POST GS, WRIGHT JC. Gastrointestinal leiomyosarcoma in 14 dogs. *J Vet Intern Med*, 2003; **17**, 107-110.
58. COHEN MH, WILLIAMS G, JOHNSON JR, DUAN J, GOBBURU J, RAHMAN A, *et al.* Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*, 2002; **8**, 935-942.
59. COLE P, LADANYI M. Synovial sarcoma mimicking desmoplastic small round cell tumor : critical role for molecular diagnosis. *Med Pediatr oncol*, 1999; **32**, 97-110.
60. COOLEY DM, BERANEK BC, SCHLITTLER DL, GLICKMAN NW, GLICKMAN LT, WATERS DJ. Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002; **11**, 1434-1440.
61. COOMBER BL, DENTON J, SYLVESTRE A, KRUTH S. Blood vessel density in canine osteosarcoma. *Can J Vet Res*, 1998; **62**, 199-204.
62. CRAIG LE, JULIAN ME, FERRACONE JD. The diagnosis and prognosis of synovial tumors in dogs: 35 cases. *Vet Pathol*, 2002; **39**, 66-73.
63. CRAWSHAW J, BERG J, SARDINAS JC, ENGLER SJ, RAND WM, OGILVIE GK, *et al.* Prognosis for dogs with nonlymphomatous, small intestinal tumors treated by surgical excision. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1998; **34**, 451-456.
64. DEMETRI GD, VON MEHREN M, BLANKE CD, VAN DEN ABBEELE AD, EISENBERG B, ROBERTS PJ, *et al.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*, 2002; **347**, 472-480.
65. DERNELL WS, VAN VECHTEN BJ, STRAW RC, LARUE SM, POWERS BE, WITHROW SJ. Outcome following treatment of vertebral tumors in 20 dogs (1986-1995). *J Am Anim Hosp Assoc*, 2000; **36**, 245-251.
66. DERNELL WS, WITHROW SJ, KUNTZ CA, POWERS BE. Principles of treatment for soft tissue sarcoma. *Clin Tech Small Anim Pract*, 1998; **13**, 59-64.
67. DERNELL WS, WITHROW SJ, STRAW RC, POWERS BE, DREKKE JH, LAFFERTY M. Intracavitary treatment of soft tissue sarcomas in dogs using cisplatin in a biodegradable polymer. *Anticancer Res*, 1997; **17**, 4499-4505.
68. DICKERSON EB, THOMAS R, FOSMIRE SP, LAMERATO-KOZICKI AR, BIANCO SR, WOJCIESZYN JW, *et al.* Mutations of phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10 in canine hemangiosarcoma. *Vet Pathol*, 2005; **42**, 618-632.
69. DICKERSON ME, PAGE RL, LADUE TA, HAUCK ML, THRALL DE, STEBBINS ME, *et al.* Retrospective analysis of axial skeleton osteosarcoma in 22 large-breed dogs. *J Vet Intern Med*, 2001; **15**, 120-124.
70. DICKINSON PJ, MCENTEE MC, LIPSITZ D, KEEL K, LECOUTEUR RA. Radiation induced vertebral osteosarcoma following treatment of an intradural extramedullary spinal cord tumor in a dog. *Vet Radiol Ultrasound*, 2001; **42**, 463-470.
71. DIESSLER ME, CASTELLANO MC, MASSONE AR, PORTIANSKY EL, ALLENDE MG, IDIART JR, *et al.* Cutaneous lymphangiosarcoma in a young dog: clinical, anatomopathological and lectin histochemical description. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2003; **50**, 452-456.
72. DOIGE CE. Multiple cartilaginous exostoses in dogs. *Vet Pathol*, 1987; **24**, 276-278.
73. DOSTER AR, TOMLINSON MJ, MAHAFFEY EA, JORDAN CW. Canine liposarcoma. *Vet Pathol*, 1986; **23**, 84-87.
74. DOW S, ELMSLIE R, KURZMAN I, MACEWEN G, PERICLE F, LIGGITT D. Phase I study of liposome-DNA complexes encoding the interleukin-2 gene in dogs with osteosarcoma lung metastases. *Hum Gene Ther*, 2005; **16**, 937-946.

75. DUNNING D, MONNET E, ORTON EC, SALMAN MD. Analysis of prognostic indicators for dogs with pericardial effusion: 46 cases (1985-1996). *J Am Vet Med Assoc*, 1998; **212**, 1276-1280.
76. EHRHART N. Soft-tissue sarcomas in dogs: a review. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2005; **41**, 241-246.
77. EHRHART N, DERNELL WS, HOFFMANN WE, WEIGEL RM, POWERS BE, WITHROW SJ. Prognostic importance of alkaline phosphatase activity in serum from dogs with appendicular osteosarcoma: 75 cases (1990-1996). *J Am Vet Med Assoc*, 1998; **213**, 1002-1006.
78. ENDICOTT M. Principles of treatment for osteosarcoma. *Clin Tech Small Anim Pract*, 2003; **18**, 110-114.
79. ENTZ-WERLE N, GAUB MP, LAVAUX T, MARCELLIN L, METZGER N, MAREC-BERARD P, *et al*. KIT gene in pediatric osteosarcomas: could it be a new therapeutic target? *Int J Cancer*, 2007; **120**, 2510-2516.
80. ENTZ-WERLE N, MARCELLIN L, GAUB MP, GUERIN E, SCHNEIDER A, BERARD-MAREC P, *et al*. Prognostic significance of allelic imbalance at the c-kit gene locus and c-kit overexpression by immunohistochemistry in pediatric osteosarcomas. *J Clin Oncol*, 2005; **23**, 2248-2255.
81. ENZINGER FM, WEISS SJ. *Soft Tissue Tumors*. St Louis: Mosby; 1983.
82. EPPERSON A, HATTON WJ, CALLAGHAN B, DOHERTY P, WALKER RL, SANDERS KM, *et al*. Molecular markers expressed in cultured and freshly isolated interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000; **279**, C529-539.
83. ESSMAN SC, HOOVER JP, BAHR RJ, RITCHEY JW, WATSON C. An intrathoracic malignant peripheral nerve sheath tumor in a dog. *Vet Radiol Ultrasound*, 2002; **43**, 255-259.
84. ETTINGER SN. Principles of treatment for soft-tissue sarcomas in the dog. *Clin Tech Small Anim Pract*, 2003; **18**, 118-122.
85. FAN TM, DE LORIMIER LP, CHARNEY SC, HINTERMEISTER JG. Evaluation of intravenous pamidronate administration in 33 cancer-bearing dogs with primary or secondary bone involvement. *J Vet Intern Med*, 2005; **19**, 74-80.
86. FAN TM, DE LORIMIER LP, O'DELL-ANDERSON K, LACOSTE HI, CHARNEY SC. Single-agent pamidronate for palliative therapy of canine appendicular osteosarcoma bone pain. *J Vet Intern Med*, 2007; **21**, 431-439.
87. FARESE JP, FOX LE, DETRISAC CJ, VAN GILDER JM, ROBERTS SL, BALDWIN JM. Effect of thalidomide on growth and metastasis of canine osteosarcoma cells after xenotransplantation in athymic mice. *Am J Vet Res*, 2004; **65**, 659-664.
88. FARESE JP, MILNER R, THOMPSON MS, LESTER N, COOKE K, FOX L, *et al*. Stereotactic radiosurgery for treatment of osteosarcomas involving the distal portions of the limbs in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2004; **225**, 1567-1572, 1548.
89. FARRELLY J, MCENTEE MC. Principles and applications of radiation therapy. *Clin Tech Small Anim Pract*, 2003; **18**, 82-87.
90. FATA F, O'REILLY E, ILSON D, PFISTER D, LEFFEL D, KELSEN DP, *et al*. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer*, 1999; **86**, 2034-2037.
91. FERRACINI R, ANGELINI P, CAGLIERO E, LINARI A, MARTANO M, WUNDER J, *et al*. MET oncogene aberrant expression in canine osteosarcoma. *J Orthop Res*, 2000; **18**, 253-256.
92. FERRER L, FONDEVILA D, RABANAL RM, VILAFRANCA M. Immunohistochemical detection of CD31 antigen in normal and neoplastic canine endothelial cells. *J Comp Pathol*, 1995; **112**, 319-326.

93. FLETCHER CD. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2000.
94. FLETCHER CD. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology*, 2006; **48**, 3-12.
95. FLINT AF, U'REN L, LEGARE ME, WITHROW SJ, DERNELL W, HANNEMAN WH. Overexpression of the erbB-2 proto-oncogene in canine osteosarcoma cell lines and tumors. *Vet Pathol*, 2004; **41**, 291-296.
96. FORREST LJ, CHUN R, ADAMS WM, COOLEY AJ, VAIL DM. Postoperative radiotherapy for canine soft tissue sarcoma. *J Vet Intern Med*, 2000; **14**, 578-582.
97. FORRESTER SD, FALLIN EA, SAUNDERS GK, KENNY JE. Prevention of cisplatin-induced nephrotoxicosis in dogs, using hypertonic saline solution as the vehicle of administration. *Am J Vet Res*, 1993; **54**, 2175-2178.
98. FOSMIRE SP, DICKERSON EB, SCOTT AM, BIANCO SR, PETTENGILL MJ, MEYLEMANS H, *et al*. Canine malignant hemangiosarcoma as a model of primitive angiogenic endothelium. *Lab Invest*, 2004; **84**, 562-572.
99. FOX DB, COOK JL, KREEGER JM, BEISSENHERZ M, HENRY CJ. Canine synovial sarcoma: a retrospective assessment of described prognostic criteria in 16 cases (1994-1999). *J Am Anim Hosp Assoc*, 2002; **38**, 347-355.
100. FROST D, LASOTA J, MIETTINEN M. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: a histopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 50 cases. *Vet Pathol*, 2003; **40**, 42-54.
101. FUJIMOTO M, KIYOSAWA T, MURATA S, MATSUO K, SUZUKI H, SONE H, *et al*. Vascular endothelial growth factor in angiosarcoma. *Anticancer Res*, 1998; **18**, 3725-3729.
102. GAFFNEY R, CHAKERIAN A, O'CONNELL JX, MATHERS J, GARNER K, JOSTE N, *et al*. Novel fluorescent ligase detection reaction and flow cytometric analysis of SYT-SSX fusions in synovial sarcoma. *J Mol Diagn*, 2003; **5**, 127-135.
103. GAMBLIN RM, STRAW RC, POWERS BE, PARK RD, BUNGE MM, WITHROW SJ. Primary osteosarcoma distal to the antebrachiocarpal and tarsocrural joints in nine dogs (1980-1992). *J Am Anim Hosp Assoc*, 1995; **31**, 86-91.
104. GARVIN CH, FREY DC. Liposarcoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 1962; **140**, 1073-1075.
105. GARZOTTO CK, BERG J, HOFFMANN WE, RAND WM. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase activity in canine appendicular osteosarcoma. *J Vet Intern Med*, 2000; **14**, 587-592.
106. GATELY S, KERBEL R. Antiangiogenic scheduling of lower dose cancer chemotherapy. *Cancer J*, 2001; **7**, 427-436.
107. GHAADIALLY FN. Is synovial sarcoma a carcinoma of connective tissue ? . *Ultrastructur pathol*, 1987; **11**, 147-153
108. GILLETTE SM, DEWHIRST MW, GILLETTE EL, THRALL DE, PAGE RL, POWERS BE, *et al*. Response of canine soft tissue sarcomas to radiation or radiation plus hyperthermia: a randomized phase II study. *Int J Hyperthermia*, 1992; **8**, 309-320.
109. GILLETTE SM, GILLETTE EL, POWERS BE, WITHROW SJ. Radiation-induced osteosarcoma in dogs after external beam or intraoperative radiation therapy. *Cancer Res*, 1990; **50**, 54-57.
110. GINEL PJ, MARTIN DE LAS MULAS J, LUCENA R, MILLAN Y, NOVALES M. Skeletal muscle rhabdomyosarcoma in a dog. *Vet Rec*, 2002; **151**, 736-738.
111. GOLDSCHMIDT MH, SHOFRER FS. Skin tumors of the dog and cat. In, 1st ed. ed. Oxford [England] Pergamon Press; 1992: 316

112. GONIN-JMAA D, PAULSEN DB, TABOADA J. Pericardial effusion in a dog with rhabdomyosarcoma in the right ventricular wall. *J Small Anim Pract*, 1996; **37**, 193-196.
113. HAHN KA, LEGENDRE AM, SCHULLER HM. Amputation and dexniguldipine as treatment for canine appendicular osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1997; **123**, 34-38.
114. HALLIWELL WH, KINDEN DA. Chondrosarcoma: a light and electron microscopic study of a case in a dog. *Am J Vet Res*, 1977; **38**, 1647-1652.
115. HAMMER AS, COUTO CG, SWARDSON C, GETZY D. Hemostatic abnormalities in dogs with hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med*, 1991; **5**, 11-14.
116. HAMMER AS, WEEREN FR, WEISBRODE SE, PADGETT SL. Prognostic factors in dogs with osteosarcomas of the flat or irregular bones. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1995; **31**, 321-326.
117. HARGIS AM, IHRKE PJ, SPANGLER WL, STANNARD AA. A retrospective clinicopathologic study of 212 dogs with cutaneous hemangiomas and hemangiosarcomas. *Vet Pathol*, 1992; **29**, 316-328.
118. HASEGAWA T, YOKOYAMA R, MATSUNO Y, SHIMODA T, HIROHASHI S. Prognostic significance of histologic grade and nuclear expression of beta-catenin in synovial sarcoma. *Hum Pathol*, 2001; **32**, 257-263.
119. HEIDNER GL, PAGE RL, MCENTEE MC, DODGE RK, THRALL DE. Treatment of canine appendicular osteosarcoma using cobalt 60 radiation and intraarterial cisplatin. *J Vet Intern Med*, 1991; **5**, 313-316.
120. HEINRICH MC, RUBIN BP, LONGLEY BJ, FLETCHER JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol*, 2002; **33**, 484-495.
121. HELLER DA, FAN TM, DE LORIMIER LP, CHARNEY SC, BARGER AM, TANNEHILL-GREGG SH, *et al.* In vitro cyclooxygenase-2 protein expression and enzymatic activity in neoplastic cells. *J Vet Intern Med*, 2007; **21**, 1048-1055.
122. HENDRICK M, MOORE, VOS, WALDER. *histological classification of mesenchymal tumours of skin and soft tissues of domestic animals*. 2nd series ed. Washington, DC: Schulman; 1998.
123. HENDRIX DV, GELATT KN. Diagnosis, treatment and outcome of orbital neoplasia in dogs: a retrospective study of 44 cases. *J Small Anim Pract*, 2000; **41**, 105-108.
124. HENRY CJ, BUSS MS, POTTER KA, WARDROP KJ. Mitoxantrone and cyclophosphamide combination chemotherapy for the treatment of various canine malignancies. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1999; **35**, 236-239.
125. HERSHEY AE, KURZMAN ID, FORREST LJ, BOHLING CA, STONEROOK M, PLACKE ME, *et al.* Inhalation chemotherapy for macroscopic primary or metastatic lung tumors: proof of principle using dogs with spontaneously occurring tumors as a model. *Clin Cancer Res*, 1999; **5**, 2653-2659.
126. HEYMAN SJ, DIEFENDERFER DL, GOLDSCHMIDT MH, NEWTON CD. Canine axial skeletal osteosarcoma. A retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). *Vet Surg*, 1992; **21**, 304-310.
127. HILLERS KR, DERNELL WS, LAFFERTY MH, WITHROW SJ, LANA SE. Incidence and prognostic importance of lymph node metastases in dogs with appendicular osteosarcoma: 228 cases (1986-2003). *J Am Vet Med Assoc*, 2005; **226**, 1364-1367.
128. HILLERS KR, LANA SE, FULLER CR, LARUE SM. Effects of palliative radiation therapy on nonsplenic hemangiosarcoma in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2007; **43**, 187-192.
129. HOGGE GS, BURKHOLDER JK, CULP J, ALBERTINI MR, DUBIELZIG RR, KELLER ET, *et al.* Development of human granulocyte-macrophage colony-stimulating

- factor-transfected tumor cell vaccines for the treatment of spontaneous canine cancer. *Hum Gene Ther*, 1998; **9**, 1851-1861.
130. HULLAND TJ. *tumors in Domestic Animals*. J. E. Moulton ed. Berkeley: University of California Press; 1990, pp 88 –101.
131. HUNTER KW. Ezrin, a key component in tumor metastasis. *Trends Mol Med*, 2004; **10**, 201-204.
132. ISOGAI R, KAWADA A, ARAGANE Y, TEZUKA T. Successful treatment of pulmonary metastasis and local recurrence of angiosarcoma with docetaxel. *J Dermatol*, 2004; **31**, 335-341.
133. ITOH T, MIKAWA K, MIKAWA M, NIBE K, UCHIDA K. Lymphangiosarcoma in a dog treated with surgery and chemotherapy. *J Vet Med Sci*, 2004; **66**, 197-199.
134. IWAO K, MIYOSHI Y, NAWA G, YOSHIKAWA H, OCHI T, NAKAMURA Y. Frequent beta-catenin abnormalities in bone and soft-tissue tumors. *Jpn J Cancer Res*, 1999; **90**, 205-209.
135. JACKEL A, DEICHMANN M, WALDMANN V, BOCK M, NAHER H. Regression of metastatic angiosarcoma of the skin after systemic treatment with liposome-encapsulated doxorubicin and interferon-alpha. *Br J Dermatol*, 1999; **140**, 1187-1188.
136. JOHNSON AS, COUTO CG, WEGHORST CM. Mutation of the p53 tumor suppressor gene in spontaneously occurring osteosarcomas of the dog. *Carcinogenesis*, 1998; **19**, 213-217.
137. JOHNSON KD, GLINSKII OV, MOSSINE VV, TURK JR, MAWHINNEY TP, ANTHONY DC, *et al*. Galectin-3 as a potential therapeutic target in tumors arising from malignant endothelia. *Neoplasia*, 2007; **9**, 662-670.
138. JONES BR, ALLEY MR, JOHNSTONE AC, JONES JM, CAHILL JI, MCPHERSON C. Nerve sheath tumours in the dog and cat. *N Z Vet J*, 1995; **43**, 190-196.
139. KALDERON AE, FETHIERE W. Fine structure of two liposarcomas. *Lab Invest*, 1973; **28**, 60-69.
140. KAMSTOCK D, ELMSLIE R, THAMM D, DOW S. Evaluation of a xenogeneic VEGF vaccine in dogs with soft tissue sarcoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2007; **56**, 1299-1309.
141. KAMSTOCK D, GUTH A, ELMSLIE R, KURZMAN I, LIGGITT D, CORO L, *et al*. Liposome-DNA complexes infused intravenously inhibit tumor angiogenesis and elicit antitumor activity in dogs with soft tissue sarcoma. *Cancer Gene Ther*, 2006; **13**, 306-317.
142. KAPATKIN AS, MULLEN HS, MATTHIESEN DT, PATNAIK AK. Leiomyosarcoma in dogs: 44 cases (1983-1988). *J Am Vet Med Assoc*, 1992; **201**, 1077-1079.
143. KELLY DF. Rhabdomyosarcoma of the urinary bladder in dogs. *vet pathol*, 1973; **10** 375-384.
144. KENT MS, STROM A, LONDON CA, SEGUIN B. Alternating carboplatin and doxorubicin as adjunctive chemotherapy to amputation or limb-sparing surgery in the treatment of appendicular osteosarcoma in dogs. *J Vet Intern Med*, 2004; **18**, 540-544.
145. KHANNA C, ANDERSON PM, HASZ DE, KATSANIS E, NEVILLE M, KLAUSNER JS. Interleukin-2 liposome inhalation therapy is safe and effective for dogs with spontaneous pulmonary metastases. *Cancer*, 1997; **79**, 1409-1421.
146. KHANNA C, HASZ DE, KLAUSNER JS, ANDERSON PM. Aerosol delivery of interleukin 2 liposomes is nontoxic and biologically effective: canine studies. *Clin Cancer Res*, 1996; **2**, 721-734.
147. KHANNA C, PREHN J, HAYDEN D, CASSADAY RD, CAYLOR J, JACOB S, *et al*. A randomized controlled trial of octreotide pamoate long-acting release and carboplatin versus carboplatin alone in dogs with naturally occurring osteosarcoma: evaluation of insulin-like growth factor suppression and chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 2002; **8**, 2406-2412.

148. KHANNA C, VAIL DM. Targeting the lung: preclinical and comparative evaluation of anticancer aerosols in dogs with naturally occurring cancers. *Curr Cancer Drug Targets*, 2003; **3**, 265-273.
149. KHANNA C, WAN X, BOSE S, CASSADAY R, OLOMU O, MENDOZA A, *et al.* The membrane-cytoskeleton linker ezrin is necessary for osteosarcoma metastasis. *Nat Med*, 2004; **10**, 182-186.
150. KIM DY, CHO DY, KIM DY, LEE J, TAYLOR HW. Malignant peripheral nerve sheath tumor with divergent mesenchymal differentiations in a dog. *J Vet Diagn Invest*, 2003; **15**, 174-178.
151. KIM H, NAKAICHI M, ITAMOTO K, TAURA Y. Primary chondrosarcoma in the skull of a dog. *J Vet Sci*, 2007; **8**, 99-101.
152. KIM MS, SONG WS, CHO WH, LEE SY, JEON DG. Ezrin expression predicts survival in stage IIB osteosarcomas. *Clin Orthop Relat Res*, 2007; **459**, 229-236.
153. KIM SE, LIPTAK JM, GALL TT, MONTEITH GJ, WOODS JP. Epirubicin in the adjuvant treatment of splenic hemangiosarcoma in dogs: 59 cases (1997-2004). *J Am Vet Med Assoc*, 2007; **231**, 1550-1557.
154. KIM WY, KAELIN WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol*, 2004; **22**, 4991-5004.
155. KIRPENSTEIJN J, TESKE E, KIK M, KLENNER T, RUTTEMAN GR. Lobaplatin as an adjuvant chemotherapy to surgery in canine appendicular osteosarcoma: a phase II evaluation. *Anticancer Res*, 2002; **22**, 2765-2770.
156. KIRPENSTEIJN J, TIMMERMANS-SPRANG EP, VAN GARDEREN E, RUTTEMAN GR, LANTINGA-VAN LEEUWEN IS, MOL JA. Growth hormone gene expression in canine normal growth plates and spontaneous osteosarcoma. *Mol Cell Endocrinol*, 2002; **197**, 179-185.
157. KLEYMENOVA E, EVERITT JI, PLUTA L, PORTIS M, GNARRA JR, WALKER CL. Susceptibility to vascular neoplasms but no increased susceptibility to renal carcinogenesis in Vhl knockout mice. *Carcinogenesis*, 2004; **25**, 309-315.
158. KOMDEUR R, HOEKSTRA HJ, VAN DEN BERG E, MOLENAAR WM, PRAS E, DE VRIES EG, *et al.* Metastasis in soft tissue sarcomas: prognostic criteria and treatment perspectives. *Cancer Metastasis Rev*, 2002; **21**, 167-183.
159. KOSHKINA NV, KLEINERMAN ES. Aerosol gemcitabine inhibits the growth of primary osteosarcoma and osteosarcoma lung metastases. *Int J Cancer*, 2005; **116**, 458-463.
160. KUMAGAI K, UCHIDA K, MIYAMOTO T, USHIGUSA T, SHINOHARA S, YAMAGUCHI R, *et al.* Three cases of canine gastrointestinal stromal tumors with multiple differentiations and c-kit-expression. *J Vet Med Sci*, 2003; **65**, 1119-1122.
161. KUNTZ CA, ASSELIN TL, DERNELL WS, POWERS BE, STRAW RC, WITHROW SJ. Limb salvage surgery for osteosarcoma of the proximal humerus: outcome in 17 dogs. *Vet Surg*, 1998; **27**, 417-422.
162. KUNTZ CA, DERNELL WS, POWERS BE, DEVITT C, STRAW RC, WITHROW SJ. Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc*, 1997; **211**, 1147-1151.
163. KUNTZ CA, DERNELL WS, POWERS BE, WITHROW SJ. Extraskelletal osteosarcomas in dogs: 14 cases. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1998; **34**, 26-30.
164. KURZMAN ID, MACEWEN EG, ROSENTHAL RC, FOX LE, KELLER ET, HELFAND SC, *et al.* Adjuvant therapy for osteosarcoma in dogs: results of randomized clinical trials using combined liposome-encapsulated muramyl tripeptide and cisplatin. *Clin Cancer Res*, 1995; **1**, 1595-1601.

165. KURZMAN ID, SHI F, VAIL DM, MACEWEN EG. In vitro and in vivo enhancement of canine pulmonary alveolar macrophage cytotoxic activity against canine osteosarcoma cells. *Cancer Biother Radiopharm*, 1999; **14**, 121-128.
166. LAMERATO-KOZICKI AR, HELM KM, JUBALA CM, CUTTER GC, MODIANO JF. Canine hemangiosarcoma originates from hematopoietic precursors with potential for endothelial differentiation. *Exp Hematol*, 2006; **34**, 870-878.
167. LANA S, U'REN L, PLAZA S, ELMSLIE R, GUSTAFSON D, MORLEY P, *et al.* Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. *J Vet Intern Med*, 2007; **21**, 764-769.
168. LANA SE, OGILVIE GK, HANSEN RA, POWERS BE, DERNELL WS, WITHROW SJ. Identification of matrix metalloproteinases in canine neoplastic tissue. *Am J Vet Res*, 2000; **61**, 111-114.
169. LANA SE, U'REN L, PLAZA S, ELMSLIE R, GUSTAFSON D, MORLEY P, *et al.* Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. *J Vet Intern Med*, 2007; **21**, 764-769.
170. LANGENBACH A, ANDERSON MA, DAMBACH DM, SORENMO KU, SHOFER FD. Extraskeletal osteosarcomas in dogs: a retrospective study of 169 cases (1986-1996). *J Am Anim Hosp Assoc*, 1998; **34**, 113-120.
171. LAROCK RG, GINN PE. Immunohistochemical staining characteristics of canine gastrointestinal stromal tumors. *Vet Pathol*, 1997; **34**, 303-311.
172. LARUE SM, WITHROW SJ, WRIGLEY RH. Radiographic bone surveys in the evaluation of primary bone tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1986; **188**, 514-516.
173. LASCELLES BD, DERNELL WS, CORREA MT, LAFFERTY M, DEVITT CM, KUNTZ CA, *et al.* Improved survival associated with postoperative wound infection in dogs treated with limb-salvage surgery for osteosarcoma. *Ann Surg Oncol*, 2005; **12**, 1073-1083.
174. LASCELLES BD, MCINNES E, DOBSON JM, WHITE RA. Rhabdomyosarcoma of the tongue in a dog. *J Small Anim Pract*, 1998; **39**, 587-591.
175. LEADER M, PATEL J, COLLINS M, KRISTIN H. Synovial sarcomas. True carcinosarcomas? *Cancer*, 1987; **59**, 2096-2098.
176. LEE RJ, SPRINGER ML, BLANCO-BOSE WE, SHAW R, URSELL PC, BLAU HM. VEGF gene delivery to myocardium: deleterious effects of unregulated expression. *Circulation*, 2000; **102**, 898-901.
177. LEVINE RA. Overexpression of the sis oncogene in a canine osteosarcoma cell line. *Vet Pathol*, 2002; **39**, 411-412.
178. LEVINE RA, FLEISCHLI MA. Inactivation of p53 and retinoblastoma family pathways in canine osteosarcoma cell lines. *Vet Pathol*, 2000; **37**, 54-61.
179. LEVINE RA, FOREST T, SMITH C. Tumor suppressor PTEN is mutated in canine osteosarcoma cell lines and tumors. *Vet Pathol*, 2002; **39**, 372-378.
180. LIAO AT, MACCLEESE J, KAMERLING S, CHRISTENSEN J, LONDON, CA. A novel small molecule Met inhibitor, PF2362376, exhibits biological activity against osteosarcoma *Veterinary and Comparative Oncology*, 2007; **5**, 177-196.
181. LIPOWITZ AJ, FETTER AW, WALKER MA. Synovial sarcoma of the dog. *J Am Vet Med Assoc*, 1979; **174**, 76-81.
182. LIPTAK JM, DERNELL WS, LASCELLES BD, LARUE SM, JAMESON VJ, POWERS BE, *et al.* Intraoperative extracorporeal irradiation for limb sparing in 13 dogs. *Vet Surg*, 2004; **33**, 446-456.
183. LIPTAK JM, DERNELL WS, STRAW RC, RIZZO SA, LAFFERTY MH, WITHROW SJ. Proximal radial and distal humeral osteosarcoma in 12 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2004; **40**, 461-467.

184. LLOYD RD, TAYLOR GN, ANGUS W, MILLER SC, BRUENGER FW, JEE WS. Distribution of skeletal malignancies in beagles injected with ²³⁹Pu citrate. *Health Phys*, 1994; **66**, 407-413.
185. LONDON CA. The role of small molecule inhibitors for veterinary patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2007; **37**, 1121-1136; vii.
186. LONDON CA, HANNAH AL, ZADOVOSKAYA R, CHIEN MB, KOLLIAS-BAKER C, ROSENBERG M, *et al.* Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. *Clin Cancer Res*, 2003; **9**, 2755-2768.
187. LOUKOPOULOS P, O'BRIEN T, GHODDUSI M, MUNGALL BA, ROBINSON WF. Characterisation of three novel canine osteosarcoma cell lines producing high levels of matrix metalloproteinases. *Res Vet Sci*, 2004; **77**, 131-141.
188. LUCROY MD, PECK JN, BERRY CR. Osteosarcoma of the patella with pulmonary metastases in a dog. *Vet Radiol Ultrasound*, 2001; **42**, 218-220.
189. LUTTGEN PJ, BRAUND KG, BRAWNER WR, JR., VANDEVELDE M. A retrospective study of twenty-nine spinal tumours in the dog and cat. *J Small Anim Pract*, 1980; **21**, 213-226.
190. MACEWEN EG, KURZMAN ID. Canine osteosarcoma: amputation and chemoimmunotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1996; **26**, 123-133.
191. MACEWEN EG, KURZMAN ID, HELFAND S, VAIL D, LONDON C, KISSEBERTH W, *et al.* Current studies of liposome muramyl tripeptide (CGP 19835A lipid) therapy for metastasis in spontaneous tumors: a progress review. *J Drug Target*, 1994; **2**, 391-396.
192. MACEWEN EG, KURZMAN ID, ROSENTHAL RC, SMITH BW, MANLEY PA, ROUSH JK, *et al.* Therapy for osteosarcoma in dogs with intravenous injection of liposome-encapsulated muramyl tripeptide. *J Natl Cancer Inst*, 1989; **81**, 935-938.
193. MACEWEN EG, KUTZKE J, CAREW J, PASTOR J, SCHMIDT JA, TSAN R, *et al.* c-Met tyrosine kinase receptor expression and function in human and canine osteosarcoma cells. *Clin Exp Metastasis*, 2003; **20**, 421-430.
194. MACEWEN EG, PASTOR J, KUTZKE J, TSAN R, KURZMAN ID, THAMM DH, *et al.* IGF-1 receptor contributes to the malignant phenotype in human and canine osteosarcoma. *J Cell Biochem*, 2004; **92**, 77-91.
195. MACHIDA N, KOBAYASHI M, TANAKA R, KATSUDA S, MITSUMORI K. Primary malignant mixed mesenchymal tumour of the heart in a dog. *J Comp Pathol*, 2003; **128**, 71-74.
196. MACKALL CL, MELTZER PS, HELMAN LJ. Focus on sarcomas. *Cancer Cell*, 2002; **2**, 175-178.
197. MADARAME H, ITOH H, YOSHIDA S, SAKONJU I, TAKASE K, HASEGAWA Y. Canine mesenchymal chondrosarcoma of the ribs. *J Vet Med Sci*, 1998; **60**, 975-979.
198. MADEWELL BR, LEIGHTON RL, THEILEN GH. Amputation and doxorubicin for treatment of canine and feline osteogenic sarcoma. *Eur J Cancer*, 1978; **14**, 287-293.
199. MADEWELL BR, POOL R. Neoplasms of joints and related structures. *Vet Clin North Am*, 1978; **8**, 511-521.
200. MATTHIESEN DT, CLARK GN, ORSHER RJ, PARDO AO, GLENNON J, PATNAIK AK. En bloc resection of primary rib tumors in 40 dogs. *Vet Surg*, 1992; **21**, 201-204.
201. MAULDIN GN. Soft tissue sarcomas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1997; **27**, 139-148.

202. MAULDIN GN, MATUS RE, WITHROW SJ, PATNAIK AK. Canine osteosarcoma. Treatment by amputation versus amputation and adjuvant chemotherapy using doxorubicin and cisplatin. *J Vet Intern Med*, 1988; **2**, 177-180.
203. MAYER MN, GRIER CK. Palliative radiation therapy for canine osteosarcoma. *Can Vet J*, 2006; **47**, 707-709.
204. MAYR B, ZWETKOFF S, SCHAFFNER G, REIFINGER M. Tumour suppressor gene p53 mutation in a case of haemangiosarcoma of a dog. *Acta Vet Hung*, 2002; **50**, 157-160.
205. MAZZAFERRO EM, HACKETT TB, STEIN TP, OGILVIE GK, WINGFIELD WE, WALTON J, *et al*. Metabolic alterations in dogs with osteosarcoma. *Am J Vet Res*, 2001; **62**, 1234-1239.
206. MCCARTHY PE, HEDLUND CS, VEAZY RS, PRESCOTT-MATHEWS J, CHO DY. Liposarcoma associated with a glass foreign body in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 1996; **209**, 612-614.
207. MCCHESENEY SL, WITHROW SJ, GILLETTE EL, POWERS BE, DEWHIRST MW. Radiotherapy of soft tissue sarcomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1989; **194**, 60-63.
208. MCENTEE MC. Radiation therapy in the management of bone tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1997; **27**, 131-138.
209. MCENTEE MC, PAGE RL, THEON A, ERB HN, THRALL DE. Malignant tumor formation in dogs previously irradiated for acanthomatous epulis. *Vet Radiol Ultrasound*, 2004; **45**, 357-361.
210. MCKNIGHT JA, MAULDIN GN, MCENTEE MC, MELEO KA, PATNAIK AK. Radiation treatment for incompletely resected soft-tissue sarcomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2000; **217**, 205-210.
211. MEHL ML, WITHROW SJ, SEGUIN B, POWERS BE, DERNELL WS, PARDO AD, *et al*. Spontaneous regression of osteosarcoma in four dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2001; **219**, 614-617.
212. MESSICK JB, RADIN MJ. Cytologic, histologic, and ultrastructural characteristics of a canine myxoid liposarcoma. *Vet Pathol*, 1989; **26**, 520-522.
213. MEUTEN DJ. *Tumor in Domestic Animals*. 4th ed ed. Ames, IA: Iowa State Press; 2002.
214. MIETTINEN M, LASOTA J. Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*, 2001; **438**, 1-12.
215. MIETTINEN M, VIRTANEN I. Synovial sarcoma - a misnomer. *Am J Pathol*, 1984; **117**, 18-25.
216. MILLER JM, WALSHAW R, BOURQUE AC. Primary splenic mesenchymal chondrosarcoma in a dog. *Can Vet J*, 2005; **46**, 163-165.
217. MILLER SC, LLOYD RD, BRUENGER FW, KRAHENBUHL MP, POLIG E, ROMANOV SA. Comparisons of the skeletal locations of putative plutonium-induced osteosarcomas in humans with those in beagle dogs and with naturally occurring tumors in both species. *Radiat Res*, 2003; **160**, 517-523.
218. MILNE BS, HOATHER T, O'BRIEN PC, YANG F, FERGUSON-SMITH MA, DOBSON J, *et al*. Karyotype of canine soft tissue sarcomas: a multi-colour, multi-species approach to canine chromosome painting. *Chromosome Res*, 2004; **12**, 825-835.
219. MILNER RJ, DORMEHL I, LOUW WK, CROFT S. Targeted radiotherapy with Sm-153-EDTMP in nine cases of canine primary bone tumours. *J S Afr Vet Assoc*, 1998; **69**, 12-17.
220. MISDORP W, HART AA. Some prognostic and epidemiologic factors in canine osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst*, 1979; **62**, 537-545.

221. MOE L, BOYSEN M, AAS M, LONAAS L, GAMLEM H, BRULAND OS. Maxillectomy and targeted radionuclide therapy with ¹⁵³Sm-EDTMP in a recurrent canine osteosarcoma. *J Small Anim Pract*, 1996; **37**, 241-246.
222. MOHAMMED SI, KHAN KN, SELLERS RS, HAYEK MG, DENICOLA DB, WU L, *et al.* Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in naturally-occurring canine cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2004; **70**, 479-483.
223. MOORE AS. Radiation therapy for the treatment of tumours in small companion animals. *Vet J*, 2002; **164**, 176-187.
224. MOORE AS, DERNELL WS, OGILVIE GK, KRISTAL O, ELMSLIE R, KITCHELL B, *et al.* Doxorubicin and BAY 12-9566 for the treatment of osteosarcoma in dogs: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Vet Intern Med*, 2007; **21**, 783-790.
225. MUELLER F, POIRIER V, MELZER K, NITZL D, ROOS M, KASER-HOTZ B. Palliative radiotherapy with electrons of appendicular osteosarcoma in 54 dogs. *In Vivo*, 2005; **19**, 713-716.
226. MULLINS MN, LANA SE, DERNELL WS, OGILVIE GK, WITHROW SJ, EHRHART EJ. Cyclooxygenase-2 expression in canine appendicular osteosarcomas. *J Vet Intern Med*, 2004; **18**, 859-865.
227. MUNDAY JS, PRAHL A. retroperitoneal extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma in a dog. *J Vet Diagn Invest*, 2002; **14**, 498-500.
228. MURPHY S, BLUNDEN AS, DENNIS R, NEATH P, SMITH KC. Intermandibular malignant mesenchymoma in a crossbreed dog. *J Small Anim Pract*, 2006; **47**, 550-553.
229. NAKAICHI M, ITAMOTO K, HASEGAWA K, MORIMOTO M, HAYASHI T, UNE S, *et al.* Maxillofacial rhabdomyosarcoma in the canine maxillofacial area. *J Vet Med Sci*, 2007; **69**, 65-67.
230. NIKULA KJ, BENJAMIN SA, ANGLETON GM, SAUNDERS WJ, LEE AC. Ultraviolet radiation, solar dermatosis, and cutaneous neoplasia in beagle dogs. *Radiat Res*, 1992; **129**, 11-18.
231. O'BRIEN MG, STRAW RC, WITHROW SJ, POWERS BE, JAMESON VJ, LAFFERTY M, *et al.* Resection of pulmonary metastases in canine osteosarcoma: 36 cases (1983-1992). *Vet Surg*, 1993; **22**, 105-109.
232. O'BRIEN MG, WITHROW SJ, STRAW RC, POWERS BE, KIRPENSTEIJN JK. Total and partial orbitectomy for the treatment of periorbital tumors in 24 dogs and 6 cats: a retrospective study. *Vet Surg*, 1996; **25**, 471-479.
233. OERTEL S, TREIBER M, ZAHLTEN-HINGURANAGE A, EICHIN S, ROEDER F, FUNK A, *et al.* Intraoperative electron boost radiation followed by moderate doses of external beam radiotherapy in limb-sparing treatment of patients with extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; **64**, 1416-1423.
234. OGILVIE GK, FETTMAN MJ, JAMESON VJ, WALTERS LM, LAFFERTY MH, COOPER MF, *et al.* Evaluation of a one-hour saline diuresis protocol for administration of cisplatin to dogs. *Am J Vet Res*, 1992; **53**, 1666-1669.
235. OGILVIE GK, OBRADOVICH JE, ELMSLIE RE, VAIL DM, MOORE AS, STRAW RC, *et al.* Efficacy of mitoxantrone against various neoplasms in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1991; **198**, 1618-1621.
236. OGILVIE GK, POWERS BE, MALLINCKRODT CH, WITHROW SJ. Surgery and doxorubicin in dogs with hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med*, 1996; **10**, 379-384.
237. OGILVIE GK, REYNOLDS HA, RICHARDSON RC, WITHROW SJ, NORRIS AM, HENDERSON RA, *et al.* Phase II evaluation of doxorubicin for treatment of various canine neoplasms. *J Am Vet Med Assoc*, 1989; **195**, 1580-1583.

238. OHTA G, SAKAI H, KACHI S, HIRATA A, YONEMARU K, KITAJIMA A, *et al.* Assessment of proliferative potentials of canine osteosarcomas and chondrosarcomas by MIB-1 immunohistochemistry and bromodeoxyuridine incorporation. *J Comp Pathol*, 2004; **131**, 18-27.
239. OKSANEN A. Haemangiosarcoma in dogs. *J Comp Pathol*, 1978; **88**, 585-595.
240. PADGETT GA, MADEWELL BR, KELLER ET, JODAR L, PACKARD M. Inheritance of histiocytosis in Bernese mountain dogs. *J Small Anim Pract*, 1995; **36**, 93-98.
241. PATERSON S, BOYDELL P, PIKE R. Systemic histiocytosis in the Bernese mountain dog. *J Small Anim Pract*, 1995; **36**, 233-236.
242. PATNAIK AK. Canine extraskelatal osteosarcoma and chondrosarcoma: a clinicopathologic study of 14 cases. *Vet Pathol*, 1990; **27**, 46-55.
243. PATNAIK AK, HURVITZ AI, JOHNSON GF. Nonlymphoid intestinal neoplasia in 32 dogs and 14 cats. *Vet Pathol*, 1977; **14**, 547-555.
244. PATNAIK AK, ZACHOS TA, SAMS AE, AITKEN ML. Malignant nerve-sheath tumor with divergent and glandular differentiation in a dog: a case report. *Vet Pathol*, 2002; **39**, 406-410.
245. PEROSIO PM, BROOKS JJ. Expression of nerve growth factor receptor in paraffin-embedded soft tissue tumors. *Am J Pathol*, 1988; **132**, 152-160.
246. PIRIE-SHEPHERD SR, COFFMAN KT, RESNICK D, CHAN R, KISKER O, FOLKMAN J, *et al.* The role of angiostatin in the spontaneous bone and prostate cancers of pet dogs. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002; **292**, 886-891.
247. PIRKEY-EHRHART N, WITHROW SJ, STRAW RC, EHRHART EJ, PAGE RL, HOTTINGER HL, *et al.* Primary rib tumors in 54 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1995; **31**, 65-69.
248. POPOVITCH C.A. WMJ, GOLDSCHMIDT M.H. ET AL. Chondrosarcoma: a retrospective study of 97 dogs. (1987-1990). *J Am Anim Hosp Assoc*, 1994; **30**, 81-85.
249. POWERS BE, GILLETTE EL, MCCHESENEY SL, LECOUTEUR RA, WITHROW SJ. Bone necrosis and tumor induction following experimental intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; **17**, 559-567.
250. POWERS BE, WITHROW SJ, THRALL DE, STRAW RC, LARUE SM, PAGE RL, *et al.* Percent tumor necrosis as a predictor of treatment response in canine osteosarcoma. *Cancer*, 1991; **67**, 126-134.
251. PUMAROLA M AS, D BORRHS, I FERRER. Malignant epithelioid schwannoma affect the trigeminal nerve of a dog. *Vet Pathol*, 1996; **33**, 434-436.
252. RAMIREZ O, DODGE RK, PAGE RL, PRICE GS, HAUCK ML, LADUE TA, *et al.* Palliative radiotherapy of appendicular osteosarcoma in 95 dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 1999; **40**, 517-522.
253. RASSNICK KM. Medical management of soft tissue sarcomas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2003; **33**, 517-531.
254. RASSNICK KM, FRIMBERGER AE, WOOD CA, WILLIAMS LE, COTTER SM, MOORE AS. Evaluation of ifosfamide for treatment of various canine neoplasms. *J Vet Intern Med*, 2000; **14**, 271-276.
255. REIS-FILHO JS, GONCALVES C, GARTNER F. Rectal leiomyosarcoma in a dog and review of gastrointestinal stromal tumours. *Vet Rec*, 2003; **153**, 215-217.
256. RENZONI G RG, NARDINI V, ET AL. Histology and immunohistochemistry of a canine cardiac rhabdomyosarcoma. *Eur J Vet Path* 1997; **3**, 147-151.
257. RHIND SM, WELSH E. Mesenchymal chondrosarcoma in a young German shepherd dog. *J Small Anim Pract*, 1999; **40**, 443-445.

258. ROBINSON TM, DUBIELZIG RR, MCANULTY JF. Malignant mesenchymoma associated with an unusual vasoinvasive metastasis in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1998; **34**, 295-299.
259. ROCHLITZ C, JANTSCHJEFF P, BONGARTZ G, DIETRICH PY, QUIQUEREZ AL, SCHATZ C, *et al.* Gene therapy study of cytokine-transfected xenogeneic cells (Vero-interleukin-2) in patients with metastatic solid tumors. *Cancer Gene Ther*, 1999; **6**, 271-281.
260. ROSIN A, MOORE P, DUBIELZIG R. Malignant histiocytosis in Bernese Mountain dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1986; **188**, 1041-1045.
261. RU G, TERRACINI B, GLICKMAN LT. Host related risk factors for canine osteosarcoma. *Vet J*, 1998; **156**, 31-39.
262. RUBIN BP, FLETCHER JA, FLETCHER CD. Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Int J Surg Pathol*, 2000; **8**, 5-10.
263. RUSSELL KN, MEHLER SJ, SKORUPSKI KA, BAEZ JL, SHOFER FS, GOLDSCHMIDT MH. Clinical and immunohistochemical differentiation of gastrointestinal stromal tumors from leiomyosarcomas in dogs: 42 cases (1990-2003). *J Am Vet Med Assoc*, 2007; **230**, 1329-1333.
264. SAGARTZ JE, LAIRMORE MD, HAINES D, SHEAFOR SE, COUTO CG. Lymphangiosarcoma in a young dog. *Vet Pathol*, 1996; **33**, 353-356.
265. SAITO T, ODA Y, KAWAGUCHI K, SUGIMACHI K, YAMAMOTO H, TATEISHI N, *et al.* E-cadherin mutation and Snail overexpression as alternative mechanisms of E-cadherin inactivation in synovial sarcoma. *Oncogene*, 2004; **23**, 8629-8638.
266. SARGAN D. Haemangiosarcoma in German shepherd dogs. *Vet Rec*, 2007; **160**, 672-678.
267. SATO T, KOIE H, SHIBUYA H, SUZUKI K. Extraskeletal osteosarcoma in the pericardium of a dog. *Vet Rec*, 2004; **155**, 780-781.
268. SATO T, YAMAMOTO A, SHIBUYA H, SUDO H, SHIRAI W, AMEMORI T. Intraocular peripheral nerve sheath tumor in a dog. *Vet Ophthalmol*, 2005; **8**, 283-286.
269. SAUNDERS JH, PONCELET L, CLERCX C. Probably trigeminal nerve schwannoma in a dog. *Vet Radiol Ultrasound*, 1998; **39**, 539-542.
270. SCHULTHEISS PC. A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. *J Vet Diagn Invest*, 2004; **16**, 522-526.
271. SCHWARTZ P.D. WSJ, CURTIS CR ET AL. Mandibular resection as a treatment for oral cancer in 81 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1991; **27**, 601-610.
272. SCOTT DW MW, GRIFFIN CE. . In: *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology, 5th ed.* . Philadelphia: WB Saunders; 1995.
273. SEELY JC, COSENZA SF, MONTGOMERY CA. Leiomyosarcoma of the canine urinary bladder, with metastases. *J Am Vet Med Assoc*, 1978; **172**, 1427-1429.
274. SELTING KA, POWERS BE, THOMPSON LJ, MITTLEMAN E, TYLER JW, LAFFERTY MH, *et al.* Outcome of dogs with high-grade soft tissue sarcomas treated with and without adjuvant doxorubicin chemotherapy: 39 cases (1996-2004). *J Am Vet Med Assoc*, 2005; **227**, 1442-1448.
275. SENIOR DF, LAWRENCE DT, GUNSON C, FOX LE, THOMPSON JP, BUERGELT CD. Successful treatment of botryoid rhabdomyosarcoma in the bladder of a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1993; **29**, 386-390.
276. SHAPEERO LG, VANEL D, COUANET D, CONTESSO G, ACKERMAN LV. Extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma. *Radiology*, 1993; **186**, 819-826.
277. SHIGA A, SHIROTA K, UNE Y, NOMURA Y. Lymphangiosarcoma in a dog. *J Vet Med Sci*, 1994; **56**, 1199-1202.

278. SIMON D, A.D.GRUBER, M.HEWICKER TRAUTWEIN, I.NOLTE. pathological femoral fracture due to rhabdomyosarcoma in a cat. *J Small Anim Practice*, 2000; **41**, 566-577
279. SINIBALDI K, ROSEN H, LIU SK, DEANGELIS M. Tumors associated with metallic implants in animals. *Clin Orthop Relat Res*, 1976; 257-266.
280. SKORUPSKI KA, CLIFFORD CA, PAOLONI MC, LARA-GARCIA A, BARBER L, KENT MS, *et al.* CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma. *J Vet Intern Med*, 2007; **21**, 121-126.
281. SMITH AN. Hemangiosarcoma in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2003; **33**, 533-552, vi.
282. SNYDER JM, LIPITZ L, SKORUPSKI KA, SHOFER FS, VAN WINKLE TJ. Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med*, 2008; **22**, 172-177.
283. SORENMO K, DUDA L, BARBER L, CRONIN K, SAMMARCO C, USBORNE A, *et al.* Canine hemangiosarcoma treated with standard chemotherapy and minocycline. *J Vet Intern Med*, 2000; **14**, 395-398.
284. SORENMO KU, JEGLUM KA, HELFAND SC. Chemotherapy of canine hemangiosarcoma with doxorubicin and cyclophosphamide. *J Vet Intern Med*, 1993; **7**, 370-376.
285. SPANGLER WL, CULBERTSON MR. Prevalence, type, and importance of splenic diseases in dogs: 1,480 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc*, 1992; **200**, 829-834.
286. SPANGLER WL, CULBERTSON MR, KASS PH. Primary mesenchymal (nonangiomatous/nonlymphomatous) neoplasms occurring in the canine spleen: anatomic classification, immunohistochemistry, and mitotic activity correlated with patient survival. *Vet Pathol*, 1994; **31**, 37-47.
287. SPANGLER WL, KASS PH. Pathologic and prognostic characteristics of splenomegaly in dogs due to fibrohistiocytic nodules: 98 cases. *Vet Pathol*, 1998; **35**, 488-498.
288. SPANGLER WL, KASS PH. Splenic myeloid metaplasia, histiocytosis, and hypersplenism in the dog (65 cases). *Vet Pathol*, 1999; **36**, 583-593.
289. SPUGNINI EP, PORRELLO A, CITRO G, BALDI A. COX-2 overexpression in canine tumors: potential therapeutic targets in oncology. *Histol Histopathol*, 2005; **20**, 1309-1312.
290. SREBERNIK N, APPLEBY EC. Breed prevalence and sites of haemangioma and haemangiosarcoma in dogs. *Vet Rec*, 1991; **129**, 408-409.
291. STEVENSON S. Fracture-associated sarcomas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1991; **21**, 859-872.
292. STRAFUSS AC BA. Liposarcoma in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1973; **9**, 183-187.
293. STRAUSS PG, MITREITER K, ZITZELSBERGER H, LUZ A, SCHMIDT J, ERFLE V, *et al.* Elevated p53 RNA expression correlates with incomplete osteogenic differentiation of radiation-induced murine osteosarcomas. *Int J Cancer*, 1992; **50**, 252-258.
294. STRAW RC, POWERS BE, KLAUSNER J, HENDERSON RA, MORRISON WB, MCCAW DL, *et al.* Canine mandibular osteosarcoma: 51 cases (1980-1992). *J Am Anim Hosp Assoc*, 1996; **32**, 257-262.
295. STRAW RC, WITHROW SJ. Limb-sparing surgery versus amputation for dogs with bone tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1996; **26**, 135-143.
296. STRAW RC, WITHROW SJ, DOUPLE EB, BREKKE JH, COOPER MF, SCHWARZ PD, *et al.* Effects of cis-diamminedichloroplatinum II released from D,L-

polylactic acid implanted adjacent to cortical allografts in dogs. *J Orthop Res*, 1994; **12**, 871-877.

297. STRAW RC, WITHROW SJ, RICHTER SL, POWERS BE, KLEIN MK, POSTORINO NC, *et al.* Amputation and cisplatin for treatment of canine osteosarcoma. *J Vet Intern Med*, 1991; **5**, 205-210.

298. STRAW SC, WITHROW SJ, POWERS BE. Partial ou total hemipelvectomy in the managment of sarcomas in 9 dogs and two cats. *vet surg*, 1992; **21**, 183-188.

299. SULZBACHER I, BIRNER P, TOMA C, WICK N, MAZAL PR. Expression of c-kit in human osteosarcoma and its relevance as a prognostic marker. *J Clin Pathol*, 2007; **60**, 804-807.

300. SUMMERS BA CJ, DE LAHUNTA A. . *Veterinary Neuropathology*. St Louis: Mosby -YearBook Inc., ; 1995.

301. SUZUKI K, NAKATANI K, SHIBUYA H, SATO T. Vaginal rhabdomyosarcoma in a dog. *Vet Pathol*, 2006; **43**, 186-188.

302. SWANN HM, HOLT DE. Canine gastric adenocarcinoma and leiomyosarcoma: a retrospective study of 21 cases (1986-1999) and literature review. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2002; **38**, 157-164.

303. TAKAHIRA T, ODA Y, TAMIYA S, YAMAMOTO H, KOBAYASHI C, IZUMI T, *et al.* Alterations of the RB1 gene in dedifferentiated liposarcoma. *Mod Pathol*, 2005; **18**, 1461-1470.

304. TAKEUCHI A, USHIGOME S. Diverse differentiation in malignant peripheral nerve sheath tumours associated with neurofibromatosis-1: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Histopathology*, 2001; **39**, 298-309.

305. TAKIGUCHI M, WATANABE T, OKADA H, KUDO T, YAMADA K, YASUDA J, *et al.* Rhabdomyosarcoma (botryoid sarcoma) of the urinary bladder in a Maltese. *J Small Anim Pract*, 2002; **43**, 269-271.

306. TER HAAR G, VAN DER GAAG I, KIRPENSTEIJN J. Canine intestinal leiomyosarcoma. *Vet Q*, 1998; **20 Suppl 1**, S111-112.

307. THAMM DH, KURZMAN ID, KING I, LI Z, SZNOL M, DUBIELZIG RR, *et al.* Systemic administration of an attenuated, tumor-targeting Salmonella typhimurium to dogs with spontaneous neoplasia: phase I evaluation. *Clin Cancer Res*, 2005; **11**, 4827-4834.

308. THAMM DH, KURZMAN ID, MACEWEN EG, FEINMEHL R, TOWELL TL, LONGHOFER SL, *et al.* Intralesional lipid-complexed cytokine/superantigen immunogene therapy for spontaneous canine tumors. *Cancer Immunol Immunother*, 2003; **52**, 473-480.

309. THOMPSON JP, FUGENT MJ. Evaluation of survival times after limb amputation, with and without subsequent administration of cisplatin, for treatment of appendicular osteosarcoma in dogs: 30 cases (1979-1990). *J Am Vet Med Assoc*, 1992; **200**, 531-533.

310. THOMSEN BV, MYERS RK. Extraskelatal osteosarcoma of the mandibular salivary gland in a dog. *Vet Pathol*, 1999; **36**, 71-73.

311. THRALL DE, LARUE SM, YU D, SAMULSKI T, SANDERS L, CASE B, *et al.* Thermal dose is related to duration of local control in canine sarcomas treated with thermoradiotherapy. *Clin Cancer Res*, 2005; **11**, 5206-5214.

312. THRALL DE, PRESCOTT DM, SAMULSKI TV, ROSNER GL, DENMAN DL, LEGORRETA RL, *et al.* Radiation plus local hyperthermia versus radiation plus the combination of local and whole-body hyperthermia in canine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; **34**, 1087-1096.

313. TILMANT LL, GORMAN NT, ACKERMAN N, MAYS MB, PARKER R. Chemotherapy of synovial cell sarcoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 1986; **188**, 530-532.

314. TOMLIN JL, STURGEON C, PEAD MJ, MUIR P. Use of the bisphosphonate drug alendronate for palliative management of osteosarcoma in two dogs. *Vet Rec*, 2000; **147**, 129-132.
315. TRIEB K, LECHLEITNER T, LANG S, WINDHAGER R, KOTZ R, DIRNHOFER S. Heat shock protein 72 expression in osteosarcomas correlates with good response to neoadjuvant chemotherapy. *Hum Pathol*, 1998; **29**, 1050-1055.
316. U'REN LW, BILLER BJ, ELMSLIE RE, THAMM DH, DOW SW. Evaluation of a novel tumor vaccine in dogs with hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med*, 2007; **21**, 113-120.
317. VAIL DM, KURZMAN ID, GLAWE PC, O'BRIEN MG, CHUN R, GARRETT LD, *et al.* liposome-encapsulated cisplatin (SPI-77) versus carboplatin as adjuvant therapy for spontaneously arising osteosarcoma (OSA) in the dog: a randomized multicenter clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2002; **50**, 131-136.
318. VAIL DM, MACEWEN EG, KURZMAN ID, DUBIELZIG RR, HELFAND SC, KISSEBERTH WC, *et al.* Liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine adjuvant immunotherapy for splenic hemangiosarcoma in the dog: a randomized multi-institutional clinical trial. *Clin Cancer Res*, 1995; **1**, 1165-1170.
319. VAIL DM, POWERS BE, GETZY DM, MORRISON WB, MCENTEE MC, O'KEEFE DA, *et al.* Evaluation of prognostic factors for dogs with synovial sarcoma: 36 cases (1986-1991). *J Am Vet Med Assoc*, 1994; **205**, 1300-1307.
320. VAN VECHTEN I, GOLDSCHMIDT G, WATMAN AM. Embryonal rhabdomyosarcoma of the urinary bladder in dogs. *comp cont educ pract vet*, 1990; **12** 789-793.
321. VASCELLARI M, MUTINELLI F, COSSETTINI R, ALTINIER E. Liposarcoma at the site of an implanted microchip in a dog. *Vet J*, 2004; **168**, 188-190.
322. VASSEUR PB, STEVENSON S. Osteosarcoma at the site of a cortical bone allograft in a dog. *Vet Surg*, 1987; **16**, 70-74.
323. VENCO L, KRAMER L, SOLA LB, MOCCIA A. Primary cardiac rhabdomyosarcoma in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2001; **37**, 159-163.
324. VISONNEAU S, CESANO A, TRAN T, JEGLUM KA, SANTOLI D. Successful treatment of canine malignant histiocytosis with the human major histocompatibility complex nonrestricted cytotoxic T-cell line TALL-104. *Clin Cancer Res*, 1997; **3**, 1789-1797.
325. VON BEUST BR, SUTER MM, SUMMERS BA. Factor VIII-related antigen in canine endothelial neoplasms: an immunohistochemical study. *Vet Pathol*, 1988; **25**, 251-255.
326. VUJASKOVIC Z, POULSON JM, GASKIN AA, THRALL DE, PAGE RL, CHARLES HC, *et al.* Temperature-dependent changes in physiologic parameters of spontaneous canine soft tissue sarcomas after combined radiotherapy and hyperthermia treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; **46**, 179-185.
327. WALLACE J, MATTHIESEN DT, PATNAIK AK. Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 69 dogs. *Vet Surg*, 1992; **21**, 337-341.
328. WALTER C.U. DWS, S. M. LARUE, S. E. LANA, M. H. LAFFERTY, T. A. LADUE AND S. J. WITHROW. Curative-intent radiation therapy as a treatment modality for appendicular and axial osteosarcoma: a preliminary retrospective evaluation of 14 dogs with the disease. *vet and comparative oncology*, 2005; **3** 1-7
329. WALTMAN SS, SEGUIN B, COOPER BJ, KENT M. Clinical outcome of nonnasal chondrosarcoma in dogs: thirty-one cases (1986-2003). *Vet Surg*, 2007; **36**, 266-271.
330. WANEBO JE, MALIK JM, VANDENBERG SR, WANEBO HJ, DRIESEN N, PERSING JA. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 28 cases. *Cancer*, 1993; **71**, 1247-1253.

331. WARD H, FOX LE, CALDERWOOD-MAYS MB, HAMMER AS, COUTO CG. Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: a retrospective study. *J Vet Intern Med*, 1994; **8**, 345-348.
332. WATROUS BJ, LIPSCOMB TP, HEIDEL JR, NORMAL LM. Malignant peripheral nerve sheath tumor in a cat. *Vet Radiol Ultrasound*, 1999; **40**, 638-640.
333. WATSON AD, YOUNG KM, DUBIELZIG RR, BILLER DS. Primary mesenchymal or mixed-cell-origin lung tumors in four dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1993; **202**, 968-970.
334. WEBB JA, BOSTON SE, ARMSTRONG J, MOENS NM. Lymphangiosarcoma associated with primary lymphedema in a Bouvier des Flandres. *J Vet Intern Med*, 2004; **18**, 122-124.
335. WEINBERG RA. *The biology of cancer*: Taylor & Francis, Inc.; June 2006.
336. WEISSE C, SOARES N, BEAL MW, STEFFEY MA, DROBATZ KJ, HENRY CJ. Survival times in dogs with right atrial hemangiosarcoma treated by means of surgical resection with or without adjuvant chemotherapy: 23 cases (1986-2000). *J Am Vet Med Assoc*, 2005; **226**, 575-579.
337. WERGIN MC, KASER-HOTZ B. Plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) measured in seventy dogs with spontaneously occurring tumours. *In Vivo*, 2004; **18**, 15-19.
338. WHITE AE. Skeletal muscle tumor (rhabdomyosarcoma) in a puppy. *Modern vet practice*, 1966; **47**, 74-75.
339. WICK MR, SWANSON PE, SCHEITHAUER BW, MANIVEL JC. Malignant peripheral nerve sheath tumor. An immunohistochemical study of 62 cases. *Am J Clin Pathol*, 1987; **87**, 425-433.
340. WILLIAMS JH. Lymphangiosarcoma of dogs: a review. *J S Afr Vet Assoc*, 2005; **76**, 127-131.
341. WITHROW SJ. The osteosarcoma. *Vet Q*, 1998; **20 Suppl 1**, S19-21.
342. WITHROW SJ. Soft tissue sarcomas. *Vet Q*, 1998; **20 Suppl 1**, S16-17.
343. WITHROW SJ, MACEWEN, EG. *Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia Saunders 2001.
344. WITHROW SJ, HIRSCH VM. Owner response to amputation of a pet's leg. *Vet Med Small Anim Clin*, 1979; **74**, 332, 334.
345. WITHROW SJ, LIPTAK JM, STRAW RC, DERNELL WS, JAMESON VJ, POWERS BE, *et al*. Biodegradable cisplatin polymer in limb-sparing surgery for canine osteosarcoma. *Ann Surg Oncol*, 2004; **11**, 705-713.
346. WITHROW SJ, MACEWEN EG. *Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia Saunders 2001.
347. WITHROW SJ, POWERS BE, STRAW RC, THRALL DE, GILLETTE EL, LARUE SM, *et al*. Tumor necrosis following radiation therapy and/or chemotherapy for canine osteosarcoma. *Chir Organi Mov*, 1990; **75**, 29-31.
348. WOLFESBERGER B, HOELZL C, WALTER I, REIDER GA, FERTL G, THALHAMMER JG, *et al*. In vitro effects of meloxicam with or without doxorubicin on canine osteosarcoma cells. *J Vet Pharmacol Ther*, 2006; **29**, 15-23.
349. WOLFESBERGER B, WALTER I, HOELZL C, THALHAMMER JG, EGERBACHER M. Antineoplastic effect of the cyclooxygenase inhibitor meloxicam on canine osteosarcoma cells. *Res Vet Sci*, 2006; **80**, 308-316.
350. WOOD CA, MOORE AS, GLIATTO JM, ABLIN LA, BERG RJ, RAND WM. Prognosis for dogs with stage I or II splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy alone: 32 cases (1991-1993). *J Am Anim Hosp Assoc*, 1998; **34**, 417-421.

351. WOODRUFF JM, CHERNIK NL, SMITH MC, MILLETT WB, FOOTE FW, JR. Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant "Triton" tumors). *Cancer*, 1973; **32**, 426-439.
352. WUNDER JS, BULL SB, ANELIUNAS V, LEE PD, DAVIS AM, BEAUCHAMP CP, *et al.* MDR1 gene expression and outcome in osteosarcoma: a prospective, multicenter study. *J Clin Oncol*, 2000; **18**, 2685-2694.
353. WUNDER JS, EPPERT K, BURROW SR, GOKGOZ N, BELL RS, ANDRULIS IL. Co-amplification and overexpression of CDK4, SAS and MDM2 occurs frequently in human parosteal osteosarcomas. *Oncogene*, 1999; **18**, 783-788.
354. YAMATE J, AOTA M, KUWAMURA M, KOTANI T, SHIMADA T. Synovial sarcoma of the tendon and tendon sheath in a dog. *J Vet Med Sci*, 2006; **68**, 983-986.
355. YANOFF SR, FUENTEALBA C, BOOTHE HW, ROGERS KS. Tracheal defect and embryonal rhabdomyosarcoma in a young dog. *Canadian Vet journal*, 1996; **37**, 172-173.
356. YAZAWA M, OKUDA M, KANAYA N, HONG SH, TAKAHASHI T, OHASHI E, *et al.* Molecular cloning of the canine telomerase reverse transcriptase gene and its expression in neoplastic and non-neoplastic cells. *Am J Vet Res*, 2003; **64**, 1395-1400.
357. YHEE JY, KIM DH, HWANG DN, MOON CT, YU CH, KIM HY, *et al.* Hematogenous metastasis of embryonal rhabdomyosarcoma originating from skeletal muscle in a young dog. *J Vet Diagn Invest*, 2008; **20**, 243-246.
358. YONEMARU K, SAKAI H, MURAKAMI M, KODAMA A, MORI T, YANAI T, *et al.* The significance of p53 and retinoblastoma pathways in canine hemangiosarcoma. *J Vet Med Sci*, 2007; **69**, 271-278.
359. YU AE, HEWITT RE, CONNOR EW, STETLER-STEVENSON WG. Matrix metalloproteinases. Novel targets for directed cancer therapy. *Drugs Aging*, 1997; **11**, 229-244.
360. ZACHARY JF, O'BRIEN DP, INGLES BW, EVERITT JI, PARKER AJ. Multicentric nerve sheath fibrosarcomas of multiple cranial nerve roots in two dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1986; **188**, 723-726.

CANCEROLOGIE APPLIQUEE AUX SARCOMES CHEZ LE CHIEN : ETUDE CLINIQUE, PRONOSTIC ET MODALITES THERAPEUTIQUES

NOM et Prénom : LEJEUNE Amandine

Résumé :

Les sarcomes sont des néoplasmes touchant le tissu conjonctif. Le tissu conjonctif regroupe les tissus mous et les tissus osseux. Les sarcomes constituent une famille hétérogène de tumeurs malignes, classées selon le type cellulaire les composant et partageant cependant certaines caractéristiques biologiques et microscopiques. Dans ce manuscrit, nous détaillons l'épidémiologie, la pathogénie et les signes cliniques variés pour chaque type de sarcome chez le Chien. Enfin, le pronostic et les modalités thérapeutiques sont développés, avec un accent particulier sur les thérapies en voie de développement comme l'immunothérapie et les thérapies moléculaires ciblées.

Mots clés :

SARCOME, SARCOME DES TISSUS MOUS, HEMANGIOSARCOME, OSTEOSARCOME, EPIDEMIOLOGIE, PRONOSTIC, CHIMIOOTHERAPIE, RADIOTHERAPIE, IMMUNOTHERAPIE, HYPERTHERMIE, THERAPIE CIBLEE, CARNIVORE, CHIEN.

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr.Florence BERNEX

Assesseur : Dr.Sébastien PERROT

Adresse de l'auteur :

32 avenue Henry Dunant,

l'Orée de Chambrun B

06100 Nice

ONCOLOGY OF CANINE SARCOMAS: CLINICAL SIGNS, PROGNOSIS AND TREATMENT OPTIONS

SURNAME: LEJEUNE

Given name: Amandine

Summary:

Sarcomas arise from mesenchymal tissue. They can develop from connective tissues such as soft tissues or bones. This heterogeneous family of malignant neoplasms can be divided based on the cellular type but can share also similar microscopic features. This thesis describes the epidemiology, pathogeny and various clinical signs of each type of sarcoma in the dog. Prognostic features and treatment options are reviewed, with particular emphasis on new therapies such as immunotherapy and targeted therapies.

Keywords:

SARCOMA, SOFT TISSUE SARCOMA, HEMANGIOSARCOMA, OSTEOSARCOMA, EPIDEMIOLOGY, PROGNOSIS, CHEMOTHERAPY, RADIATION, IMMUNOTHERAPY, HYPERTHERMIA, TARGETED THERAPY, CARNIVORE, DOG.

Jury :

President : Pr.

Director : Dr.Florence BERNEX

Assessor : Dr.Sébastien PERROT

Author's address:

32 avenue Henry Dunant,

l'Orée de Chambrun B

06100 Nice