



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 8509

**To cite this version :**

Thirion, Morgane. *Prise en charge diagnostique et thérapeutique des sarcomes des tissus mous chez le chien : revue bibliographique*. Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2012, 124 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@inp-toulouse.fr).

# PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES SARCOMES DES TISSUS MOUS CHEZ LE CHIEN : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**THIRION Morgane**

Née, le 15 Décembre 1985 à NANCY (54)

---

**Directeur de thèse : Mme Patricia MEYNAUD**

---

## JURY

PRESIDENT :

**M. Paul BONNEVIALLE**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

**Mme Patricia MEYNAUD**

**M. Maxence DELVERDIER**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

**Mme Mélanie PASTOR**

Docteur Vétérinaire



# PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES SARCOMES DES TISSUS MOUS CHEZ LE CHIEN : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**THIRION Morgane**  
Née, le 15 Décembre 1985 à NANCY (54)

---

**Directeur de thèse : Mme Patricia MEYNAUD**

---

## JURY

PRESIDENT :  
**M. Paul BONNEVIALLE**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**Mme Patricia MEYNAUD**  
**M. Maxence DELVERDIER**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :  
**Mme Mélanie PASTOR**

Docteur Vétérinaire



**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche  
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

**Directeur** : M. A. MILON

**Directeurs honoraires** : M. G. VAN HAVERBEKE.  
M. P. DESNOYERS

**Professeurs honoraires** :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES
M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	M. DORCHIES
M. C. PAVAU	M. ECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*  
M. BRAUN Jean-Pierre, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. CORPET Denis, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*  
M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*  
M. EUZEBY Jean, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*  
M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
M. MARTINEAU Guy, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. REGNIER Alain, *Physiopathologie oculaire*  
M. SAUTET Jean, *Anatomie*  
M. TOUTAIN Pierre-Louis, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 1° CLASSE**

M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*  
Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*  
M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*  
M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*  
M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 2° CLASSE**

Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*  
Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*  
M. DUCOS Alain, *Zootéchnie*  
M. DUCOS DE LAHITTE Jacques, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*  
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*  
M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*  
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*  
M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*  
M. PICAUVET Dominique, *Pathologie infectieuse*  
M. SANS Pierre, *Productions animales*  
Mme TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

## **PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*  
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

## **MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*  
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*

## **MAITRES DE CONFERENCES (HORS CLASSE)**

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*  
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*  
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*  
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*  
Mlle **PRIYERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PRIYEMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*  
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*  
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

## **MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS**

M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*  
M. **DASTE Thomas**, *Urgences-soins intensifs*

## **ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie*  
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*  
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*  
Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*  
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

**A notre Président de thèse,**

Monsieur le **Professeur Paul Bonneville**  
Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
*Chirurgie orthopédique et traumatologique*

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,  
Hommages respectueux et sincères remerciements.

**A notre directeur de thèse,**

Madame le **Docteur Patricia Meynaud-Collard**  
Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
*Pathologie chirurgicale*

Qui nous a confié ce travail et nous a guidé dans son élaboration.  
Pour son aide inestimable lors de la rédaction de ce manuscrit, qui fut longue et parfois incertaine,  
Qu'elle trouve ici le témoignage de notre plus profonde gratitude et de notre plus grand respect.  
Sincères remerciements.

**A notre assesseur de thèse,**

Monsieur le **Professeur Maxence Delverdier**  
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
*Anatomie pathologique,*

Qui nous a fait le plaisir de participer à ce jury de thèse,  
Qu'il soit assuré de notre sincère reconnaissance.

**Au membre invité de notre thèse,**

Mademoiselle le **Professeur Mélanie Pastor**  
Assistant d'enseignement et de recherche à l'Ecole Nationale Vétérinaire de  
Toulouse  
*Médecine interne,*

Qui a accepté de participer à ce travail de thèse et nous a apporté ses précieux conseils,  
Et qui nous fait l'honneur d'assister à notre soutenance.  
Sincères remerciements.



**A tous les vétérinaires et les non vétérinaires**, qui ont contribué à mon épanouissement professionnel durant ces dernières années, au travers de stages en ville ou en campagne, et qui ont même réussi à me faire connaître et apprécier le travail auprès des vaches!

Aux **Docteurs Delmine Santa Marta et Emmanuelle Boussières**, qui m'ont fait confiance pour assurer l'intérim de leurs infirmières, et qui m'ont tout simplement ouvert les portes de leur clinique.

A toute l'équipe de la **clinique vétérinaire « Languedocia »**, et plus particulièrement au Docteur Laure Poujol, pour leur gentillesse, leur disponibilité, et pour m'avoir initiée à l'imagerie médicale. Merci de m'avoir donné sans hésiter, un peu de votre temps tellement compté.

Et enfin, merci à la **clinique vétérinaire « Domitia »**, pour m'avoir donné ma chance en tant que débutante dans cette nouvelle vie active.

A **Jean-Christophe et Sophie**, pour votre soutien, votre pédagogie, votre confiance et votre grande disponibilité à mon égard.

Aux infirmières, **Gersende, Laetitia, Laurine, et Karen**, ses petites mains de l'ombre, très compétentes, et sans qui, rien ne serait possible !

J'espère ne pas vous décevoir et continuer à m'épanouir dans ce travail, qui reste pour moi une vocation...

# 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...

**A mes parents**, pour leur irremplaçable et inconditionnel amour.

Merci de tout mon cœur pour votre soutien, vous avez toujours été là pour écarter mes doutes, soigner les blessures et partager les joies... Malgré les moments un peu difficiles ces derniers temps, vous avez toujours su me remonter le moral... Cette thèse est un peu la vôtre aussi ! Vous êtes les meilleurs parents du monde !

Merci de m'avoir tout donné et de m'avoir permis de réaliser mes rêves, je sais que je pourrais toujours compter sur vous et que vous répondrez toujours présents en cas de besoin. J'admire votre générosité sans faille et votre force face aux différentes épreuves de la vie, qui m'ont permis de m'épanouir dans un cocon merveilleux.

Et puis, pour toute l'organisation au cours de ma scolarité, le « relooking » de mes différents appartements et les séances « C'est du propre », le planning très serré des machines à laver de fin de semaine, les bons petits plats du week-end, et surtout Bounty et l'arrivée de ses petits boubous... Pour tout le reste également. Un grand merci !

J'espère que vous serez fiers de moi.

**A Pauline**, ma sœur, j'espère pouvoir jouer pleinement mon rôle de grande sœur, t'aimer, te conseiller et t'aider à trouver le chemin qui te correspond... Même si toutes les deux, on ne sait pas vraiment communiquer, j'espère que tu sais tout l'amour que je te porte, et à quel point je suis fière de toi ! Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

**A mes grands-parents**, pour vos attentions chaleureuses, votre sagesse, et votre gentillesse. Vous avez su me guider, croire en moi et me donner tout votre amour. Merci de m'avoir permis de grandir dans une famille unie et si exceptionnelle.

Je suis heureuse de pouvoir vous dédier cette thèse. J'espère que vous apprécierez mon travail, fruit de ces longues années d'études que vous avez suivies avec moi.

Une pensée toute particulière pour **ma grand-mère**, partie beaucoup trop tôt, mais qui est tous les jours dans mon cœur.

Merci pour ton cœur en or et toutes ces choses que tu nous as fait partager, et spécialement, tous ces bons souvenirs dans la maison de Rouvres : les cornets de frites, la cancoillotte toute chaude sur les patates rôties, les magnifiques tartes, ou encore, la distribution de salade aux poules, et nos « pestacles » à la fin de l'été. Tu as su nous inculquer de solides valeurs familiales, et je t'en serai toujours reconnaissante.

Où que tu sois, je vais faire en sorte qu'aujourd'hui, tu sois fière de moi, autant que je suis fière d'avoir eu une grand-mère aussi exceptionnelle !

**A toute ma famille**, mes oncles et tantes, mon cousin et mes cousines, pour m'avoir soutenue dans mon projet depuis mon plus jeune âge. Pour toutes ces réunions festives, noëls et vacances, passés ensemble, et en espérant qu'il y en ait beaucoup d'autres... Merci !

Je vous souhaite à tous, toute la réussite personnelle et professionnelle que vous méritez !

**A Fabien**, une de mes plus belles rencontres à l'ENVT... Merci d'être toujours là pour moi et d'avoir réussi à me supporter et me soutenir dans les nombreux moments de doute !

Pour ces moments de bonheur partagés depuis maintenant plus de 3 ans, et ceux à venir... Te savoir à mes côtés me rassure. Merci de me renvoyer une si belle image de moi-même.

Je n'exprimerai jamais assez la gratitude que je ressens envers toi, pour avoir supporté mon sale caractère, mes interminables séances de shopping, les bébés de ma Boubou, ..., enfin, tout ce que tu détestes, et que tu as pourtant accepté pour moi ! Tu es quelqu'un de formidable !

**A Iris et Aurélie**, mes deux grandes copines d'enfance ! Cela fait presque 15 ans que vous avez pris sous votre aile la petite nouvelle du collège, arrivée de sa lointaine Lorraine... Pour tous ces fous rires, ces booms, ces sorties, et ces étapes primordiales dans notre vie d'ado, que nous avons partagé, et pour tout ce qui nous attend dans notre nouvelle vie d'adulte, un grand merci !

Malgré mon peu de disponibilité, vous êtes toujours là pour moi et j'espère pouvoir en faire autant pour vous ! A notre amitié qui, je le sais, sera très longue !

**A Seb (Bola)**, que j'ai retrouvé depuis peu, et qui a toujours été pour moi, un modèle de gentillesse et de générosité ! J'espère que cette fois, nous n'attendrons pas 7 ans pour nous revoir !

**A la grande Manon, Ma Brenda**, « ma double » frisée, sur qui j'ai toujours pu compter depuis ces 6 dernières années ! Et cette longue et grande amitié qui nous unies depuis le premier jour de l'école... A nos nombreuses sorties shopping, nos soirées TV, nos « séances sportives » à Biotonic, nos mémorables cuites lors des apéros d'anath, nos vilains commérages « stétho-potins », les sorties de nos « ien-ch » et encore bien d'autres !

Je ne pensais pas rencontrer une amie aussi chère et tellement importante pour moi !

Comme on n'a pas besoin de se parler pour se comprendre, je n'aurai pas besoin de te dire à quel point tu me manques depuis que tu es partie à l'autre bout du monde... Qui aurait cru que ma Brenda deviendrait une grande aventurière ?

Petite modification de dernière minute... Ton retour si inattendu a été l'une des plus belles surprises, je t'interdis de repartir si loin de moi, et surtout j'espère que l'on va rattraper le temps perdu de cette dernière année ! Merci d'être toi, si spontanée et pétillante !!!

**A Aline**, la troisième des *Lévriers Afghans*. Pour tous ces débats en cours d'anglais, sur tes cheveux naturels ou non, qui nous ont finalement fait comprendre, que tu étais une fille super ! A ton mauvais caractère qui fait de toi une personne si attachante !

A notre groupe des trois blondes superficielles et fières de l'être ! Qu'on ne se perde de vue sous aucun prétexte !

Et à ton courage de te lancer dans un internat, même si tu doutes parfois, je reste persuadée que tu t'en sors très bien et que tu seras une clinicienne renommée !

**A Pierre et Thibault**, mes deux acolytes de clinique pour cette dernière année, et qui sont toujours là depuis la D1. A nos discussions stériles et à nos soirées gastronomiques ! Aux promenades de nos toutous, aux pétages de plomb face à leurs innombrables bêtises et aux ardeurs de Cid !

Merci d'avoir participé à mon épanouissement dans cette école, j'espère qu'on restera longtemps en contact !

**A la petite Manon et à Elise**, mes copines depuis le début. Aux bons moments passés ensembles sur l'école puis au Château, et j'espère à ceux à venir... Même si cette dernière année nous a un peu éloignées, choix canine/bovine oblige, je suis sûre que de belles années d'amitié nous attendent...

**A la coloc du Château**, Germain et Julie, Gaston et Hélène, Steeve et Emilie, Antonio, Jean-Da et Antoine. Merci de m'avoir accueillie dans votre superbe maison et de m'avoir fait passer de super soirées ! Je pense bien à vous tous et j'espère que tout le monde sera comblé dans sa future vie.

**A Marie-Laure**, rencontrée un peu trop tardivement, mais qui est une personne exceptionnelle et surhumaine à de nombreux points de vue. Merci pour tes repas inoubliables, dignes de grands chefs, et pour ton petit grain de folie. Fais attention à toi et ne prends pas de risques inconsidérés lors de tes escapades improvisées ! J'espère que cette amitié ne s'arrêtera pas à ses prémices.

#### **Aux copines,**

Julie, pour ta douceur, ta gentillesse et ta disponibilité sans faille.

Emilie, pour ton perfectionnisme, ton caractère bien trempé et ton grain de folie.

Aurélie F et la pince, les grandes sportives au grand cœur.

Laura, pour ta motivation et ton entrain, pour avoir toujours su égayer les soirées, et pour ta bonne humeur à toute épreuve.

Laurie, qui, derrière une apparence de râleuse professionnelle, a su dévoiler une gentillesse débordante.

Marielle, mon petit moulin à paroles préféré.

Elise F, Audrey, Diane et Golden, pour avoir partagé tous ces bons moments ensembles...

**Aux copains** de Miramar, notamment F-X, qui m'a fait vivre ma première expérience enivrée au Martini Pulco, et grâce à qui j'ai nettoyé le cercle avec ma robe toute neuve, et à Gégette, Martin, Gued, et Mumu, pour les nombreuses booms, les petites bouffes et les francs fous rires ! A Pinpin, Michou, Evence, Edouard... Merci à tous d'avoir partagé ces 5 belles années avec moi !

**A mes docteurs**, pour m'avoir si bien brimée et appris la vie à l'école.

Tout particulièrement Aude, Psy, Taquet, Bouss, Brice, Babar, Ronsard et Fanny, Crado, Majida, Ben... Et surtout Nico et sa chérie Aurélie, qui en plus de m'avoir toujours soutenue tout au long de ma scolarité, m'ont accueillie chez eux avec une grande gentillesse.

**A tous mes poulots** de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération...

**A Bounty**, ma merveille, la plus odieuse mais aussi la plus adorable des chiennes, qui a rendu ces 5 années bien plus belles et riches en rebondissements ! Souhaitons qu'il nous reste encore beaucoup de temps ensemble !



# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>16</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>18</b>
<b>PREMIERE PARTIE : Diagnostic des sarcomes des tissus mous.....</b>	<b>21</b>
1 Critères de suspicion des sarcomes des tissus mous .....	22
1.1 Considérations générales.....	22
1.1.1 Définition.....	22
1.1.2 Classification histologique.....	22
1.2 Comportement biologique général des STM .....	25
1.3 Principaux éléments épidémiologiques et cliniques.....	26
1.3.1 Données générales .....	26
1.3.2 Cas particuliers.....	29
1.3.2.1 TMGNP.....	29
1.3.2.2 LMS et GIST.....	29
1.3.2.3 Synoviosarcome .....	30
1.3.2.4 Lymphangiosarcome .....	30
2 Diagnostic cytologique.....	30
2.1 Indications .....	31
2.2 Méthodes .....	32
2.3 Les données disponibles.....	32
3 Bilan local et bilan d'extension .....	34
3.1 Imagerie loco-régionale.....	34
3.1.1 Echographie .....	34
3.1.2 Radiographies standards.....	35
3.1.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	35
3.1.4 Scanner.....	36
3.2 Bilan d'extension.....	36
3.3 Synthèse .....	37
4 Diagnostic histologique.....	37
4.1 Indications .....	37
4.2 Méthodes .....	38
4.3 Les données disponibles.....	38
4.3.1 Diagnose histologique des types de STM canins .....	39
4.3.2 Détermination du grade de malignité .....	39
5 Immunophénotypage .....	43
5.1 Principe.....	43

5.2	Les données disponibles .....	44
5.2.1	<i>TMGNP</i> .....	44
5.2.2	<i>Rhabdomyosarcome</i> .....	45
5.2.3	<i>Léiomyosarcome</i> .....	46
5.2.4	<i>GIST</i> .....	46
5.2.5	<i>Synoviosarcome</i> .....	46
5.2.6	<i>Lymphangiosarcome</i> .....	46
6	Bilan des critères diagnostiques chez le chien .....	47
7	Diagnostic moléculaire.....	47
8	Détermination du stade clinique.....	49
<b>DEUXIEME PARTIE : Modalités thérapeutiques.....</b>		<b>52</b>
1	Les techniques médico-chirurgicales .....	53
2	Traitement chirurgical .....	54
2.1	Principes de la chirurgie .....	54
2.2	Technique d'exérèse.....	54
2.3	Qualité des marges d'exérèse .....	55
2.4	Reconstruction.....	56
2.5	Résultats .....	57
2.6	Reprise chirurgicale.....	58
2.7	Cas particulier des sarcomes rétropéritonéaux .....	58
3	Radiothérapie.....	59
3.1	Principes de la radiothérapie .....	59
3.2	Radiothérapie exclusive .....	60
3.3	Radiothérapie adjuvante .....	62
3.4	Radiothérapie pré-opératoire versus post-opératoire .....	63
3.5	Place de la curiethérapie.....	65
4	Chimiothérapie .....	66
4.1	Principe et modalités d'emploi.....	66
4.2	Indications de la chimiothérapie .....	67
4.3	Monochimiothérapie .....	68
4.3.1	<i>Doxorubicine</i> .....	68
4.3.2	<i>Mitoxantrone</i> .....	69
4.3.3	<i>Ifosfamide</i> .....	70
4.4	Polychimiothérapie.....	70
4.5	Autres options .....	70
4.6	Nouvelles approches de chimiothérapie.....	71
4.7	Chimiothérapie métronomique.....	73
5	Hyperthermie .....	74
5.1	Principes .....	74
5.2	Méthodes d'application de l'hyperthermie .....	75
5.3	Hyperthermie et radiothérapie.....	75

5.4	Hyperthermie et chimiothérapie.....	76
5.5	Bilan .....	76
6	Stratégie thérapeutique optimale : bilan.....	77
7	Perspectives thérapeutiques.....	77
<b>TROISIEME PARTIE: Pronostic des sarcomes des tissus mous.....</b>		<b>81</b>
1	Récidive locale et métastases : généralités.....	82
2	Facteurs pronostiques .....	83
2.1	Grade histologique .....	83
2.2	Type histologique.....	85
2.3	Type d'exérèse et qualité des marges.....	87
2.4	Index mitotique et autres marqueurs de prolifération .....	88
2.5	Autres facteurs.....	89
2.5.1	<i>Taille de la tumeur</i> .....	89
2.5.2	<i>Localisation</i> .....	89
2.5.3	<i>Vascularisation tumorale</i> .....	90
2.6	Bilan .....	90
3	Etude pronostique spécifique .....	91
3.1	Fibrosarcome .....	91
3.2	Myxosarcome .....	92
3.3	TMGNP .....	92
3.4	Liposarcome .....	93
3.5	Rhabdomyosarcome .....	94
3.6	Léiomyosarcome .....	96
3.7	GIST .....	96
3.8	Synoviosarcome .....	97
3.9	Lymphangiosarcome .....	98
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>100</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>		<b>105</b>



# LISTE DES ILLUSTRATIONS

## Tableaux

<b>Tableau 1</b> : Classification histologique des sarcomes des tissus mous dans l'espèce canine.....	p 23
<b>Tableau 2</b> : Données épidémiologiques et cliniques des STM canins.....	p 27
<b>Tableau 3</b> : Principales caractéristiques cytologiques des STM.....	p 33
<b>Tableau 4</b> : Principales caractéristiques histologiques des STM.....	p 40
<b>Tableau 5</b> : Critères définis pour la graduation tumorale d'un STM selon la FNCLCC.....	p 42
<b>Tableau 6</b> : Principaux marqueurs utilisés dans le diagnostic des STM canins.....	p 44
<b>Tableau 7</b> : Bilan des caractéristiques des types histologiques de STM chez le chien.....	p 48
<b>Tableau 8</b> : Système de détermination du stade clinique des chiens atteints de STM (AJCC)...	p 50
<b>Tableau 9</b> : Evaluation de la réponse des STM canins à une irradiation palliative.....	p 61
<b>Tableau 10</b> : Résultats obtenus par radiothérapie post-opératoire suivant une exérèse chirurgicale incomplète.....	p 63
<b>Tableau 11</b> : Influence du moment de l'irradiation (pré- ou post-opératoire).....	p 64
<b>Tableau 12</b> : Agents de monochimiothérapie utilisés pour traiter les STM canins.....	p 68
<b>Tableau 13</b> : Intérêt de l'utilisation d'un film imprégné de paclitaxel.....	p 72
<b>Tableau 14</b> : Potentiel métastatique des STM selon divers auteurs.....	p 84
<b>Tableau 15</b> : Espérance de vie moyenne des chiens atteints de STM en fonction de l'index mitotique.....	p 88
<b>Tableau 16</b> : Pronostic des STM canins en fonction du grade histologique et de la qualité des marges d'exérèse.....	p 90

## Figures

<b>Figure 1</b> : Représentation schématique d'une biopsie excisionnelle (flanc) versus une biopsie incisionnelle (membre pelvien).....	p 38
<b>Figure 2</b> : Technique simplifiée d'immunohistochimie.....	p 43
<b>Figure 3</b> : Les différentes marges d'exérèse chirurgicale.....	p 56
<b>Figure 4</b> : Proposition de prise en charge optimale des STM canins.....	p 78
<b>Figure 5</b> : Histogramme illustrant le risque de décès à 5 ans en fonction du grade histologique et du sous-type histologique des STM.....	p 86



# **INTRODUCTION**

La prévention des principales maladies d'origine infectieuse et la médicalisation croissante, associée à la mise en œuvre de moyens diagnostiques et thérapeutiques toujours plus performants, contribuent grandement à augmenter la longévité des animaux de compagnie. C'est une des raisons qui explique que la prévalence des cancers, en tant que cause de mortalité directe ou indirecte, n'a cessé de croître chez les carnivores domestiques. La cancérologie représente un domaine de la médecine vétérinaire en expansion constante au cours de ces dernières années.

De nos jours, les attentes voire les exigences des propriétaires d'animaux sont de plus en plus en grandes. En 2005, une enquête de la fondation Mark Morris a révélé que le cancer représentait la principale inquiétude des propriétaires (41%) concernant la santé de leurs animaux, loin devant les maladies cardiaques (7%); en effet, l'annonce d'un diagnostic de cancer revêt un important aspect émotionnel, majoré par le profond attachement généré par les années de vie commune et le vécu personnel du propriétaire [3].

Une étude de 2006, conduite à l'Université de Cambridge, a révélé que les tumeurs cutanées et sous-cutanées étaient les plus fréquentes avec une incidence de 1437 chiens atteints par an, suivies par les tumeurs digestives, puis les tumeurs mammaires (incidence respective de 210 et 207). La répartition tissulaire des tumeurs, identifiées par cytologie ou histologie, indique nettement l'importance des tumeurs siégeant dans les tissus cutané et sous-cutané chez le chien, d'où l'intérêt de réaliser ce travail de thèse portant sur les sarcomes des tissus mous canins.

Littéralement, le sarcome se définit comme une tumeur maligne se développant aux dépens du tissu conjonctif. L'appellation tissu conjonctif regroupe l'ensemble des tissus mous, tissu fibreux de soutien, graisse, muscle lisse ou strié, endothéliums vasculaires ..., ainsi que le cartilage et la matrice osseuse. Dans ce travail, nous nous intéresserons uniquement aux sarcomes des tissus mous, les chondrosarcomes et ostéosarcomes ne seront donc pas abordés.

Il existe de nombreuses similitudes tant dans la présentation clinique : une masse à croissance lente mais localement très infiltrante, touchant majoritairement les membres, et ayant un fort pouvoir de récurrence locale, que dans l'approche diagnostique et thérapeutique. Néanmoins, il est admis que chaque sarcome possède un comportement biologique qui lui est propre. En effet, souvent considérés par les praticiens vétérinaires comme une seule entité, les sarcomes

des tissus mous constituent en réalité une famille très hétérogène de tumeurs malignes : plus d'une cinquantaine de types histologiques différents ont été décrits chez l'homme, présentant un grand polymorphisme clinique, histopathologique et pronostique, et avec, pour certains sous-types, une fréquente hétérogénéité moléculaire, d'où la difficulté de leur prise en charge.

L'immunophénotypage et l'étude morphologique des sarcomes des tissus mous canins, ainsi que les récents progrès accomplis en biologie moléculaire, ont permis l'identification d'entités pathologiques précises dans ce groupe hétérogène, ouvrant la voie au développement d'agents thérapeutiques plus ciblés, agissant directement sur l'anomalie cellulaire à l'origine de l'oncogenèse de la tumeur, et contribuant ainsi à l'amélioration du pronostic de ces affections néoplasiques.

Après avoir brièvement rappelé les critères épidémiologiques et cliniques permettant de suspecter un sarcome des tissus mous chez le chien, l'objectif de cette revue bibliographique sera de présenter les divers éléments permettant d'établir un diagnostic définitif de sarcome, et d'en donner le type histologique. Fort de ces informations, le praticien vétérinaire, retrouvera alors les règles de prise en charge thérapeutique dans l'espèce canine. Enfin, les facteurs pronostiques permettant de prédire le comportement biologique des sarcomes des tissus mous en général et en particulier seront détaillés.

**PREMIERE PARTIE**

**Diagnostic des sarcomes des**

**tissus mous**

# 1 Critères de suspicion des sarcomes des tissus mous

## 1.1 Considérations générales

### *1.1.1 Définition*

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont des tumeurs qui se développent au sein du tissu conjonctif commun regroupant tissu adipeux, tissu musculaire, vaisseaux et système nerveux périphérique. Les STM représentent environ 15 % des tumeurs cutanées et sous-cutanées chez le chien [181]. Une étude menée aux Etats-Unis en 1976, a rapporté que l'incidence annuelle des STM était estimée à 35 pour 100 000 chiens [54]. Une étude, plus récente, réalisée au Royaume-Uni, a évalué cette incidence à 142 chiens pour 100 000 atteints de STM par an. Ces données ne sont pas disponibles à l'échelle de l'Europe [53].

### *1.1.2 Classification histologique*

En médecine humaine, les 15 dernières années ont été marquées par un profond bouleversement des méthodes d'investigation, avec l'intervention de la cytogénétique et de la biologie moléculaire, ce qui a permis de reconsidérer les cadres histologiques traditionnels. C'est ainsi qu'est née en 2002 une nouvelle version de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) concernant les sarcomes des tissus mous. Cette classification reprend l'essentiel des données antérieures avec quelques modifications liées à une meilleure connaissance des lignes de différenciation et du comportement biologique des tumeurs [70].

A partir de ces nouvelles données, un système de classification simplifiée des STM a pu être adapté aux animaux de compagnie. Le tableau 1 liste les différents STM rencontrés chez le chien.

Dénomination de la tumeur [Références biblio]	Tissu d'origine <i>Cellules concernées</i>	Ordre de fréquence
Fibrosarcome [18,100,113]	Tissu fibreux <i>Fibroblastes</i>	3 <sup>ème</sup> tumeur cutanée chez le chien, derrière mastocytome et circumanalome 35 à 45% des STM canins
Myxosarcome [113]	Tissu myxomateux	Rare
Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (TMGNP) [34,63,86,110,113,192]	Tissu nerveux <i>Cellules de Schwann, cellules périneurales, fibroblastes, entourant les axones</i>	Peu rapporté 26,6% des tumeurs du système nerveux chez le chien
Liposarcome [9,21,81,113,181,195]	Tissu adipeux <i>Adipocytes</i>	Peu décrit dans la littérature 0,2 à 0,5% de l'ensemble des néoplasmes canins
Rhabdomyosarcome (RMS) [1,25,44,84,98,113,136,138,203]	Muscle strié <i>Myoblastes ou cellules mésenchymateuses primitives</i>	Rare <1% de l'ensemble des néoplasmes canins
Léiomyosarcome (LMS) [20,32,36,37,46,113,157,176]	Muscle lisse	10 à 30% des néoplasmes intestinaux chez le chien 2 <sup>nd</sup> type tumoral gastro-intestinal, derrière les adénocarcinomes
Synoviosarcome [42,74,113,127,186,201]	<i>Cellules mésenchymateuses primitives, indifférenciées, adjacentes à la membrane synoviale, ayant la capacité de se différencier en cellules de type épithélioïde (i.e. synovioblastiques) ou fibroblastique</i>	Rarement diagnostiqué et relativement peu fréquent
Lymphangiosarcome [97,113]	<i>Cellules endothéliales des vaisseaux lymphatiques</i>	Rare voire extrêmement rare, seuls 18 cas décrits
Fibrohistiocytome malin (FHM) [12,113]	<i>Caractéristiques histologiques ressemblant à la fois aux histiocytes et aux fibroblastes, avec un « pattern storiforme » caractéristique</i>	
Hémangiosarcome [113,162,167]	Vaisseaux sanguins	0,3 à 5% des néoplasmes canins

**Tableau 1** : Classification histologique des sarcomes des tissus mous dans l'espèce canine

De récents progrès en immunohistochimie ont permis d'établir une nouvelle classification des léiomyosarcomes (LMS) chez l'homme, qui s'applique également chez le chien [82,157]. La distinction entre LMS et vraie tumeur stromale gastro-intestinale (Gastro Intestinal Stromal Tumor ou GIST) est difficile, voire impossible, à partir uniquement des critères morphologiques [105,152].



Le terme de GIST était autrefois utilisé pour définir « une tumeur mésenchymateuse non lymphoïde qui se développe à partir de la paroi du tractus gastro-intestinal », et donc englobait la notion de LMS. Cette définition a été revue depuis quelques années et les deux entités sont maintenant distinguées [113,152]. Les GIST, sont des tumeurs principalement dérivées des cellules interstitielles de Cajal (ICC) [82,113,152]. Ils peuvent être différenciées des LMS par leur comportement biologique, mais aussi et surtout par leur profil immunohistochimique caractéristique, lié aux nombreuses cellules Kit-positives dans la tumeur : en effet, 95% des GIST présentent des mutations activatrices du récepteur KIT [75,132,152,157].

Dans de nombreux cas, il apparaît que le terme de fibrohistiocytome malin (FHM) désigne des STM peu différenciés ou des formes pléomorphiques d'autres sarcomes. En effet, de récentes études, réalisées chez l'homme, ont démontré qu'après une révision histopathologique et immunohistochimique, les FHM devaient être classés différemment : ils ne constituent pas une véritable entité clinique à part entière, mais plutôt un groupe de sarcomes pléomorphiques indifférenciés [76]. Ainsi, la plupart ont été reclassés en tant que léiomyosarcomes, myxofibrosarcomes ou sarcomes indifférenciés d'origine cellulaire inconnue. En se fondant sur ces données, les FHM ont été exclus de la dernière classification tumorale de l'OMS [70]. C'est pourquoi, cette entité ne sera pas détaillée d'avantage.

L'appartenance des hémangiosarcomes au groupe des STM canins est sujette à de nombreuses controverses au sein de la population scientifique compétente. En outre, leur comportement biologique atypique et agressif en fait des entités à part, ce qui explique qu'ils ne seront pas abordés dans cette étude.

La plupart des tumeurs canines, initialement regroupées sous le terme « hémangiopéricytome », est aujourd'hui considérée soit comme des tumeurs des gaines nerveuses périphériques, soit comme des tumeurs des parois péri-vasculaires, bien que leur histogénèse demeure encore incertaine [5,49,113,148].

Les STM représentent toujours à l'heure actuelle un défi diagnostique. En effet, bien que le développement des techniques d'immunohistochimie, la disponibilité d'anticorps marqueurs d'une grande variété de tissus et l'émergence de la technologie « microarrays » aient considérablement amélioré le diagnostic de STM en pathologie humaine, et à un degré moindre, en pathologie vétérinaire, déterminer l'origine cellulaire de la plupart des tumeurs

des tissus mous à cellules fusiformes, ou à cellules rondes, est difficile, parfois arbitraire, voire même impossible dans certains cas. Cette difficulté explique qu'il existe une disparité significative dans les diagnostics de STM d'un pathologiste à l'autre [149].

## 1.2 Comportement biologique général des STM

Les STM sont des tumeurs rares, pouvant se développer dans toutes les régions du corps, sans signes cliniques spécifiques de malignité, mais certaines localisations sont, en pratique, plus fréquemment rencontrées. En effet, près de 60% des STM siègent au niveau des extrémités. Cependant, ils peuvent se développer non seulement au niveau du tronc, de la tête, du cou, de la région péritonéale, mais également au niveau d'organes (cette dernière entité ne sera pas traitée dans ce travail).

Dans la majorité des cas, les STM se présentent sous forme d'une masse tissulaire, indolore et de croissance lente. Bien que cette masse soit le plus souvent indurée et adhérente aux tissus sous-jacents, des STM assez mous et lobulés ne sont cependant pas rares et peuvent être trompeurs [7,61]. Cette masse peut parfois présenter une ulcération ou abcédation. En effet, lors de sa croissance, le centre de la tumeur s'éloigne des capillaires sanguins et devient hypoxique, entraînant nécrose et ulcération. Mais cela n'est observé que dans des cas exceptionnels très avancés.

L'extension tumorale a été initialement décrite en 1958 par Bowden et Booher [19].

La progression de ces tumeurs est, le plus souvent, longitudinale, de proche en proche avec un caractère invasif, le long des fibres musculaires, des structures anatomiques (fascia, vaisseaux, nerfs, périoste, gaines tendineuses) mais également cicatrices ou trajet de drains. Ces éléments ne sont franchis que tardivement, l'ensemble tumoral restant longtemps confiné à l'intérieur d'un ensemble anatomique, loge ou compartiment, qui constituent donc des barrières très efficaces contre l'extension tumorale [113].

Localement, la tumeur progresse par poussées centrifuges, en condensant les cellules en périphérie en une « pseudo-capsule conjonctive », front d'avancement renfermant fréquemment des cellules tumorales densifiées. Au-delà, dans la zone dite réactive, peuvent être observées, surtout dans les tumeurs de haut grade de malignité, des cellules tumorales ayant migré à distance, à l'origine de nodules satellites tumoraux, appelés skip-métastases, totalement isolés de la tumeur mère.

Le moment d'apparition est parfois difficile à déterminer en raison de la variabilité des caractéristiques d'évolution. Il est rare d'observer une tumeur d'apparition brutale, croissant rapidement en quelques semaines. Le cas le plus fréquent est la découverte d'une masse profondément située, qui finit par être remarquée lors de contact ou par la gêne qu'elle engendre lors de certains mouvements.

### 1.3 Principaux éléments épidémiologiques et cliniques

#### *1.3.1 Données générales*

La plupart des STM se présentent sous la forme de tumeur unifocale apparaissant chez des chiens d'âge moyen à avancé. Aucune prédisposition de race ni de sexe n'a été rapportée, bien que certaines races semblent plus fréquemment atteintes. La majorité des études montre que les STM ont tendance à être surreprésentés chez les chiens de grande race [113].

Le tableau 2 liste les principales données épidémiologiques et cliniques permettant de suspecter l'apparition d'un STM dans l'espèce canine.

Les symptômes observés sont directement liés au site dans lequel se développe le STM et au degré d'invasion. Si la plupart de ces tumeurs n'engendrent pas de signe caractéristique, d'autres, en revanche, peuvent avoir une présentation clinique spécifique.

Tumeurs [Références bibliographiques]	Prédispositions			Localisations les plus fréquentes	Signes cliniques courants
	Race	Age	Sexe		
<b>Fibrosarcome</b> [18,85,87,113,135,181]	Golden Retrievers Pinschers Cockers	Chiens âgés 9,2 ans en moyenne	Aucune	- Extrémités (36%) - Tronc (32%) - Tissu mammaire et cavité orale (12%) - Face et cou (8%)	Signes cliniques non spécifiques fonction de la localisation
<b>Myxosarcome</b> [113,153]	Aucune	Age moyen à avancé	Aucune	Tronc et membres	Signes cliniques non spécifiques fonction de la localisation
<b>TMGNP</b> [22,23,34,77,110]	Aucune	8,2 ans à 10,6 ans en moyenne	Femelles (57,2%)	- Nerfs spinaux (45 à 65%) - Plexus (40%) - Nerfs périphériques (16 à 28%) - Nerfs crâniens (7%)	Atrophie musculaire + boiterie progressive et unilatérale (respectivement 92,9% et 76,5% des cas)
<b>Liposarcome</b> [9,55,72,85,113,159,181,195]	> chiens de petite taille comme Teckels, Caniches, Terriers ou Shetlands	9,7 ans en moyenne Incidence augmenterait avec l'âge	Aucune	Tête, cou, tronc (46%) Membres (41%) Viscères (11%) Mœlle osseuse (2%)	Signes cliniques non spécifiques fonction de la localisation
<b>RMS</b> [1,25,44,84,98,102,113,136,138,160,181,202]  <i>Dont les sous-types</i>	Aucune	2 à 3 ans en moyenne	Aucune	Myocarde, vessie, larynx et langue ; Plus rarement : pharynx, cavité orale, grand omentum Rares : les membres	Signes cliniques fonction du muscle ou de l'organe affectés
<b>RMS botryoïde</b> [99,101,107,113,123,175,178]	Saint Bernard et races géantes	Moins de 2 ans	femelles ratio 2:1	Vessie, urètre et vagin	Signes urinaires (strangurie, dysurie, hématurie) Métrorragie
<b>RMS embryonnaire</b> [25,98,113,138,202]		Jeunes individus		Région tête et cou	Tuméfaction maxillo-faciale détresse respiratoire, modification de l'aboiement
<b>RMS pléomorphique</b> [8,98]		Chiens adultes			

Tumeurs [Références bibliographiques]	Prédispositions			Localisations les plus fréquentes	Signes cliniques courants
	Race	Age	Sexe		
<b>LMS</b> [7,36,37,46,96,113,122,157]	Aucune	> 10,5 ans en moyenne	Aucune	Tractus gastro-intestinal (estomac et intestin grêle), rate, foie, tractus uro- génital	Signes d'atteinte digestive : vomissements, anorexie, perte de poids, diarrhée ... Perforation intestinale avec péritonite rapportée dans >50% des cas
<b>GIST</b> [36,37,46,75,82,113,12,157]	Aucune	Animaux âgés : en moyenne 11 ans	Aucune	Tractus gastro-intestinal : caecum et gros intestin	Boiterie progressive + tuméfaction
<b>Synoviosarcome</b> [42,74,113,11,119,127,133,184, 186]	Chiens de grande race, Golden Retrievers Flat-Coated Retrievers	Pic d'incidence entre 7 et 9 ans	Mâles : ratio 3:2	Grasset (46%) Coude (22%) Epaule Autres articulations	Boiterie progressive + tuméfaction
<b>Lymphangiosarcome</b> [52,113,198]	Races moyennes à grandes	8 semaines à 13 ans dont 55% > 5 ans	Aucune	Extrémités	Œdème extensif Mauvais drainage lymphatique

**Tableau 2** : Données épidémiologiques et cliniques des STM canins

### 1.3.2 Cas particuliers

#### 1.3.2.1 TMGNP

Les TMGNP peuvent impliquer soit un nerf unique, un ensemble de nerfs ou un plexus nerveux dans sa totalité [110]. Brehm et al. ont rapporté que 38,6% des cas de TMGNP impliqueraient déjà plusieurs nerfs au moment du diagnostic [23].

Les signes progressent lentement sur plusieurs semaines voire des mois. Une atteinte orthopédique est souvent suspectée avant que le diagnostic correct puisse être établi.

La tumeur peut s'étendre à la fois proximement et distalement le long des nerfs, et peut alors atteindre la moelle épinière, générant une compression et des déficits neurologiques associés [23,110].

#### 1.3.2.2 LMS et GIST

En général, les LMS ou les GIST se présentent sous la forme d'une masse nodulaire, localement infiltrante qui peut parfois s'étendre hors des parois d'une manière exophytique et former des masses lisses à multi-nodulaires au niveau de la séreuse [46,82,104].

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques. Selon Frost *et al.*, seulement 24% des 50 chiens inclus dans l'étude, présentaient des signes cliniques décelables [75].

Si certains signes sont le résultat d'un effet local de la tumeur (obstruction, anémie secondaire à une perte sanguine et perforation digestive), des effets paranéoplasiques ont été rapportés, et en particulier une hypoglycémie. Le mécanisme induisant cette hypoglycémie n'est pas totalement élucidé, trois hypothèses sont envisageables [10,14] :

- résultat d'un métabolisme excessif du glucose par la tumeur ;
- capacité de synthèse hépatique altérée suite à des dommages du foie ;
- sécrétion d'une substance « insuline-like » par la tumeur.

Un diabète insipide néphrogénique caractérisé par une polyurie-polydipsie, ou encore une érythrocytose secondaire ont également été rapportés dans quelques cas de LMS [36,46,113,161].

### 1.3.2.3 Synoviosarcome

L'évolution clinique des synoviosarcomes semble plutôt lente puisqu'entre la détection des premiers symptômes et le diagnostic, il s'écoule souvent quelques semaines à plusieurs mois, voire des années dans certains cas [15,115,127,184,186].

Une étude rétrospective conduite sur 16 chiens et publiée en 2002 a rapporté que 37% des cas ne présentaient aucune atteinte osseuse au moment du diagnostic, versus 45%, des signes radiographiques évidents de lyse osseuse [74].

L'os étant fragilisé, des fractures pathologiques peuvent survenir au niveau des zones d'ostéolyse étendues. Enfin, des calcifications des tissus mous peuvent être observées sur la radiographie, correspondant au siège de la tumeur [15,127].

### 1.3.2.4 Lymphangiosarcome

Les lymphangiosarcomes se présentent sous la forme d'une large masse diffuse, fluctuante et parfois douloureuse, impliquant à la fois le derme et les tissus sous-cutanés. Cette masse peut sembler plus chaude, parfois être ulcérée ou présenter un écoulement séreux [52].

En médecine humaine, les lymphangiosarcomes se développent préférentiellement dans les régions propices aux lymphœdèmes chroniques. Les cas les plus typiques sont représentés par le développement tardif (environ une dizaine d'années plus tard) de lymphangiosarcomes en région axillaire chez les femmes traitées pour un cancer du sein par mastectomie et radiothérapie [158,198].

Dans l'espèce canine, un lymphœdème chronique semble également être considéré comme le facteur majeur prédisposant au développement de lymphangiosarcome [12,198]. Ce lymphœdème peut être primaire, lié à des déficiences congénitales du système lymphatique, ou bien secondaire à d'autres affections telles que les réactions inflammatoires, une intervention chirurgicale, un traumatisme, ou même idiopathique ... Sur l'ensemble des cas décrits dans la littérature, seuls 3 chiens sur 18 ne présentaient pas d'œdème clinique.

## 2 Diagnostic cytologique

Lors de STM, la suspicion doit être évoquée précocement afin d'adopter d'emblée une prise en charge pluridisciplinaire adéquate.

La triade diagnostique associe le plus souvent la présence d'une masse, d'une douleur et d'une gêne fonctionnelle. Un examen clinique exhaustif de l'animal doit être pratiqué par le praticien vétérinaire, avec une attention toute particulière portée sur l'aspect des nœuds lymphatiques régionaux et la palpation de la masse.

Le diagnostic différentiel clinique est parfois difficile avec les tumeurs bénignes. Comme 70% des sarcomes mesurent plus de 5 cm au moment du diagnostic, toute masse de plus de 5 cm doit être considérée et explorée comme un sarcome jusqu'à preuve du contraire [177].

## 2.1 Indications

En médecine vétérinaire, les moyens techniques et financiers étant plus limités qu'en médecine humaine, la démarche diagnostique consiste à rationaliser le recours aux examens complémentaires. Dans un premier temps, on cherche à privilégier un diagnostic précis, grâce à des techniques utilisées couramment, comme la cytologie pour les masses facilement accessibles, et ce n'est que dans un second temps, qu'est réalisé un bilan d'extension tumoral à l'aide de l'imagerie. Dans les cas de STM internes, la démarche diagnostique consiste d'abord à réaliser des examens d'imagerie afin de localiser la masse puis cytologiques.

Les indications de la cytologie des STM sont :

- la conduite diagnostique : orienter l'identité de la masse tumorale ; et, dans le cadre d'un bilan d'extension, repérer les métastases en ponctionnant les tumeurs primitives, les nœuds lymphatiques et les masses métastatiques ;
- la surveillance des récidives après un traitement chirurgical ou médical. L'examen cytologique se révèle plus fiable que l'examen clinique ou la mesure de la masse résiduelle dans l'évaluation de la rémission.

Si l'utilisation de la cytoponction à l'aiguille fine (CPAF) est un fait avéré dans la surveillance des rechutes locales, son rôle en tant qu'outil diagnostique initial pour un sarcome des tissus mous, est sujet à de nombreuses controverses.

En effet, si plusieurs études ont montré que la CPAF permettait de faire la distinction entre forme bénigne et maligne dans 80 à 95% des cas, l'exactitude dans le typage histologique des sarcomes est seulement de 50 à 70%. Cela est en partie lié à l'hétérogénéité morphologique de ces tumeurs qui peut mener le cytologiste à un diagnostic erroné [205]. Une étude menée sur



40 chiens atteints de STM, a montré qu'une CPAF donnait un diagnostic incorrect pour 15% des cas, et que pour 23% supplémentaires, aucun diagnostic ne pouvait être établi [11].

## 2.2 Méthodes

Malgré les réserves émises par certains auteurs, la cytoponction reste un examen de choix en première intention dans le cas de STM canins car il représente un geste facile à exécuter par le praticien vétérinaire, ne nécessitant pas de matériel spécifique. Il est peu à non douloureux, rapide et peu coûteux. Il ne nécessite pas l'anesthésie de l'animal, parfois juste une tranquilisation en fonction de la localisation de la masse.

Les STM ont tendance à être formés de cellules exfoliant difficilement et sont souvent constitués de zones de nécrose tumorale et d'inflammation [73]. Ainsi, la ponction de la masse tumorale doit être réalisée dans différentes directions et les prélèvements doivent être répétés en plusieurs sites, afin de s'assurer d'obtenir un échantillon le plus représentatif possible.

La qualité du diagnostic cytologique est directement dépendante de la qualité de la cytoponction ; généralement 90% des prélèvements sont de bonne qualité dès la première aspiration [130].

La coloration de choix permettant une analyse précise des cellules de STM est la coloration standard hémalin-éosine (HE) [34,49].

## 2.3 Les données disponibles

La cytologie des STM repose sur plusieurs critères : la taille et la forme cellulaires, la forme nucléaire, l'aspect des nucléoles, du cytoplasme, l'index mitotique...

Les STM se présentent sous forme de cellules individuelles ou d'amas peu volumineux et sans cohésion. C'est la morphologie fusiforme caractéristique des cellules, qui est à la base de leur identification. Néanmoins, en fonction de la nature de la cellule d'origine et du potentiel malin de la tumeur, la morphologie fusiforme peut être inconstante.

Le cytoplasme apparaît étiré en pointe de façon unipolaire, ou le plus souvent bipolaire, de part et d'autre du noyau. Ces cellules sont généralement petites ou de taille moyenne. Le

noyau est rond ou ovale, de coloration d'intensité moyenne. La chromatine est finement pointillée ou réticulée.

A mesure que le potentiel malin des tumeurs mésoenchymateuses augmente, le nucléole devient plus volumineux et proéminent ; la taille et la forme cellulaires, nucléaires et nucléolaires varient : l'aspect fusiforme est moins évident ; la chromatine devient plus épaisse ; la basophilie cytoplasmique et le rapport nucléo-cytoplasmique augmentent [41,73].

Le STM doit être différencié de la fibroplasie réactive. En effet, la fibroplasie réactive (ou tissu de granulation) dans les zones d'inflammation et/ou de réparation tissulaire produit également de jeunes fibroblastes turgescents qui peuvent présenter des critères apparents de malignité. Or, les 2 entités ont un pronostic et une approche thérapeutique très différents. Si de nombreuses cellules inflammatoires sont présentes ou s'il y a des raisons de croire que la cytoponction est issue d'une zone de réparation tissulaire active, comme un ancien site d'incision, il conviendra de réaliser un examen histopathologique pour obtenir un diagnostic définitif [41].

Ainsi, en cytologie, les STM canins se caractérisent par des cellules néoplasiques semblables en apparence aux cellules normales mésoenchymateuses, mais présentant certaines caractéristiques de malignité qui sont à rechercher avec précaution (Tableau 3).

---

#### **Atypies sarcomateuses les plus fréquentes**

---

- Pléomorphisme : cellules fusiformes, polygonales, polyédriques ou ovales
  - Aspect en « queue de comète » caractéristique
  - Anisocytose nette
  - Noyau ovoïde et anisocaryose fréquente
  - Nucléoles multiples fréquents
  - Cytoplasme à contours mal définis, souvent étiré, variablement basophile et présentant parfois des grains azurophiles
  - Rapport nucléo-cytoplasmique élevé
- 

**Tableau 3** : Principales caractéristiques cytologiques des STM [41]

Dans la plupart des cas, il est difficile, voire impossible de différencier les différents types histologiques de STM. Le diagnostic cytologique se limite généralement à identifier la masse comme tumeur mésoenchymateuse et à évaluer le potentiel malin de la tumeur [41]. Parfois, l'association des données cliniques, macroscopiques et épidémiologiques permet de préciser

d'avantage l'histogénèse de la tumeur, mais c'est, au final, l'examen histologique sur biopsie qui confirmera à la fois l'histogénèse et le grade de malignité de la tumeur

### **3 Bilan local et bilan d'extension**

#### **3.1 Imagerie loco-régionale**

En pratique vétérinaire, contrairement à l'homme, l'imagerie intervient après la cytologie qui permet de suspecter une tumeur mésoenchymateuse ; elle a pour objectifs d'apprécier la taille et l'extension locale de la tumeur. Elle permet de conforter la suspicion diagnostique, de juger l'accessibilité chirurgicale de la masse, éventuellement de guider une biopsie.

Pour les masses superficielles et limitées, l'échographie peut assurer une première approche, alors qu'une masse profonde nécessite souvent un scanner ou une IRM.

##### ***3.1.1 Echographie***

C'est l'examen complémentaire de première intention pour caractériser une masse des tissus mous [57]. L'échographie est à l'heure actuelle, un examen réalisé en routine dans de nombreuses cliniques vétérinaires, c'est donc un examen facilement accessible dans la majorité des cas.

L'échographie permet de faire la différence entre la nature solide ou liquide des lésions. Elle permet également de préciser la localisation superficielle ou profonde de la lésion par rapport à l'aponévrose superficielle, et ainsi de juger de l'extension locale de la masse dans le compartiment ou la loge anatomique concernés. De plus, l'échographie permet de préciser les rapports anatomiques avec les structures de voisinage (articulations, vaisseaux, nerfs, etc.).

L'échographie est un examen très sensible mais peu spécifique. Les masses tissulaires des parties molles présentent, dans la grande majorité, un aspect hypoéchogène, qu'elles soient bénignes ou malignes. Les critères de bénignité décrits (limites régulières, aspect homogène de la lésion, déplacement des structures normales sans infiltration) ne sont pas spécifiques et certains sarcomes de moins de 3 cm présentent des caractéristiques identiques [177].

L'échographie sert ainsi d'appoint essentiel à l'examen clinique, mais ne peut suffire à établir formellement le diagnostic.

### **3.1.2 Radiographies standards**

Des clichés standards sont indispensables pour dresser un bilan initial à condition d'être de qualité. La radiographie est nécessaire lorsque la masse semble adhérente au tissu osseux sous-jacent lors de la palpation, afin de déterminer s'il existe un retentissement osseux par contiguïté [177].

Des bilans radiographiques sont particulièrement indiqués dans les cas de synoviosarcomes. Si la tumeur est à un stade précoce, il est possible que le seul élément visible soit la présence d'une masse siégeant dans les tissus mous péri-articulaires [119]. Mais, en raison de leur nature infiltrante, il est fréquent que les synoviosarcomes progressent le long des fascia et gaines tendineuses pour atteindre les os et l'articulation à des degrés variables. Radiologiquement, cela se traduit, précocement, par une réaction périostée mal définie avec amincissement de la corticale. Puis, progressivement, des lésions ostéolytiques ponctuées et multifocales apparaissent au niveau des régions épiphysaires et métaphysaires le plus souvent. Si la tumeur est à un stade encore plus avancé, il est fréquent qu'elle ait envahi l'articulation et atteint les os adjacents [15,113,115,119,127].

### **3.1.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

C'est l'examen de choix dans le bilan pré-thérapeutique et dans le suivi des syndromes tumoraux des parties molles [57,177]. L'IRM est particulièrement indiquée dans les cas de sarcomes des extrémités, de la région cervico-faciale ou rétropéritonéaux. Elle permet d'obtenir des images en trois dimensions, ce qui permet de délimiter précisément les groupes musculaires et de faire la distinction entre les os, les structures vasculaires et la tumeur.

L'administration d'un produit de contraste, le gadolinium, est aujourd'hui quasi-systématique. Elle permet d'une part la description des zones nécrotiques et une meilleure visualisation des structures vasculaires. Dans le cadre de séquences dynamiques, l'administration de produit de contraste semble intéressante pour mieux différencier les tumeurs bénignes des malignes, et mieux délimiter un éventuel œdème par rapport à la tumeur.

### 3.1.4 Scanner

L'exploration tomodensitométrique d'une masse tumorale est indiquée dans le bilan d'extension (scanner thoracique et/ou abdomino-pelvien) et dans de rares cas, pour évaluer la tumeur primitive, notamment pour les sarcomes rétropéritonéaux, ou l'étude des axes vasculaires au contact de la masse tumorale [40,65].

Les limites de cette technique sont liées à la mauvaise délimitation tumorale par rapport aux structures musculaires et fascias, la faible capacité à différencier les différentes composantes intratumorales et les artefacts de densité aux interfaces os-tissus mous [177].

## 3.2 Bilan d'extension

Le bilan d'extension est une étape indispensable au diagnostic et permet de déterminer une thérapie adaptée, de contrôler la réponse au traitement et de préciser le pronostic.

Le bilan d'extension est réalisé au travers de l'examen clinique de l'animal et d'éventuels examens complémentaires, incluant notamment l'imagerie médicale. Il permet de connaître l'extension du STM dans l'organisme, et d'en définir le stade clinique.

Les examens complémentaires entrepris peuvent dépendre du type de STM, et plus particulièrement s'il est de comportement atypique comme les lymphangiosarcomes ou synoviosarcomes. En première intention, des analyses de routine sont réalisées : analyses sanguines biochimiques et hématologiques, analyse urinaire. En général, les résultats sont compris dans l'intervalle des valeurs usuelles et ne révèlent rien de pathognomonique des STM. Ils peuvent cependant révéler un syndrome paranéoplasique, tels qu'une hypoglycémie associée à des cas de léiomyosarcomes intra-abdominaux ou un diabète insipide.

Bien que la dissémination métastatique aux nœuds lymphatiques régionaux soit rare, une palpation attentive de ces derniers est indispensable. Il est également conseillé de pratiquer une cytoponction afin d'évaluer leur éventuelle contamination.

L'imagerie médicale prend toute sa place dans le bilan d'extension tumoral. En effet, une fois le diagnostic de STM établi, une première série de trois radiographies thoraciques permet d'évaluer l'existence ou non de métastases pulmonaires radiovisibles, les poumons étant le site privilégié de dissémination métastatique des STM. Dans le cas de tumeurs intracavitaires, une IRM ou un scanner seront préférés afin de définir clairement les tissus touchés

et leur relation anatomique avec les tissus sains, ainsi qu'une hypothétique dissémination à la rate ou au foie principalement mais également aux poumons [57,61,113].

### 3.3 Synthèse

Le premier rôle des bilans loco-régional et à distance consiste à confirmer l'existence d'une masse mésoenchymateuse suspectée cliniquement et à la cytologie. L'IRM et le scanner apportent des arguments topographiques et sémiologiques majeurs. Il n'est pas de leur ressort de donner un diagnostic histologique, mais, à partir des éléments décrits précédemment, d'évoquer l'hypothèse d'un sarcome des parties molles et de juger de son extension dans l'organisme.

Le diagnostic de certitude des sarcomes des tissus mous canins repose sur l'examen histologique de la tumeur, qui vient compléter l'examen cytologique. Du fait des progrès en immunologie et biologie moléculaire, des techniques supplémentaires émergentes viennent compléter la panoplie d'examens de diagnostic des STM canins.

L'importance de la classification histopathologique et l'intérêt de considérer les STM non plus comme un groupe de tumeurs au comportement similaire, mais en tenant compte des différents types histopathologiques, donnent toute sa valeur à un diagnostic cytohistologique précis, associé aux méthodes d'immunomarquage et autres techniques récentes [56].

## 4 Diagnostic histologique

### 4.1 Indications

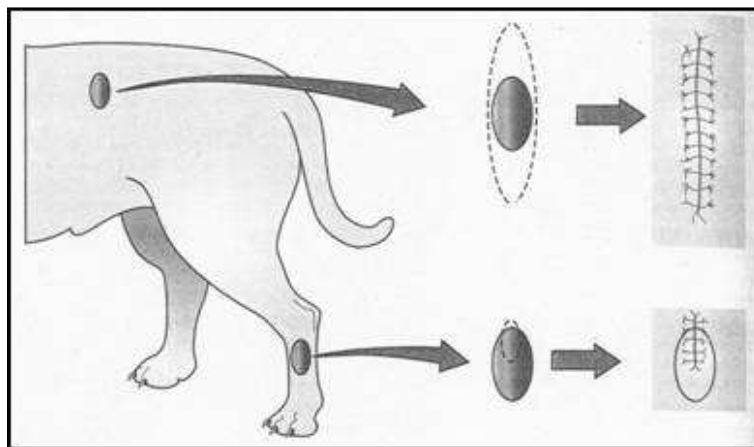
L'histologie vient en complément de l'examen cytologique. En effet, elle apporte, dans un deuxième temps, des informations supplémentaires sur l'architecture des tissus. Elle est donc indispensable pour définir le grade tumoral, l'architecture tumorale et réaliser des immunomarquages [205].

## 4.2 Méthodes

Le diagnostic histologique est réalisé à partir d'une biopsie. Il existe deux approches de la biopsie tumorale : la biopsie « pré-traitement » et la biopsie « post-traitement ».

Chez l'homme, une microbiopsie ou une biospsie incisionnelle est réalisée avant toute exérèse définitive, afin de pouvoir établir une stratégie thérapeutique adaptée à un diagnostic précis. En médecine vétérinaire, une biopsie excisionnelle est préférée par la majorité des praticiens, pour des raisons techniques et financières car elle associe le traitement théoriquement définitif au diagnostic en une étape unique [39,57,113]. La biopsie excisionnelle consiste à pratiquer l'exérèse totale de la masse néoplasique, sans en connaître le diagnostic de certitude, pour ensuite réaliser un examen histopathologique (Figure 1) [56,113].

Malheureusement, la biopsie excisionnelle est souvent pratiquée de façon inappropriée dans le diagnostic des STM (exérèse chirurgicale pas suffisamment agressive), ce qui induit la persistance de résidus tumoraux, qui favoriseront la récurrence locale puis imposeront de nouvelles thérapies souvent plus agressives.



**Figure 1** : Représentation schématique d'une biopsie excisionnelle (flanc) versus une biopsie incisionnelle (membre pelvien) [113]

## 4.3 Les données disponibles

L'histologie donne accès à des critères d'architecture tumorale :

- une organisation vasculaire ;
- l'englobement des cellules néoplasiques dans une matrice particulière ;
- le repérage de zones différenciées dans une plage de cellules fusiformes.

Le rôle de la biopsie est ainsi de confirmer le diagnostic de malignité suspecté par l'examen cytologique préalable, de typer la tumeur, et d'en établir le grade [73].

#### **4.3.1 *Diagnose histologique des types de STM canins***

L'examen histologique permet le plus souvent de préciser le type histologique par la localisation architecturale des cellules néoplasiques notamment. Le diagnostic repose sur la classification de l'OMS des sarcomes des tissus mous qui a été évoquée dans la première partie.

Les caractéristiques histopathologiques des divers types de STM canins sont détaillées ci-dessous dans le Tableau 4.

#### **4.3.2 *Détermination du grade de malignité***

L'analyse histologique permet de déterminer le grade de malignité. Les STM de bas grade sont constitués d'une population cellulaire majoritairement mature et de petite taille alors que ceux de haut grade présentent une population blastique avec de grandes cellules et un pléomorphisme bien plus marqué [73].

Des systèmes de « *grading* » ou graduation fondés sur des paramètres histologiques ont été décrits pour mieux distinguer les tumeurs de faible grade (de bon pronostic généralement) des tumeurs de haut grade au pronostic défavorable.

L'OMS en a retenu deux pour les STM : celui du National Cancer Institute (NCI), surtout utilisé aux États-Unis, et celui de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) dont l'usage s'est généralisé en France comme en Europe depuis plusieurs années. Les bases de ce système, détaillées dans le Tableau 5, reposent sur trois paramètres définis au terme d'une analyse multivariée : différenciation cellulaire (paramètre qualitatif), proportion de nécrose et décompte des mitoses, les deux derniers étant mesurables. Ce système est également exploité en médecine vétérinaire.



Type tumoral [Références]	Sous-type histologique	Principales caractéristiques histologiques
<b>Fibrosarcome</b> [67,189]		Faisceaux de fibroblastes immatures entrelacés et fibres de collagène en quantité modérée Cellularité nettement plus importante que les fibromes bénins Cellules polymorphes, majoritairement fusiformes ou polygonales Anisocytose et anisocaryose très marquées Nombreuses figures de mitoses Tumeur richement vascularisée, hémorragies fréquentes
<b>Myxosarcome</b> [41]		Cellules éparses, isolées ou en petits amas, éparpillées dans un stroma de mucine basophile et vacuolisé cellules beaucoup plus polymorphes que les fibroblastes : fusiformes, polygonales ou étoilées
<b>TMGNP</b> [34,77]	Sous-type à cellules rondes <i>proche des tumeurs neuroectodermiques primitives de l'homme</i>	Population homogène de cellules rondes, arrangées en cordons, englobées ou non dans une matrice de fibres réticulées Organisées en pseudo-palissades et rosettes
	Sous-type « Schwanome »	- <u>Type Antoni A</u> : arrangement de cellules fusiformes en palissades, grande cellularité - <u>Type Antoni B</u> : matrice myxoïde diffuse, hypocellulaire avec cellules polymorphiques, rondes, fusiformes ou polygonales
<b>Liposarcome</b> [9,55,85,87,131,195]	Liposarcome bien différencié	Adipocytes normaux contenant une grosse vacuole lipidique et un noyau repoussé en périphérie
	Liposarcome pléomorphique	Polymorphisme cellulaire et nucléaire très marqué Quelques cellules géantes et/ou cellules multi-nucléées Peu de vacuoles lipidiques intra-cytoplasmiques
	Liposarcome myxoïde <i>(le moins représenté chez le chien)</i>	Cellules fusiformes (adipocytes néoplasiques) éparpillées dans une matrice mucoïde riche en mucopolysaccharides
<b>RMS</b> [4,8,136,160]	Sous-type embryonnaire <i>(le plus fréquemment rapporté)</i>	Cellules immatures type rhabdomyoblastes ou myocytes primitifs, appelés myotubes
	Sous-type botryoïde	Macroscopiquement : modèle de croissance polypoïde, en forme typique de « grappe ». Considérés comme une variante du type embryonnaire
	Sous-type alvéolaire <i>(rare dans l'espèce canine)</i>	Petites cellules uniformes peu différenciées, organisées dans un dense stroma fibrovasculaire Cellules groupées en amas séparés par des cloisons et montrant une perte de cohésion cellulaire en leur centre, formant ainsi des espaces pseudo-glandulaires

<b>Type tumoral</b> <i>[Références]</i>	<b>Sous-type histologique</b>	<b>Principales caractéristiques histologiques</b>
<b>RMS</b> <i>[4,8,136,160]</i>	Sous-type pléomorphique <i>(le plus rare chez le chien)</i>	Polymorphisme cellulaire très marqué : taille irrégulière, forme variée, parfois multinucléation Anisocaryose
<b>LMS</b> <i>[20,75,104,152]</i>		Tumeurs hautement cellulaires, à cellules fusiformes organisées suivant un modèle fasciculaire Ultra-structure : fins myofilaments longitudinaux, lamina externe proéminente et vésicules micro-pinocytaires
<b>GIST</b> <i>[75,82,106]</i>		Proche des LMS Trame de cellules fusiformes à une trame épithélioïde Atypies cyto-nucléaires Taux de mitoses et de nécrose variables
<b>Synoviosarcome</b> <i>[74,113,115,127,186]</i>	Monophasique épithélioïde	Cellules épithélioïdes polymorphes : rondes, ovales ou polygonaux Organisées en larges formations ou groupées en amas
	Monophasique fibroblastique	Cellules fusiformes (fibroblastiques) au sein d'une matrice extra-cellulaire
	Biphasique <i>(le plus représenté chez le chien, 75 à 83% des synoviosarcomes)</i>	Schéma mixte avec composante fibroblastique prédominante
<b>Lymphangiosarcome</b> <i>[52,194]</i>		Réseau de canaux vasculaires anastomosés, dépourvus d'hématies au sein du tissu conjonctif Canaux vasculaires tapissés d'une simple couche de cellules endothéliales néoplasiques, fusiformes, aplaties à turgescentes

**Tableau 4** : Principales caractéristiques histologiques des STM

---

## Paramètres

---

### Différenciation tumorale

Score 1	Sarcomes ressemblant très étroitement au tissu mésenchymateux adulte (exemple : léiomyosarcome de faible grade de malignité)
Score 2	Sarcomes dont le type histologique est certain (exemple liposarcome mixoïde)
Score 3	Sarcomes embryonnaires et indifférenciés, sarcomes de type histologique incertain, sarcomes synoviaux, ostéosarcomes, tumeurs primitives neuroectodermiques

### Décompte des mitoses

Score 1	Zéro à neuf mitoses / 10 champs (G × 40)
Score 2	10-19 mitoses / 10 champs
Score 3	Supérieur ou égal à 20 mitoses / 10 champs

### Nécrose tumorale

Score 0	Pas de nécrose
Score 1	Inférieur à 50% de nécrose tumorale
Score 2	Supérieur ou égal à 50% de nécrose tumorale

### Grade Histologique

Grade I	Score 2,3
Grade II	Score 4,5
Grade III	Score 6,7,8

---

**Tableau 5** : Critères définissant la graduation tumorale d'un STM selon la FNCLCC [113]

Il faut toutefois garder à l'esprit que tout système de graduation possède des limites. Tout d'abord, il ne s'applique qu'aux tumeurs des tissus mous et non des viscères, aux tumeurs primitives et pas encore traitées.

Le grade doit être déterminé sur un matériel suffisamment représentatif, en tenant compte de l'hétérogénéité potentielle des tumeurs sur un échantillonnage optimal. Le diagnostic définitif doit être établi, car le grade n'aura de signification que si la tumeur est maligne. En outre, les catégories de tumeurs pour lesquelles il est véritablement performant dans la prédiction du risque métastatique et de la survie globale sont les fibrosarcomes ou les léiomyosarcomes. En revanche, le pronostic des variétés plus rares est mieux déterminé par le type histologique [38]. Le grade est peu performant pour les tumeurs malignes des gaines nerveuses (TMGNP) ou les rhabdomyosarcomes.

En raison de leur rareté et leur grande variabilité histologique, les STM sont des tumeurs difficiles à diagnostiquer pour le pathologiste [70]. En outre, la faible taille du prélèvement et l'hétérogénéité intra-tumorale des STM peuvent en compliquer l'interprétation.

Le vétérinaire doit donc rester excessivement prudent face au diagnostic de STM. Certaines études rapportent des taux globaux de discordance dans le diagnostic de 6 à 25 % [56]. La relecture par un pathologiste expérimenté et familiarisé avec ce type de tumeurs est bien souvent nécessaire.

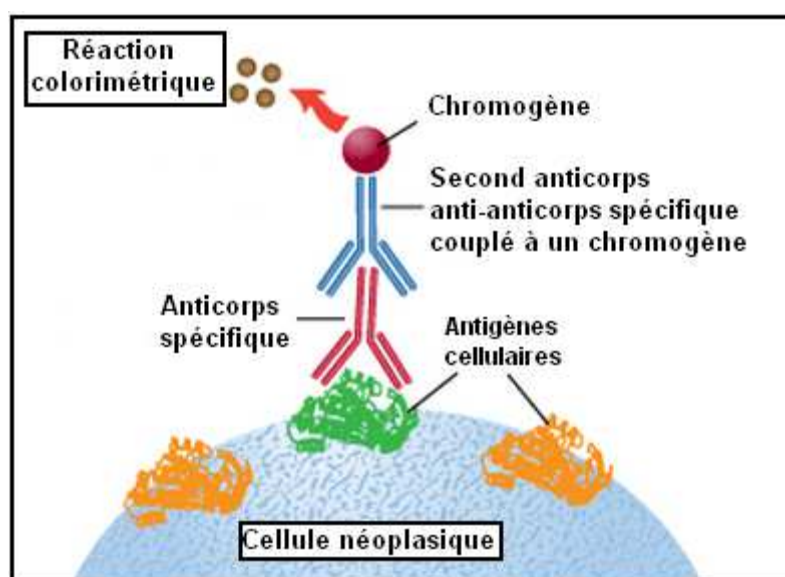
Ainsi, en raison des difficultés à établir un diagnostic précis sur la simple base de l'histologie, le recours à l'immunohistochimie est très fréquent pour les sarcomes des tissus mous.

## 5 Immunophénotypage

L'immunomarquage est très utilisé dans le diagnostic et la classification des STM humains et canins pour les raisons évoquées précédemment. L'immunophénotypage apparaît donc indispensable pour obtenir un diagnostic précis.

### 5.1 Principe

L'immunophénotypage est une méthode immunohistochimique de détection des antigènes exprimés par les cellules à l'aide d'anticorps servant de marqueurs (Figure 2). Des anticorps spécifiques, complémentaires des antigènes de diverses différenciations des STM, sont testés. Ils peuvent être polyclonaux ou monoclonaux, et spécifiques de l'espèce canine ou de l'espèce humaine avec des réactions croisées.



**Figure 2** : Technique simplifiée d'immunohistochimie [111]

L'immunomarquage peut être effectué sur des sections tissulaires congelées ou des blocs de paraffine obtenus à partir d'une biopsie ou des étalements cytologiques, par les techniques respectivement d'immunohistochimie et d'immunocytochimie.

Les principaux marqueurs disponibles chez le chien sont rassemblés dans le tableau 6.

Antigènes	Spécificités cellulaires
Vimentine	Toutes les cellules d'origine mésenchymateuse
Desmine	Origine musculaire
$\alpha$ -smooth actine (SMA)	Origine musculaire lisse
Myogénine	Origine musculaire squelettique
pS-100	Origine neurologique
NGFR	Origine neurologique
Antigène relié au facteur VIII	Origine endothéliale
VEGFR-3	Origine endothéliale lymphatique

**Tableau 6** : Principaux marqueurs utilisés dans le diagnostic des STM canins

## 5.2 Les données disponibles

Les profils immunohistochimiques varient en fonction des divers types de STM canins.

Les fibrosarcomes, myxosarcomes et liposarcomes sont considérés comme « témoins négatifs » car ils ne montrent aucune réactivité spécifique exceptée pour la vimentine, qui est exprimée à 100% par l'ensemble des STM, corroborant une origine mésenchymateuse [48].

### 5.2.1 TMGNP

En raison de nombreuses difficultés à établir un diagnostic de TMGNP sur la simple base de l'histologie, le recours à l'immunohistochimie est très fréquent pour ce type de tumeur.

Les TMGNP ont une réactivité immunohistochimique variable qui peut être expliquée par leur histogénèse hétérogène et leur différenciation divergente [172].

Les marqueurs neurologiques incluent la protéine pS-100, protéine de base de la myéline, qui semblerait être la plus caractéristique des tumeurs issues des crêtes neurales mais non exclusive [34,60]. Néanmoins, son expression et son interprétation sont controversées. En effet, pour certains auteurs, les tumeurs malignes (TMGNP) semblent ne pas exprimer pS-

100, contrairement aux bénignes qui sont toutes réactives [139,172]. A l'inverse, d'autres auteurs ont rapporté un haut niveau de positivité des TMGNP canins pour pS-100, avec 45 à 76% des tumeurs positives [34,77]. La variabilité de la positivité serait fonction de l'origine des cellules néoplasiques. Ainsi, la réactivité pour pS-100 sera bien plus forte dans les TMGNP où prédominent les cellules de Schwann [34].

Chez l'homme, la présence du Nerve Growth Factor Receptor (NGFR) a été fréquemment démontrée dans les TMGNP. D'après une étude menée par Perioso *et al.*, les TGNP malignes et bénignes expriment le NGFR fréquemment : 78% et 91% respectivement [34].

Les TMGNP présenteraient également une réponse positive, dans 64% des cas pour la myoglobine, sans relation avec la morphologie cellulaire ; cette expression pourrait permettre une meilleure différenciation des TGNP malignes et bénignes [34].

### 5.2.2 *Rhabdomyosarcome*

Les RMS sont fréquemment des tumeurs peu différenciées, c'est pourquoi, leur identification nécessite souvent un examen immunohistochimique d'une ou plusieurs protéines du cytosquelette typique de l'origine musculaire.

La réactivité négative pour l' $\alpha$ -SMA (Smooth Muscle Actin, filament intermédiaire spécifique du cytosquelette des muscles lisses) et positive pour la desmine est hautement spécifique de la différenciation rhabdomyoblastique dans les cas de RMS du chien [34,202].

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 très précoce et disparaît lorsque les fibres musculaires se développent ; la desmine apparaît précocement et perdure. Comme la myoglobine est exprimée plus tardivement, les RMS peu différenciés peuvent être positifs pour la desmine et négatifs pour la myoglobine [123,175].

D'autres études ont montré que les myogénine et MyoD1, protéines précoces dont l'expression est spécifique des stades de la myogenèse, sont considérées comme les marqueurs sensibles et spécifiques les plus typiques des RMS humains [99,136]. Ainsi, pour Murakami *et al.*, ces deux protéines régulatrices constitueraient les marqueurs indispensables permettant d'obtenir un diagnostic de tumeur du muscle strié, y compris pour les tumeurs très peu différenciées qui pourraient être négatives aux marqueurs traditionnels comme la desmine ou la myoglobine [136].

### **5.2.3 Léiomyosarcome**

Les LMS présentent des particularités immunohistochimiques propres. Ils sont fortement positifs pour l' $\alpha$ -SMA, et peuvent être positifs ou négatifs pour la desmine [6,122].

En revanche, les LMS ne montrent pas de réactivité pour pS-100, ni pour KIT, ce qui permet de les différencier des GIST [82,157].

### **5.2.4 GIST**

La caractéristique principale des GIST est une positivité pour KIT, correspondant à la recherche d'une portion d'enzyme appelée antigène CD-117. Elle est exprimée approximativement chez la moitié des chiens atteints de GIST [75,106,157,163].

Chez l'homme, 20 à 30% des GIST montrent une co-expression pour KIT et  $\alpha$ -SMA, spécifique des muscles lisses. Chez le chien, les résultats seraient positifs pour  $\alpha$ -SMA dans 33 à 40% des cas en fonction des études [75,157].

### **5.2.5 Synoviosarcome**

Vail *et al.* ont rapporté une positivité pour la vimentine, ce qui corrobore l'origine mésenchymateuse des synoviosarcomes. Ils ont également décrit des résultats positifs pour la cytokératine, spécifique des cellules épithéliales (à hauteur de 30%), qui pourraient indiquer le statut biphasique de la tumeur [186].

Les résultats immunohistochimiques sont encore controversés. Certains chercheurs s'interrogent sur leur pertinence pour diagnostiquer des synoviosarcomes, en raison du très fort degré d'homologie entre eux et les autres sarcomes [7,113].

### **5.2.6 Lymphangiosarcome**

Le recours à l'immunohistochimie permet de confirmer le diagnostic de lymphangiosarcome dans la plupart des cas.

Les cellules néoplasiques sont positives pour l'antigène relié au facteur VIII [113].

Récemment, un marqueur spécifique des cellules endothéliales lymphatiques a été identifié chez l'homme. Des anticorps monoclonaux dirigés contre le VEGFR-3 ont montré leur spécificité vis-à-vis des cellules endothéliales lymphatiques [121]. Cette avancée

technologique pourrait être intéressante pour l'identification de marqueurs moléculaires spécifiques de l'espèce canine, et permettrait d'envisager une méthode fiable pour différencier les cellules endothéliales néoplasiques d'origine lymphatique de celles d'origine vasculaire.

## **6 Bilan des critères diagnostiques chez le chien**

Le tableau 7 synthétise les différents critères diagnostiques de chaque STM.

## **7 Diagnostic moléculaire**

Le diagnostic anatomopathologique des sarcomes des tissus mous reste délicat et sa reproductibilité entre pathologistes est loin d'être parfaite. En humaine, depuis un peu plus de 20 ans, un nombre croissant d'anomalies génétiques spécifiques de certains sarcomes a été décrit, offrant un outil diagnostique et/ou pronostique dans de nombreuses situations. Ces anomalies sont de quatre types : translocations, amplifications géniques, mutations et remaniements génétiques complexes.

Environ 25 à 30 % des sarcomes des tissus mous de l'adulte et de l'enfant présentent une translocation spécifique d'un type ou sous-type histologique (notamment synoviosarcomes et rhabdomyosarcomes alvéolaires), qui aboutit à la formation d'un gène chimérique codant pour un transcrite de fusion spécifique. La recherche de ce dernier est recommandée pour établir un diagnostic puis un protocole thérapeutique adapté, et permet également de donner une valeur pronostique.



Type	Tissu d'origine	Phénotype	Caractéristiques histologiques	Immunohistochimie typique (%)*
Fibrosarcome	Tissu fibreux	Fibroblastes, fibrocytes	Faisceaux de cellules entrelacés, matrice de collagène	Vimentine (100%)
Myxosarcome	Tissu fibreux		Cellules fusiformes ou étoilées dans une abondante matrice mucineuse	Vimentine (100%)
Liposarcome	Tissu graisseux	Lipoblastes, lipocytes	Cellules polygonales avec cytoplasme nettement vacuolisé	Vimentine (100%)
TMGNP	Nerfs périphériques	Cellules de Schwann, neurofibroblastes	Faisceaux de cellules entrelacés et en spirale autour de fibres de collagène Schéma Antoni A et B	Vimentine (100%) NSE (45-82%) pS-100 (50-100%) Neurofilament (82%) NGFR (64%) Myoglobine (64%) GFAP (0-35%)
Léiomyosarcome	Muscle lisse	Léiomyoblastes, léiomyocytes	Noyau en forme de « cigare », cytoplasme proéminent	Vimentine (100%) SMA Desmine (100%) Calponine
Rhabdomyosarcome	Muscle strié	Myoblastes, myocytes	Striations cytoplasmiques	Vimentine (100%) Myoglobine Desmine NSE (50%) GFAP (50%) pS-100 (75%)
Synoviosarcome	Gaine synoviale	Synovioblastes, composante épithélioïde	Biphasique ou monophasique	Vimentine (100%) Cytokératine (0-30%)
Lymphangiosarcome	Vaisseaux lymphatiques	Cellules précurseur de l'endothélium lymphatique	Canaux vasculaires anastomosés	Vimentine (100%) Antigène du facteur VIII VEGFR-3

**Tableau 7** : Bilan des caractéristiques des types histologiques de STM chez le chien [34,148,186]

\* : *pourcentage de tumeurs immunopositives*

La sensibilité des techniques utilisées pour la détection de ces anomalies est telle qu'elle permet de rechercher des métastases infracliniques (métastases médullaires des rhabdomyosarcomes alvéolaires par exemple), qui présentent une signification pronostique péjorative.

L'étude d'amplifications de MDM2 et CDK4 par FISH (Hybridation fluorescente *in situ*) ou par PCR quantitative peut être une aide au diagnostic des liposarcomes bien différenciés ou dédifférenciés dans certains cas difficiles.

La recherche de mutations géniques de KIT ou de PDGFR- $\alpha$  a un rôle diagnostique dans le cadre des tumeurs stromales gastro-intestinales et le type de mutation est un facteur important de prédiction de la réponse au traitement.

L'étude des sarcomes à génétique complexe n'a, pour l'heure, aucune place en pratique clinique courante et reste du domaine de la recherche [26].

Chez l'homme, l'étude moléculaire des sarcomes est aujourd'hui souvent indispensable pour une prise en charge adaptée des patients, en assurant un diagnostic de plus en plus fiable et une décision thérapeutique pertinente.

Il semble probable que, dans un avenir plus ou moins proche, la cancérologie vétérinaire puisse bénéficier de tels progrès, et que la caractérisation moléculaire des STM canins soit une aide précieuse pour leur diagnostic.

## **8 Détermination du stade clinique**

Fort de toutes ces informations, le vétérinaire peut alors déterminer le stade clinique tumoral en se basant sur un système TNM (tumeur primitive, nœuds lymphatiques et métastases). Le stade clinique fournit des informations sur le pronostic, permet d'évaluer les divers résultats cliniques, d'établir des priorités thérapeutiques et de déterminer le rôle d'éventuels traitements adjuvants [40].

Le système TNM développé initialement par l'Union Internationale contre le Cancer (UIC) a été adapté en 1968 par l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) pour les cas de STM [156]. Les critères actuels retenus par l'AJCC pour déterminer le stade des STM sont : le grade histologique de malignité, la taille de la tumeur et sa profondeur, ainsi que la présence de métastases locales ou à distance. Ces derniers permettent de définir 4 stades d'extension tumorale (Tableau 8) [145].

<b>Système TNM de détermination du stade clinique</b>				
<b><u>T : Tumeur primitive</u></b>				
T1	Tumeur ≤ 5cm de diamètre			
	T1a	superficielle		
	T1b	profonde, infiltrante		
T2	Tumeur ≥ 5cm de diamètre			
	T2a	superficielle		
	T2b	profonde, infiltrante		
<b><u>N : Nœud lymphatique drainant</u></b>				
N0	Pas de métastase dans le nœud lymphatique			
N1	Métastase dans le nœud lymphatique			
<b><u>M : Métastase à distance</u></b>				
M0	Aucune métastase à distance			
M1	Au moins une métastase à distance			
<b><u>G : Grade de malignité</u></b>				
G1	Bas			
G2	Intermédiaire			
G3	Haut			
<b><u>STADE CLINIQUE</u></b>				
1	T1 ou T2	N0	M0	G1
2	T1 ou T2a	N0	M0	G2
3	T2b	N0	M0	G3
4	Tx	N1	M0	Gx
	Tx	N0	M1	Gx

**Tableau 8** : Système de détermination du stade clinique des chiens atteints de STM (AJCC)

*Abréviations : Tx, quelque soit la taille de la tumeur ; Gx, quelque soit le grade histologique*

Chez l'homme, à l'heure actuelle, certaines données suggèrent que les critères de classification des STM mériteraient une réévaluation plus poussée. Une étude prospective publiée en 2008 et menée sur 1091 patients atteints de STM de tout stade clinique, tenant compte de la mortalité mais aussi de la survie globale, a permis de montrer que la prise en compte actuelle de la taille tumorale ainsi que le grade histologique étaient insuffisants : nécessité de définir différents intervalles de taille [103]. En outre, le site primaire, le sous-type histologique, la qualité des marges d'exérèse et l'existence d'une éventuelle récurrence représentent des informations supplémentaires précieuses et pertinentes permettant d'affiner

le pronostic. Incorporer ces facteurs au système de classification de l'AJCC permettrait de l'améliorer, mais surtout, de faciliter l'élaboration de stratégies thérapeutiques individuelles pour chaque patient.

# **DEUXIEME PARTIE**

## **Modalités thérapeutiques**

L'objectif du traitement est d'assurer le contrôle local du sarcome mais également de limiter le risque de diffusion à distance.

Le traitement des cancers en médecine vétérinaire est en évolution permanente, bénéficiant des progrès de la cancérologie humaine. La chirurgie est une technique incontournable et représente le plus souvent la première étape du traitement. Si nécessaire, elle est maintenant associée à une chimiothérapie ou une radiothérapie. La radiothérapie permet d'éliminer localement les cellules tumorales alors que la chimiothérapie prévient ou ralentit l'évolution métastatique à distance.

Plus récemment, le développement de l'immunothérapie et des thérapies ciblées a ouvert une nouvelle voie thérapeutique. Le principe est de lutter contre l'anomalie cellulaire à l'origine de la transformation et de la croissance tumorales et ainsi de minimiser les effets secondaires des traitements classiques sur les cellules saines.

## **1 Les techniques médico-chirurgicales**

L'approche chirurgicale dans le domaine oncologique ne cesse d'évoluer depuis ces dernières années.

Jusque dans les années 80, l'amputation était considérée comme le traitement standard des sarcomes localisés aux membres. Pourtant, en médecine humaine, malgré une chirurgie radicale (amputation du membre atteint), environ 30% des patients développent des métastases qui conduisent au décès dans la majorité des cas [16].

En 1982, Rosenberg *et al.* ont observé une espérance de vie chez des patients irradiés après chirurgie compartimentale, équivalente à celle de patients amputés : les taux de survie à 5 ans étaient respectivement de 83 et 88% [155].

Il est, depuis, communément accepté qu'une chirurgie conservatrice, combinée à une radiothérapie, permettaient de préserver le membre, tout en assurant un excellent contrôle local et aucun impact négatif sur la survie. Cela explique que depuis 25 ans, on assiste à une diminution du caractère mutilant de la chirurgie des sarcomes de membres, rendue possible par le développement des techniques chirurgicales et les thérapeutiques adjuvantes.

## 2 Traitement chirurgical

### 2.1 Principes de la chirurgie

La chirurgie constitue le traitement de choix de la plupart des sarcomes des tissus mous [57,61,113].

Celle-ci poursuit deux objectifs opposés : d'une part, assurer le meilleur contrôle local par l'exérèse la plus large possible ; d'autre part, garantir un résultat fonctionnel acceptable par une exérèse la moins agressive [171]. Réconcilier ces deux objectifs nécessite d'abord de pouvoir estimer au mieux la marge d'exérèse minimale nécessaire.

En effet, 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, éventuellement, les nœuds lymphatiques régionaux si le bilan d'extension est positif, comme dans le cas des synoviosarcomes et lymphangiosarcomes, connus pour métastaser au niveau des nœuds lymphatiques.

Le traitement chirurgical peut avoir un rôle curatif. Dans ce cas, l'objectif de l'intervention est de guérir l'animal ; pour cela, le chirurgien doit effectuer une exérèse totale de la tumeur, associée à des marges histologiquement saines.

La chirurgie palliative, quant à elle, permet, en réduisant le volume tumoral, d'atténuer les signes cliniques liés à la présence de la tumeur et d'augmenter la qualité de vie de l'animal. L'amputation, bien qu'évitée dans la mesure du possible, est parfois nécessaire lorsque la tumeur est volumineuse, envahissant des structures multiples. L'exérèse de la tumeur et des tissus voisins, malgré les différents procédés de reconstruction, ne permettrait pas de préserver la fonction du membre [57,61,127].

### 2.2 Technique d'exérèse

Les sarcomes des tissus mous sont généralement entourés d'une zone de tissus réactionnels comprimés qui forment une pseudocapsule. Un chirurgien peu ou non-expérimenté aura tendance à se laisser guider par cette pseudocapsule pour réaliser une énucléation de la tumeur. Cette approche est à proscrire car cette pseudocapsule correspond au front

d'avancement de la tumeur et les marges de résection sont alors envahies microscopiquement dans la majorité des cas [65].

L'exérèse « large » correspond au standard chirurgical actuel. La tumeur est éliminée *en bloc* avec une marge de tissu sain de manière circonférentielle, sur toute sa surface [61]. Ainsi, en présence de sarcome, on considère que la marge minimale de tissu sain doit être de 2-3 cm dans tous les plans, et/ou comprendre une barrière anatomique comme une aponévrose ou un fascia [57,61].

La cicatrice doit être, dans la mesure du possible, axiale, de façon à pouvoir être reprise facilement en cas de récurrence. Les décollements cutanés doivent être limités afin de réduire les sites opératoires susceptibles d'accueillir une récurrence.

### 2.3 Qualité des marges d'exérèse

La qualité de l'exérèse chirurgicale est évaluée par l'examen histologique des marges de la pièce opératoire. Dans le système défini par Enneking, les marges sont décrites comme intralésionnelle, marginale, large ou radicale en fonction de la relation entre le plan de la résection, la tumeur, la pseudocapsule et le compartiment affecté (Figure 3) [59].

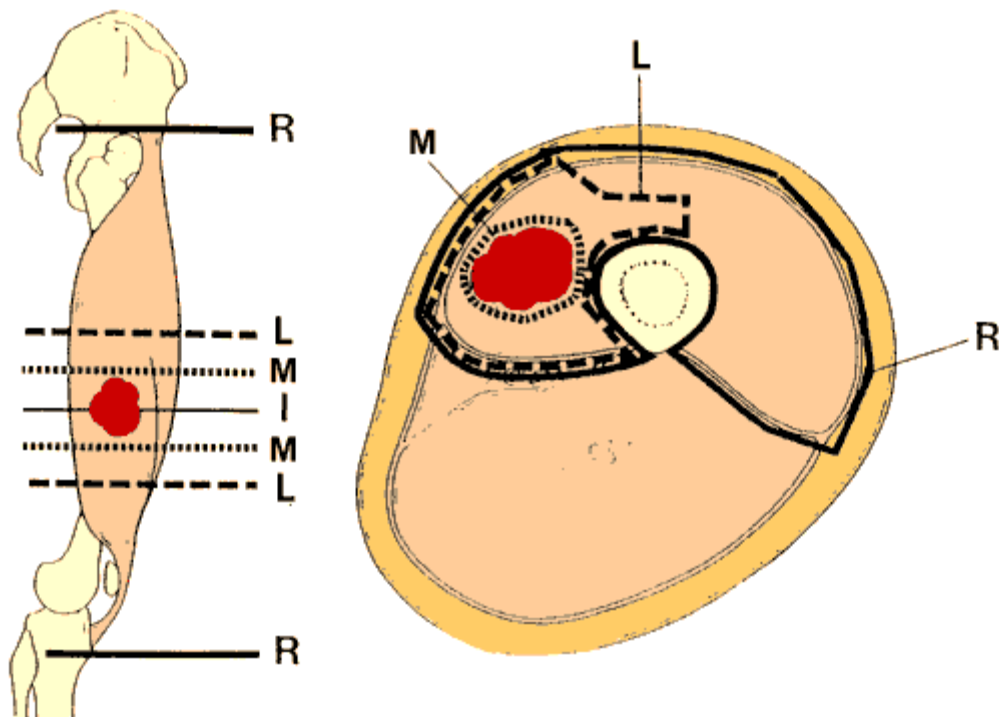
Lors d'une exérèse intralésionnelle (I), le plan d'exérèse est situé à l'intérieur de la pseudocapsule ; des résidus tumoraux macroscopiques sont laissés au sein de la plaie.

L'exérèse marginale (M) consiste à éliminer la lésion en bloc, enveloppée dans sa pseudocapsule, sans réelle marge de tissu sain péri-lésionnel. Des résidus tumoraux microscopiques peuvent rester au sein de la plaie.

L'exérèse large (L) consiste à exciser la lésion en bloc mais enveloppée de façon uniforme d'une couche de tissu sain voire une barrière anatomique type fascia profond.

Enfin, l'exérèse radicale (R) élimine la lésion en bloc au sein de son compartiment anatomique d'origine, limité par ses enveloppes naturelles c'est-à-dire la totalité du tissu au dépend duquel elle s'est développée.





**Figure 3** : Les différentes marges d'exérèse chirurgicales [142]

*I : intralésionnelle, M : marginale, L : large, R : radicale*

## 2.4 Reconstruction

Le développement récent des lambeaux de reconstruction permet au chirurgien d'effectuer d'emblée l'exérèse optimale tout en évitant des retards de cicatrisation source de report d'une éventuelle radiothérapie post-opératoire. Il favorise également la réduction des indications d'amputation sur les tumeurs localement évoluées ou les récidives.

L'apport de tissu sain permet une cicatrisation rapide en évitant une suture sous tension ou la création d'un espace mort, sources de désunions cutanées potentiellement graves lorsque des axes vasculaires majeurs sont exposés. L'apport du lambeau évite des décollements cutanés excessifs qui sont le site potentiel de récurrence locale et permet l'exérèse de cicatrices initiales inadaptées perpendiculaires à l'axe du membre.

## 2.5 Résultats

Selon les premières études effectuées en médecine vétérinaire, le taux de récurrence locale des STM varie entre 25 et 62% après exérèse chirurgicale. La variation dépend de l'index mitotique, du pourcentage de nécrose tumorale et du type de traitement [18].

Une étude de 2008 a montré qu'une approche chirurgicale peu agressive pouvait donner de bons résultats pour des sarcomes de bas grade histologique atteignant les extrémités. Stefanello *et al.* ont rapporté qu'une exérèse chirurgicale marginale (moins de 2-3 cm ou n'incluant aucune barrière anatomique), sans traitement adjuvant, pouvait être justifiée pour ce type de sarcome. En effet, ces sarcomes sont associés à un faible taux de rechute locale, 10,8% seulement, même en cas de marges contaminées [170]. Ce point est important à souligner car, bien que les techniques de reconstruction aient considérablement évolué, des marges latérales et, plus encore profondes, de 3 cm sont très délicates à réaliser au niveau des extrémités.

Une étude rétrospective de 1997 portant sur 75 chiens souffrant de STM et traités par exérèse chirurgicale large, a rapporté un temps moyen de survie de 1416 jours et un contrôle local tout à fait acceptable, puisque seulement 15% des animaux ont présenté une récurrence locale [100]. 90%, 82% et 75% des chiens n'ont présenté aucun signe de rechute, respectivement après 1 an, 2 ans et 3 ans post-opératoires. Ceci suggère que l'exérèse chirurgicale agressive seule, lorsqu'elle est possible, offre de très bons résultats en termes d'espérance de vie et de contrôle tumoral local.

Dans cette même étude, il a été rapporté que la qualité des marges d'exérèse représentait le seul facteur pronostique fiable de récurrence locale. En effet, les chiens ayant subi une exérèse incomplète ont été 10,5 fois plus sujets à développer une récurrence locale que ceux dont l'exérèse avait été complète ; le taux de récurrence associé aux marges insuffisantes a été de 28% [100].

Une étude similaire portant sur des cas de STM humains a montré que la première chirurgie constituait la meilleure opportunité pour acquérir un contrôle local, et que des marges contaminées augmentaient le risque de récurrence et diminuaient l'espérance de vie [185].

Ainsi, une exérèse large seule assure une espérance de vie prolongée pour les chiens atteints de STM des membres [100,185]. Néanmoins, elle peut être insuffisante et doit alors être associée à un traitement adjuvant, type radiothérapie [128].

## 2.6 Reprise chirurgicale

Le caractère infiltrant ainsi que la localisation délicate, rendent parfois l'exérèse complète des STM impossible [100]. En outre, si le diagnostic a été insuffisant, la méconnaissance de la nature de la masse peut amener le chirurgien à mal évaluer les marges d'exérèse. C'est un problème bien connu en médecine humaine : une récente étude a rapporté que 52% des patients avaient subi une première exérèse « à l'aveugle » à la suite de laquelle les marges se sont révélées contaminées [124].

Une exérèse « à l'aveugle » des STM est également couramment pratiquée par les vétérinaires : dans l'étude de Bacon *et al.*, 59% des masses sous-cutanées étudiées n'avaient pas été biopsiées avant la première intervention chirurgicale [7]. Néanmoins, malgré une exérèse incomplète identifiée par l'anatomopathologie, des cellules tumorales résiduelles ont effectivement été mises en évidence dans seulement 22% des cas de reprise chirurgicale, ce qui est plus faible que chez l'homme. L'étude a rapporté un taux de récurrence locale et de métastases après reprise chirurgicale, de 15 et 10 % respectivement, ce qui est comparable aux résultats obtenus en associant chirurgie et radiothérapie, avec sans doute moins d'effets indésirables et à moindre coût [7]. Cependant, une reprise chirurgicale n'est pas toujours envisageable en raison des contraintes associées à la chirurgie et à la reconstruction, ou suite au refus des propriétaires. Dans cette situation, la radiothérapie semble l'alternative recommandée.

## 2.7 Cas particulier des sarcomes rétropéritonéaux

Les STM rétropéritonéaux sont relativement rares et très peu décrits dans la littérature vétérinaire. Leur prise en charge apparaît être un enjeu très délicat : bien que l'exérèse chirurgicale soit souvent difficile, voire impossible, les agents de chimiothérapie actuels ne semblent pas efficaces et la radiothérapie reste limitée en raison des effets toxiques engendrés sur les structures adjacentes à la tumeur.

Les caractéristiques anatomiques des sarcomes rétropéritonéaux (taille volumineuse au moment du diagnostic, proximité d'organes vitaux, consistance parfois nécrotique...) posent des problèmes de techniques chirurgicales, de marges tout à fait spécifiques. Ces contraintes expliquent un taux élevé de récurrence locale. En médecine humaine, il est clairement établi que, contrairement aux STM des membres ou du tronc, la plupart des patients qui décèdent d'un STM rétropéritonéal, décèdent des suites d'une récurrence locale. Les différents auteurs

rappellent de forts taux de récurrence locale, variant de 40 à 80% [112]. L'origine la plus probable de ces récurrences reste une exérèse incomplète.

La prise en charge initiale doit donc être très agressive : la tumeur doit être réséquée avec les viscères qu'elle envahit en monobloc sans effraction tumorale. Dans une étude rétrospective portant sur 14 cas de STM rétropéritonéaux canins, bien que 50% des animaux présentaient une importante invasion des structures adjacentes au site tumoral initial, une exérèse complète a pu être réalisée sur 6 chiens, soit 43% de l'effectif.

Même si Liptak *et al.* ont rapporté un taux de récurrence locale de seulement 17%, ce qui semble assez faible comparé à ce qui est décrit chez l'homme, 13 chiens sur 14 sont morts ou ont été euthanasiés des suites de leur sarcome ; le temps de survie moyen a atteint seulement 37,5 jours [114].

Dans les cas de tumeurs localement évoluées, la réalisation d'un traitement adjuvant pré-opératoire peut permettre d'améliorer la faisabilité.

### **3 Radiothérapie**

#### **3.1 Principes de la radiothérapie**

La radiothérapie joue un rôle essentiel dans le traitement des sarcomes des tissus mous. Bien que ces tumeurs aient longtemps été considérées comme radio-résistantes, des associations thérapeutiques chirurgie et radiothérapie, ou hyperthermie et radiothérapie, ont permis de prévenir des récurrences locales.

La radiothérapie peut être :

- adjuvante, employée en complément d'une approche chirurgicale dans une intention curative ; elle peut intervenir en pré-opératoire ou post-opératoire ;
- le traitement exclusif, en général, plutôt dans un but palliatif.

La radiothérapie consiste à irradier une zone tissulaire ciblée à l'aide de rayons ionisants dans l'objectif de provoquer la mort différée de la cellule irradiée. En effet, l'irradiation modifie la structure de l'ADN de la cellule irradiée qui perd sa capacité à se diviser, d'où la notion de mort différée. Les cellules à fort taux de prolifération sont donc radiosensibles. La localisation

de la tumeur, son volume, sa croissance et sa vascularisation anormale peuvent entraîner une hypoxie partielle des tissus, responsable d'une moins bonne efficacité du rayonnement [64,113].

Les études menées chez les chiens atteints de STM recommandent des fractions allant de 3 à 4,2 Gy, administrées quotidiennement ou selon un protocole à jours alternés, pour une dose totale de 42 à 63 Gy par zone ciblée. Le traitement comporte en général 10 à 21 séances [71,126,128].

La tendance actuelle est de réduire l'irradiation en terme de volume. Donc, à la radiothérapie compartimentale, correspondant à la loge anatomique où siège la tumeur, limitée par les aponévroses, est aujourd'hui préférée la radiothérapie plus localisée avec des marges de sécurité. Ainsi, le volume d'irradiation comprend :

- en pré-opératoire, l'ensemble du volume tumoral ; ou, en post-opératoire, l'ensemble du lit opératoire, incluant cicatrice et trajets de drainage ;
- une marge, variable selon les auteurs d'au minimum de 2 à 3 cm [71,128].

Lorsque la radiothérapie est utilisée comme traitement néo-adjuvant, un délai de 4 semaines doit être respecté entre la dernière séance et la chirurgie, pour permettre une bonne réparation des tissus sains et minimiser les risques de complications per- ou post-opératoires.

Si la radiothérapie complète une exérèse chirurgicale, elle peut être mise en œuvre, en théorie, immédiatement après l'acte chirurgical. En pratique, un délai de 2 à 3 semaines est souvent respecté afin de ne pas compromettre la cicatrisation des tissus [128].

### 3.2 Radiothérapie exclusive

Dans une étude de Mc Chesney *et al*, incluant 42 chiens souffrant de STM, le recours exclusif à la radiothérapie a assuré un contrôle tumoral acceptable un an après la mise en place du traitement. Le contrôle tumoral local correspond à une régression de la taille initiale de la tumeur, ou du moins, une « non augmentation » de cette taille. Dans cette étude, les auteurs ont rapporté des taux de contrôle de 48% et 67%, obtenus pour des doses totales de radiation de 45 et 50 Gy respectivement. Cependant, le contrôle à long terme paraît décevant : 2 ans après le traitement, ces taux chutent rapidement à 12% et 33% respectivement, la réponse ne semble donc pas durable [126].

Ainsi, la radiothérapie, comme modalité thérapeutique exclusive, est généralement considérée comme palliative. Chez le chien, ce type d'indication s'est bien développé ces dernières années. Les objectifs d'une telle radiothérapie ne sont pas de contrôler la tumeur à long terme, ni de prolonger la survie de l'animal, mais plutôt de soulager ce dernier, d'améliorer son confort de vie, tout en engendrant le moins d'effets indésirables possible.

En pratique, la radiothérapie palliative consiste à administrer une dose de rayonnement importante lors de chaque séance afin d'en diminuer le nombre total. Cette approche est plus accessible pour les propriétaires qu'une radiothérapie curative, car elle requiert moins de séances, un temps d'hospitalisation réduit et un moindre coût financier.

La radiothérapie palliative est particulièrement indiquée chez les animaux présentant un STM incurable qui ne répondrait à aucun traitement, ou présentant déjà une dissémination métastatique très évoluée.

Deux études présentent des résultats de traitement de STM par radiothérapie palliative chez le chien (Tableau 9).

Nbre de chiens	Dose totale	Volume moyen irradié	Protocole	Taux de réponse	Temps moyen de progression	Temps moyen de survie
15	24 Gy	75 cm <sup>3</sup>	3 fractions de 8 Gy à J <sub>0,7,21</sub>	87% partielle 6% complète 7% aucune	263 jours	332 jours
16	32 Gy	81 cm <sup>3</sup>	4 fractions de 8 Gy à J <sub>0,7,14,21</sub>	50% stable 43% partielle 7% complète	155 jours	309 jours

**Tableau 9** : Evaluation de la réponse des STM canins à une irradiation palliative [108,150]

*stable* : tumeur stabilisée, aucune régression ni progression ;

*partielle* : réponse partielle, régression > 50% du volume tumoral ;

*complète* : réponse complète, disparition totale de la tumeur.

Les 2 études ont été menées sans groupe témoin. Dans la première étude, tous les chiens ont reçu le même traitement de radiothérapie. Les tumeurs étaient soit une récurrence après exérèse chirurgicale, soit une tumeur jamais traitée. Dans la seconde étude, certains chiens avaient reçu un traitement pré-radiation (chirurgical, chimiothérapie, ...). Les animaux n'ont pas reçu un protocole thérapeutique identique : certains ont reçu un traitement de chimiothérapie pendant ou après la radiothérapie.

Les données indiquent que la radiothérapie grossièrement fractionnée peut être choisie comme option thérapeutique intéressante dans les cas de STM incurable.

En effet, malgré de fortes doses de radiations (quasiment le double des doses utilisées en radiothérapie classique), les effets secondaires restent réduits et ne compromettent pas la qualité de vie de l'animal. En outre, tout en réduisant la thérapie à 3 ou 4 séances, cette option permet d'obtenir une survie de plus de 300 jours, ce qui reste particulièrement intéressant : une espérance de vie de presque un an supplémentaire, pour un chien âgé atteint d'un cancer, n'est pas négligeable.

### 3.3 Radiothérapie adjuvante

Le traitement des STM a évolué d'une exérèse chirurgicale radicale unique (amputation par exemple) à une approche multimodale plus conservatrice, ce qui est moins choquant pour de nombreux propriétaires réticents à l'amputation pour des raisons psychologiques et esthétiques.

Ainsi, la décision d'associer radiothérapie et chirurgie est fondée sur les chances d'améliorer le contrôle tumoral et d'optimiser les résultats fonctionnels et/ou esthétiques. Actuellement, la combinaison chirurgie et radiothérapie constitue le traitement standard pour les patients atteints de STM, le taux de contrôle local à 5 ans variant de 87 à 93% chez l'homme [65,155].

Les indications de la radiothérapie adjuvante sont diverses :

- elle est recommandée lorsque l'exérèse chirurgicale s'est révélée incomplète après analyse anatomopathologique et qu'une reprise chirurgicale ne peut être envisagée ;
- elle peut être planifiée à l'avance, lorsque le chirurgien estime qu'une exérèse complète du STM sera délicate : une procédure chirurgicale à but cytoréducteur est pratiquée, suivie d'une radiothérapie dont l'objectif est d'atteindre les cellules néoplasiques résiduelles laissées au sein de la cicatrice ;
- elle peut précéder une chirurgie dans l'espoir de convertir une tumeur inopérable, de grande taille et/ou située très profondément, en une tumeur plus accessible en en réduisant le volume.

L'association d'un traitement chirurgical et d'une radiothérapie adjuvante laisse entrevoir de bien meilleurs résultats à long terme que la radiothérapie seule [126]. McKnight *et al.* ont étudié l'influence d'une radiothérapie post-opératoire après exérèse incomplète chez 48 chiens (Tableau 10) [128]. Ils ont rapporté un temps de rémission moyen de 1082 jours, avec un taux de récurrence locale de 16%, celle-ci survenant, en moyenne, 700 jours après les

traitements. Dans une autre étude impliquant 35 chiens, Forrest a rapporté un taux de récurrence locale plus élevé (31,4%) [71].

Réf	Dose totale	Taux de récurrence	Taux métastatique	Temps de survie	Taux de survie (an)			
					1	2	3	5
[71]	42 à 57 Gy	31,4%	14,3%	5,1 ans	80%	72%	68%	
[128]	63 Gy	16%	8%		87%		81%	76%

**Tableau 10** : Résultats obtenus après radiothérapie post-opératoire et exérèse chirurgicale incomplète

Dans ces 2 études, les taux moyens de survie étaient encourageants : 80 à 87% à 1 an, 68 à 81% à 3 ans, et 76% à 5 ans. Forrest a rapporté une espérance de vie moyenne de 1851 jours, soit 5,1 ans, ce qui est significativement meilleur que les 3,9 ans dont bénéficiaient les chiens traités par chirurgie seule [71]. Ainsi, lorsque l'exérèse radicale est impossible ou incomplète, les animaux peuvent tout de même bénéficier d'une espérance de vie prolongée grâce à la radiothérapie adjuvante.

L'efficacité de la radiothérapie adjuvante pourrait encore être améliorée en y associant de faibles doses de doxorubicine, un agent chimiothérapeutique, qui permettrait de potentialiser les effets de la radiothérapie [166]. Le taux de contrôle tumoral passerait ainsi à 84% à 1 an, et 81% à 4 ans.

### 3.4 Radiothérapie pré-opératoire versus post-opératoire

Si la radiothérapie fait aujourd'hui partie intégrante du traitement standard des sarcomes des tissus mous, il n'y a pas de consensus quant aux modalités optimales de son application. Le moment de la programmation de la radiothérapie (pré-opératoire ou post-opératoire) est sujet à discussion, les deux temps présentant des avantages et des inconvénients.

La radiothérapie pré-opératoire a l'avantage de nécessiter un volume d'irradiation des tissus sains plus petit et mieux défini, correspondant à la seule zone tumorale, par rapport à celui d'une radiothérapie post-opératoire [108,143,174]. En effet, en post-opératoire, il est plus délicat de délimiter la zone comprenant, potentiellement, des cellules tumorales non éliminées par la chirurgie. Le tissu tumoral est en général bien vascularisé et bien oxygéné. Il est donc plus sensible que le tissu hypoxique d'une cicatrice. Ainsi, les doses totales de rayons sont en général moins importantes. En outre, en réduisant la taille de la tumeur, la radiothérapie pré-



opératoire facilite ou rend possible le geste chirurgical. En revanche, l'inconvénient majeur est que la chirurgie interviendra dans un territoire irradié, ce qui peut compromettre la cicatrisation et favorise la déhiscence des sutures.

La radiothérapie post-opératoire quant à elle, détruit les éventuelles cellules cancéreuses résiduelles dans le but de minimiser le risque de récurrence locale. Au moment de l'irradiation, le praticien dispose de l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire, et donc du type histologique du sarcome ainsi que son grade [174].

Peu d'études concernant la séquence temporelle de la radiothérapie ont été réalisées dans le domaine vétérinaire. En revanche, chez l'homme, les avantages et inconvénients des radiothérapies pré-opératoire et post-opératoire font encore l'objet de publications.

Ainsi, dans une étude rétrospective menée sur 112 patients atteints de STM, Cheng *et al.* n'ont observé aucune différence significative en terme de temps de rémission, de contrôle local ou de survie globale entre les 2 moments d'irradiation, mais une augmentation des complications post-opératoires (complication de la cicatrisation des plaies chirurgicales) (Tableau 11) [33].

<b>Radiothérapie</b>	<b>Rémission à 5 ans</b>	<b>Survie globale à 5 ans</b>	<b>Contrôle tumoral à 5 ans</b>	<b>Complications de cicatrisation</b>
Pré-opératoire	56%	75%	83%	31%
Post-opératoire	67%	79%	91%	8%

**Tableau 11** : Influence du moment de l'irradiation (pré- ou post-opératoire) [33]

Les études plus récentes tendent à recommander une radiothérapie pré-opératoire suivie d'une chirurgie pour des lésions localement évoluées [143,174]. D'après Suit *et al.*, les résultats sont d'autant plus intéressants que les lésions sont volumineuses (diamètre tumoral supérieur à 150 mm) [174]. En radiothérapie pré-opératoire, il est observé un taux de complications élevé à 35 % contre 17% en post-opératoire [143]. En revanche, les complications à long terme sont plus fréquentes suite à une radiothérapie post-opératoire : 56% de fibrose à 2 ans en post-opératoire versus 28 % ; 24% d'œdème versus 7%. Enfin, le contrôle tumoral local est équivalent quel que soit le moment de l'irradiation : 93% en pré-opératoire, 92% en post-opératoire.

Ainsi, les résultats de la radiothérapie pré-opératoire semblent plus encourageants, mais il conviendrait de disposer de ce même type d'études chez le chien.

### 3.5 Place de la curiethérapie

Chez l'homme, la curiethérapie dans la prise en charge des STM a été longue à se mettre en place, car peu d'équipes l'utilisaient et les effectifs étudiés dans les publications étaient assez restreints. Quelques publications ont démontré que l'association curiethérapie-radiothérapie externe pouvait avoir un effet positif sur le contrôle local des tumeurs, en particulier de grade élevé [45].

Le principe de la curiethérapie est d'irradier la tumeur, non plus de l'extérieur comme la radiothérapie, mais de l'intérieur : les sources (iridium ou cesium) sont placées au sein du patient. Deux types de curiethérapie sont décrits [51] :

- la curiethérapie interstitielle de bas débit de dose : elle est surtout indiquée pour traiter les STM sous-cutanés et récidivants comme le fibrosarcome ou le liposarcome. Elle consiste à mettre en place des sources radioactives, directement au contact de la zone à traiter, dans le site chirurgical à l'aide d'une aiguille vectrice.

- la curiethérapie endocavitaire ou plésiocuriethérapie : l'implant radioactif est placé dans les cavités naturelles (vagin, utérus) à l'aide d'applicateur spécifique. Très utilisée dans l'espèce humaine (cancer du col ou du vagin), elle ne l'est pas pour le moment chez l'animal.

Les avantages de la curiethérapie sont multiples : temps de traitement réduit, début de traitement en post-opératoire immédiat, meilleure précision balistique de l'irradiation, augmentation de la dose biologique de rayons ionisants délivrée sur un volume tissulaire réduit et relative protection des tissus avoisinants comparé à la radiothérapie externe [51].

A l'heure actuelle, aucune étude n'a été publiée rapportant l'efficacité de la curiethérapie sur les STM du chien.

## 4 Chimiothérapie

### 4.1 Principe et modalités d'emploi

La chimiothérapie anticancéreuse correspond à l'utilisation de substances qui interfèrent avec le métabolisme cellulaire dans le but d'obtenir une cytolysse. Les cibles de ces médicaments sont les cellules cancéreuses, mais certaines cellules physiologiques (cellules de la moelle osseuse hématopoïétique ou de l'épithélium digestif) sont également sensibles, à l'origine d'une grande partie de la toxicité de la chimiothérapie [66].

Les objectifs de la chimiothérapie sont [51] :

- soit curatif : élimination du processus tumoral ou très longue rémission. La chimiothérapie curative ne semble pas être appropriée au cas des STM canins, ces tumeurs n'étant pas suffisamment chimiosensibles [51].

- soit adjuvant : suppression des cellules cancéreuses dans le but de prévenir le risque de récurrence locale ou de développement métastatique pour des tumeurs à fort potentiel de généralisation, synoviosarcomes, lymphangiosarcomes ou liposarcomes essentiellement [47,65,113]. La chimiothérapie vient alors en complément de la chirurgie et/ou de la radiothérapie. Cependant, le rôle de la chimiothérapie sur les STM est encore sujet à de nombreuses controverses tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire : son impact sur l'espérance de vie ou le contrôle local reste incertain [151]. Citons la chimiothérapie néoadjuvante, dont l'objectif est de réduire, en phase pré-opératoire, le volume tumoral pour assurer un accès chirurgical plus aisé et ainsi une exérèse la plus complète possible [51,151].

- soit palliatif : prolongement de la vie de l'animal dans des conditions de vie acceptables, stabilisation d'un processus déjà généralisé et/ou prise en charge des signes cliniques liés au cancer (douleur, syndromes paranéoplasiques), dans le cas d'une tumeur métastasée ou inopérable [66]. L'apport de ce type de chimiothérapie reste encore à démontrer clairement en médecine vétérinaire car les études sont peu nombreuses et les critères d'évaluation restent subjectifs. Cependant, par expérience clinique, de nombreux vétérinaires lui accordent un intérêt certain [151].

La chimiothérapie peut faire appel à une seule molécule (monochimiothérapie) ou plusieurs molécules (polychimiothérapie). Il est théoriquement préférable d'employer une

polychimiothérapie, même si cette recommandation est plus aisément applicable en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, compte tenu du coût des produits et de la survenue possible d'effets secondaires indésirables importants [51].

En médecine vétérinaire, la législation française concernant l'emploi de médicaments anticancéreux est très stricte : le dernier texte paru est l'arrêté du 18 juin 2009 relatif aux bonnes pratiques d'emploi de ces derniers, visant à éviter la contamination de l'entourage et de l'environnement. Cet arrêté fixe la liste des substances autorisées en France pour les vétérinaires. En suivant les règles de la cascade, le vétérinaire peut employer :

- d'abord des médicaments anticancéreux bénéficiant d'une AMM vétérinaire, toutefois aucune AMM n'a été octroyée pour le moment à des médicaments de chimiothérapie ;
- ensuite, des médicaments avec AMM à usage humain, qu'ils soient réservés ou non à l'usage hospitalier (prescription dite restreinte). Actuellement les molécules autorisées sont au nombre de 15.

## 4.2 Indications de la chimiothérapie

Le taux métastatique global des STM chez le chien est relativement faible puisqu'il varie de 8 à 17% selon les auteurs [100,128]. Une exérèse chirurgicale agressive ou une association chirurgie-radiothérapie représentent les meilleures chances de contrôle de la tumeur. Néanmoins, de nombreux patients atteints de STM conservent un pronostic très réservé, et ces seuls traitements sont alors bien souvent insuffisants.

Ainsi, bien que son rôle soit encore incertain dans la prise en charge des STM chez le chien, la chimiothérapie peut être indiquée dans certains cas [151] :

- chiens présentant des métastases à distance ;
- chiens présentant une tumeur inopérable liée à sa taille ou à sa localisation ;
- chiens dont la tumeur récidive localement malgré une exérèse radicale et/ou une radiothérapie et pour lesquels un traitement supplémentaire n'est pas envisageable ;
- chiens ayant subi l'exérèse chirurgicale, même complète, d'un STM de haut grade (grade III) ;
- chiens atteints de synoviosarcome, rhabdomyosarcome, lymphangiosarcome ou liposarcome pour lesquels le potentiel métastatique semble plus élevé que pour les autres ;

- chiens atteints de STM oraux. La survie moyenne des chiens souffrant de ces STM est significativement plus courte que pour les autres localisations : 1,5 ans contre 6,2 ans [16]. En outre, ces tumeurs ont tendance à évoluer rapidement et à envahir les structures plus profondes notamment les os. Dans une étude sur 25 chiens, 20% ont développé des métastases à distance [35].

### 4.3 Monochimiothérapie

Chez le chien, il existe de nombreuses études évaluant divers agents chimiothérapeutiques dans le traitement des STM, malheureusement la plupart sont des essais de phase I ou II, ou des rapports de cas. La littérature est donc relativement pauvre et porte généralement sur de petits effectifs.

Les informations disponibles sont les suivantes : comme chez l'homme, les molécules cytotoxiques les plus efficaces et les plus utilisés dans le traitement des STM canins sont la doxorubicine, la mitoxantrone et l'ifosfamide (Tableau 12) [113,151]. Néanmoins, il faut noter que la législation française interdit l'usage de l'ifosfamide en pratique vétérinaire.

Molécules	Doses	Voie	Intervalle d'administration
Doxorubicine	30 mg/m <sup>2</sup>	IV	14-21 jours (a)
Mitoxantrone	6 mg/m <sup>2</sup>	IV	21 jours
Ifosfamide	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	14-21 jours (a,b)

**Tableau 12** : Agents de monochimiothérapie utilisés pour traiter les STM canins

*Abréviations : IV : voie intraveineuse*

*(a) : l'intervalle d'administration peut dépendre des effets sur la population neutrophilique*

*(b) : associé à un protocole de diurèse forcée et à l'administration de mesna (agent uro-protecteur)*

#### 4.3.1 Doxorubicine

La doxorubicine est considérée comme l'agent le plus actif en usage exclusif pour traiter les STM. Chez l'homme, la doxorubicine présente un taux de réponse des STM variant entre 15 et 34%, la plupart du temps cette réponse étant partielle [47].

Les effets cliniques anti-tumoraux de la doxorubicine ont été évalués en 1989 dans une étude de phase II réalisée sur 157 chiens atteints de néoplasmes malins [140]. D'après Ogilvie *et al.*, l'injection IV de doxorubicine (30 mg/m<sup>2</sup>) à 3 semaines d'intervalle s'est traduit par :

- une rémission chez 23% des chiens atteints de STM (11 chiens sur 48) ;
- une réponse complète (réduction de 100% de la taille de la tumeur) dans le cas de certains synoviosarcomes, certains sarcomes indifférenciés, liposarcomes et tumeurs des gaines nerveuses périphériques ;
- des réponses partielles (réduction d'au moins 50% de la taille tumorale) dans le cas de synoviosarcomes et fibrosarcomes [140].

D'après l'étude de Selting *et al.*, l'administration de doxorubicine post-opératoire n'influencerait ni le moment d'apparition des métastases, ni l'espérance de vie globale des chiens atteints de STM de grade III. Cependant, une diminution significative du taux de récurrence locale a été observée pour les STM dont l'exérèse avait été incomplète [164]. Cette étude suggère que la chimiothérapie à base de doxorubicine aurait donc un effet au niveau local plutôt qu'un réel intérêt sur la survie des animaux souffrant de STM. Des publications plus récentes ont confirmé cette tendance [27,197].

Plusieurs auteurs ont cherché à évaluer l'efficacité de l'association doxorubicine-cyclophosphamide, mais les résultats restent variables chez le chien [168,184,186]. L'association a été administrée pour traiter des synoviosarcomes. Tilmant *et al.* ont traité un chien souffrant d'un synoviosarcome et ont noté une rémission complète de plus de 3 ans [184]. Vail *et al.* ont tenté ce traitement sur 2 chiens, mais aucune des deux tumeurs n'a répondu. L'indication des protocoles combinant doxorubicine et cyclophosphamide n'est pas démontrée pour les STM.

#### **4.3.2 Mitoxantrone**

Comparé à de nombreux autres agents de chimiothérapie, la mitoxantrone est relativement peu toxique chez l'homme ou les animaux traités pour un cancer : son principal avantage est une cardiotoxicité plus faible que la doxorubicine.

Chez l'homme, la mitoxantrone semble peu active sur les STM. Dans une étude portant sur 115 patients atteints de STM, le taux de réponse a été seulement de 1% [47].

En revanche, une étude évaluant l'efficacité de doses croissantes (de 2,5 à 5 mg/m<sup>2</sup>) de mitoxantrone chez 126 chiens cancéreux a montré une certaine efficacité de cette molécule. Ogilvie *et al.* ont rapporté que 4 des 12 chiens atteints de sarcomes, soit 33%, avaient répondu

positivement à une dose de 5 mg/m<sup>2</sup>. La réduction de la taille tumorale a été effective entre 21 et 167 jours [141].

Henry *et al.* ont étudié l'association mitoxantrone / cyclophosphamide et ont rapporté qu'aucun des 6 chiens atteints de STM n'avait répondu au traitement [90].

La mitoxantrone semble donc avoir des effets variables sur les STM canins.

### 4.3.3 Ifosfamide

En médecine humaine, de nombreux essais cliniques ont démontré que l'ifosfamide présentait une activité anti-tumorale majeure contre les STM, avec des taux de réponse variant entre 25 à 30% [151]. Il a été démontré que l'utilisation d'ifosfamide à fortes doses était efficace sur les synoviosarcomes, ce qui suggère qu'une telle chimiothérapie pourrait avoir sa place en pré-opératoire ou post-opératoire pour ce type de STM, qui reste souvent de mauvais pronostic même après intervention chirurgicale [154].

Cependant, l'ifosfamide présentant une néphrotoxicité certaine et une importante toxicité urothéliale est pour l'instant interdit aux vétérinaires en France.

## 4.4 Polychimiothérapie

Si la doxorubicine et l'ifosfamide sont les agents de chimiothérapie les plus efficaces dans le traitement des STM humains, les taux de réponse sont néanmoins généralement inférieurs à 30% et les méta-analyses démontrent que les protocoles de monochimiothérapie, tout comme ceux de polychimiothérapie, n'augmentent pas significativement les temps de survie comparé à une chirurgie seule [113]. Aucune étude n'est disponible en vétérinaire.

## 4.5 Autres options

Chez l'homme, la vincristine a démontré son efficacité chez 15% des patients atteints de STM [47]. Cependant, très peu d'études existent sur les chiens atteints de STM traités avec de la vincristine. Le plus souvent, celle-ci est associée avec la doxorubicine et la cyclophosphamide (protocole VAC).

L'actinomycine-D joue un rôle important dans le traitement des rhabdomyosarcomes infantiles [47]. Dans le domaine vétérinaire cependant, ces informations restent limitées.

Les agents dérivés du platinium, incluant cisplatine et carboplatine, offrent quelques promesses pour le traitement des STM. Chez le chien, le cisplatine montre une activité significative contre les sarcomes osseux, mais son efficacité vis à vis des autres types histologiques n'a pas ou peu été évaluée [151].

#### 4.6 Nouvelles approches de chimiothérapie

En raison du manque relatif d'efficacité thérapeutique et d'une toxicité importante des protocoles existants, le développement de nouveaux agents, mais également de nouvelles méthodes d'administration permettant d'améliorer la prise en charge médicale des STM font encore l'objet de recherche.

Par exemple, les effets secondaires les plus sévères de la doxorubicine sont une myélosuppression et une cardiotoxicité cumulative. Plusieurs stratégies ont été proposées pour tenter de limiter ces toxicités, comme le développement de molécules analogues moins toxiques :

- le doxil (forme liposomale pégylée) : dans l'étude de Vail *et al.*, 16 chiens atteints de sarcomes ont été traités avec du doxil. Une réponse a été observée chez 5 chiens, soit un taux de réponse global de 31%, incluant 2 cas de rémission complète [187] ;

- le FCE 23762 (methoxymorpholino-doxorubicine) qui a permis 20% de rémission complète au sein d'une population de 15 chiens souffrant de STM variés [151].

L'administration de molécules de chimiothérapie directement dans les poumons, par inhalation, offre plusieurs avantages comparés aux chimiothérapies orale ou parentérale [151]:

- une surface pulmonaire d'absorption étendue ;
- une non dégradation par le métabolisme hépatique ;
- la possibilité d'administrer de plus faibles doses engendrant théoriquement moins d'effets secondaires.

Hershey *et al.* ont utilisé un aérosol conçu pour délivrer une nouvelle formulation de doxorubicine, à des chiens souffrant de tumeurs pulmonaires primaire ou métastatique [91]. Ils ont rapporté une régression tumorale pour 25% des chiens, tous atteints de sarcomes (ostéosarcomes, liposarcome, hémangiosarcome et sarcome indifférencié). Aucun effet



indésirable n'a été observé. La chimiothérapie par inhalation permettrait ainsi de lutter localement contre les tumeurs pulmonaires, tout en évitant la toxicité systémique.

Une autre approche permettant de limiter la toxicité, consiste à utiliser des implants intra-tumoraux ou intra-cavitaires. Plusieurs études ont évalué l'efficacité d'un implant biodégradable imprégné de cisplatine (OPLA-Pt), placé dans le lit tumoral au moment de l'exérèse chirurgicale chez des chiens atteints de STM [50,88,199]. Cette forme locale de chimiothérapie permet d'apporter directement au contact du site tumoral, des doses de cisplatine très supérieures à celles obtenues grâce à une chimiothérapie par voie veineuse : une diminution du risque de récurrence de 2,15 fois, a été observée chez les chiens traités par OPLA-Pt.

Enfin, en 2011, il a été étudié et démontré l'intérêt de l'implantation d'un film polymère imprégné de paclitaxel sur un modèle murin de sarcome récidivant, placé dans le lit tumoral au moment de l'intervention chirurgicale (Tableau 13) [116]. Le taux de récurrence est bien plus faible et la durée de survie supérieure aux autres modes d'administration ou aux témoins. Néanmoins, rappelons que l'usage de cette molécule reste interdit aux vétérinaires français.

	<b>Film imprégné de paclitaxel</b>	<b>Film placebo</b>	<b>Paclitaxel IV</b>	<b>Aucun traitement</b>
Effectif	12	13	9	8
Taux de récurrence	17%	69%	89%	88%
Temps moyen de survie	81 jours	64 jours	48 jours	56 jours

**Tableau 13:** Intérêt de l'utilisation d'un film imprégné de paclitaxel [116]

Ces différentes études montrent qu'une exposition continue et locale à la molécule de chimiothérapie, via des implants ou des films, représente une nouvelle approche intéressante du traitement des sarcomes localement agressifs.

L'électrochimiothérapie a été récemment élaborée et adoptée pour traiter les tumeurs cutanées chez l'homme mais aussi chez les animaux. Elle associe l'application de trains d'impulsions électriques biphasiques avec l'administration de molécules de chimiothérapie. Les impulsions électriques provoquent une perturbation de la perméabilité des membranes cellulaires, favorisant une meilleure pénétration et l'accumulation des molécules de chimiothérapie au sein de la cellule, conduisant à la mort de cette dernière [169].

Spugnini *et al.* ont étudié l'administration de bléomycine suivie d'impulsions électriques chez 22 chiens souffrant de sarcomes de haut grade. Ils ont observé une rémission complète dans 95% des cas et un contrôle local supérieur à 300 jours pour 55% de l'effectif étudié. Le temps moyen d'apparition d'une récurrence locale a été de 730 jours [169].

La facilité de mise en œuvre de cette technique, son efficacité, l'absence de toxicité systémique et le faible coût comparé aux autres thérapies font de l'électrochimiothérapie une technique très attractive pour les vétérinaires. L'application de cette technique a également été décrite avec le cisplatine [50].

#### 4.7 Chimiothérapie métronomique

En chimiothérapie classique, le schéma thérapeutique, établi de telle sorte que la dose administrée soit la dose maximale tolérée par l'animal, nécessite des périodes de pause dans l'administration du médicament de 3 à 4 semaines voire plus, afin de permettre une récupération des tissus sains chimio-sensibles.

La chimiothérapie métronomique est un concept thérapeutique différent : elle consiste à administrer de plus faibles doses de molécules cytotoxiques, selon un schéma continu sur de longues périodes. Généralement, le faible coût, le confort et des effets secondaires tout à fait acceptables, rendent ce type de protocole particulièrement attractif en médecine vétérinaire.

L'objectif de la chimiothérapie métronomique est d'inhiber l'angiogenèse tumorale qui représente un processus majeur dans le développement et la progression de la tumeur. En outre, elle modulerait le système immunitaire des patients cancéreux en inhibant les lymphocytes T régulateurs (Treg), qui participent à limiter les réponses immunitaires anti-tumorales [137].

Ces hypothèses ont été vérifiées récemment chez le chien. En effet, Burton *et al.* ont conduit une étude prospective sur des chiens atteints de STM recevant de faibles doses quotidiennes de cyclophosphamide pendant 28 jours. Ils ont observé une nette baisse du taux de Treg ainsi qu'une diminution significative de la densité vasculaire tumorale, suggérant que l'administration métronomique de cyclophosphamide pouvait avoir à la fois des propriétés immuno-modulatrices et anti-angiogéniques chez le chien atteint de STM [28].

En raison du faible nombre de patients inclus dans cette étude, ces résultats doivent être considérés comme préliminaires, des études sur des périodes de traitement plus longues et des effectifs plus importants seront nécessaires afin de confirmer ces premières observations.

Aujourd'hui, la plupart des études publiées utilisent le cyclophosphamide, seul ou en association, administré par voie orale quotidiennement plutôt que d'hebdomadairement [137]. Récemment, une étude a été conduite sur 85 chiens présentant un STM dont l'exérèse était incomplète [58]. Comparé à un groupe témoin, traité uniquement par approche chirurgicale, Elmslie *et al.* ont observé une prolongation du temps de non progression statistiquement significative chez les 30 chiens ayant reçu le traitement métronomique (cyclophosphamide + piroxicam), 410 jours versus 211 avec la chirurgie seule.

Lorsque la thérapie cible la vascularisation tumorale, la mise en évidence d'une réponse objective peut prendre un temps considérable, et peut parfois se manifester seulement par une stabilisation tumorale. Par exemple, il n'est pas rare qu'une réelle réduction tumorale, si elle se produit, ne s'objective cliniquement qu'après 1 à 2 mois de traitement voire plus. Ceci constitue un contraste saisissant avec les réponses très rapides induites par une chimiothérapie classique (quelques heures à quelques jours).

Des données récentes ont rapporté qu'associer quelques brèves séances de chimiothérapie à haute dose, à un protocole de chimiothérapie métronomique pouvait se révéler plus efficace encore que ce protocole seul pour traiter des modèles tumoraux chez la souris [137]. Des études plus approfondies sont attendues dans ce domaine.

## **5 Hyperthermie**

### **5.1 Principes**

L'hyperthermie se définit comme une élévation locale, régionale ou générale de la température du corps au-dessus de la température physiologique (38,5-39°C chez les carnivores domestiques) afin de détruire les cellules malignes. Les températures cibles étant en général comprises entre 40 et 45°C, l'hyperthermie est qualifiée de modérée.

L'hyperthermie induit de nombreux effets biologiques, tant au niveau tissulaire que cellulaire, qui permettent d'améliorer la réponse tumorale à la radiothérapie ou même à la chimiothérapie [83,200]. La thermosensibilité cellulaire est fonction de l'intensité de la température et du temps d'exposition.

## 5.2 Méthodes d'application de l'hyperthermie

Une variété de méthodes et de dispositifs est utilisée pour induire une hyperthermie au sein des tissus. Les méthodes non invasives qui utilisent des ondes de radiofréquence, des micro-ondes, ou encore des ultrasons sont les plus courantes.

L'élévation de température au sein d'une tumeur solide est typiquement non uniforme ; ceci est en partie lié aux dispositifs d'hyperthermie disponibles, mais aussi à une vascularisation tumorale non uniforme. Ce défaut d'uniformité de chaleur, entraînant des zones tumorales sous traitées, fait de la mesure de la température au cours du protocole un point critique mais essentiel.

Actuellement, la thermométrie invasive est la méthode la plus fréquemment rencontrée. Des cathéters sont placés au sein du tissu tumoral, et les températures interstitielles sont relevées à intervalles réguliers [200].

A long terme, le développement d'un équipement clinique d'hyperthermie et la mise en œuvre d'une thermométrie non invasive facilitera certainement le recours aux protocoles d'hyperthermie dans la prise en charge des animaux souffrant de cancer.

## 5.3 Hyperthermie et radiothérapie

Associer l'hyperthermie et la radiothérapie semble judicieux afin de rendre synergiques leurs effets cytotoxiques complémentaires. En inhibant les potentielles réparations suite aux dommages radio-induits sur l'ADN, l'hyperthermie sensibiliserait les cellules tumorales aux rayons [24,193].

Gillette *et al.* ont observé un contrôle tumoral local moyen de 750 jours chez des chiens souffrant de STM divers, traités par radiothérapie et hyperthermie, contre seulement 350 jours chez les chiens traités par radiothérapie seule [83].

L'influence de la dose thermique a été étudiée chez 122 chiens souffrant de STM et traités par l'association hyperthermie-radiothérapie [183]. La dose thermique est calculée selon une

complexe relation temps-température, et convertie en équivalent minute d'exposition à 43°C) . En tenant compte des divers facteurs, tels que volume tumoral, grade, durée du traitement, les chiens traités par faibles doses thermiques présenteraient 2,3 fois plus de risque de développer une récurrence locale [183].

L'ensemble des études illustre non seulement les bénéfices apportés par l'hyperthermie, mais également l'importance de contrôler et mesurer les températures appliquées au cours du traitement, d'où la nécessité de développer des techniques précises de thermométrie.

#### 5.4 Hyperthermie et chimiothérapie

L'élévation de température permet également de potentialiser l'action des agents de chimiothérapie : en rendant la membrane cellulaire plus perméable, elle permet une accumulation des agents cytotoxiques dans le milieu intracellulaire.

A partir d'études prospectives de phase II, Issels *et al.* ont montré que la chimiothérapie néo-adjuvante associée à une hyperthermie locale, permettait une réduction de la taille tumorale, prévenait d'une évolution précoce, et potentiellement, augmentait la survie chez les patients atteints de STM de haut grade (31 mois versus 9-20 mois en fonction des traitements) [93,94,196].

Ainsi, l'hyperthermie locale associée à une chimiothérapie pré- ou post-opératoire serait cliniquement plus efficace qu'une chimiothérapie seule chez une population de patients atteints de STM à hauts risques.

#### 5.5 Bilan

Outre la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, l'hyperthermie locale semble avoir le potentiel pour devenir le quatrième traitement standard dans la prise en charge des STM avancés. L'hyperthermie, dans un traitement multimodal, réduit significativement les récurrences locales, améliore les temps de rémissions, et donc retarde considérablement l'évolution de la maladie. Elle augmente la sensibilité aux irradiations, aux substances cytotoxiques et jouerait un rôle de modulateur sur le système immunitaire en induisant l'expression de protéines spécifiques [30,200].

## 6 Stratégie thérapeutique optimale : bilan

Pour résumer, toute tumeur de plus de 5 cm doit être considérée comme un sarcome. Le diagnostic doit être orienté par cytologie, avant le geste chirurgical dont l'étendue sera conditionnée par les considérations anatomopathologiques. La radiothérapie complète l'exérèse chirurgicale. La chimiothérapie tient sa place quand la tumeur est métastatique ou localement évoluée. Son intérêt comme traitement adjuvant est discuté : elle diminue le risque de rechute globale, mais les effets sur la survie globale ne sont pas significatifs hormis pour les sarcomes des membres. En situation néo-adjuvante, des études doivent encore être menées.

La figure 4 résume la prise en charge optimale des sarcomes des tissus mous chez le chien.

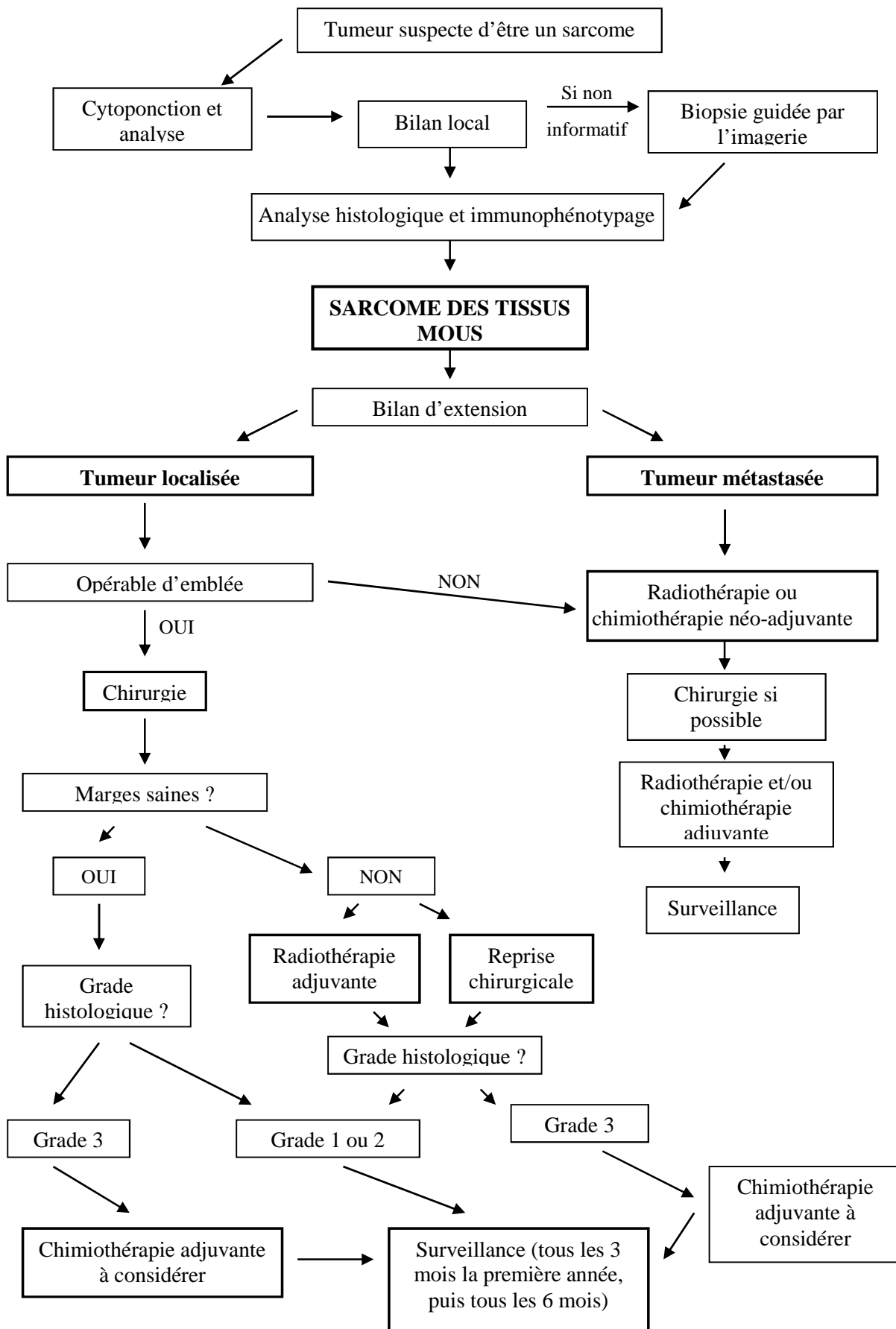
## 7 Perspectives thérapeutiques

Les progrès récents en biologie des sarcomes des tissus mous ont permis de mieux appréhender les différentes entités moléculaires et histologiques de la maladie. La généralisation des nouvelles techniques de biologie moléculaire a permis le développement d'agents thérapeutiques ciblés efficaces contre certains types de sarcomes.

Ainsi, l'émergence de traitements ciblant spécifiquement les anomalies responsables de la transformation maligne, tels que le développement de nouvelles molécules cytotoxiques, la perfusion d'un membre isolé, l'immunothérapie ou les thérapies ciblées sur les voies de signalisation cellulaire, sont en plein essor dans le domaine de la cancérologie humaine. Toutes les données présentées dans la suite sont décrites uniquement chez l'homme.

Chez l'homme, de nouveaux médicaments de chimiothérapie ont démontré une efficacité certaine contre les sarcomes :

- l'ectéinascidine (ET-743) dans le traitement ciblé des liposarcomes (taux de réponse de 30 à 51%), léiomyosarcomes et synoviosarcomes (bénéfice clinique de 56% et 61% respectivement) ;
- le témozolomide ou de l'association gemcitabine-docétaxel pour traiter les léiomyosarcomes [13,79,80,109,179,204].



**Figure 4** : Proposition de prise en charge optimale des STM canins

La chimiothérapie des STM est donc en train d'évoluer : le nombre de substances à disposition des praticiens est en nette augmentation et permet de sortir de l'association doxorubicine-ifosfamide [147]. Dans le domaine vétérinaire, nous pouvons espérer que, profitant des progrès réalisés en cancérologie humaine, et surtout, en se référant à l'arrêté du 18 juin, qui laisse assez clairement entrevoir un élargissement de la liste des médicaments hospitaliers accessibles aux vétérinaires, les chiens souffrant de STM pourront bénéficier de nouveaux protocoles de chimiothérapie.

L'isolement d'un segment anatomique (membre ou viscère) grâce à une circulation extracorporelle, suivie d'un « lavage » avant le rétablissement du circuit vasculaire normal, permet de réaliser des chimiothérapies à des doses 10 à 20 fois supérieures de ce qui est possible par voie systémique. Cette procédure se distingue donc de la chimiothérapie intra-artérielle « classique », qui permet un effet de concentration mais n'autorise pas l'utilisation de doses supérieures à la dose maximale tolérable. La perfusion d'un membre isolé constitue une alternative à l'amputation, lorsqu'un traitement conservateur est impossible en raison de l'extension tumorale (envahissement vasculo-nerveux, multifocalité) ou d'une récurrence en territoire préalablement irradié [191].

Jusqu'à présent, seules trois études d'ILP ont été menées chez le chien pour traiter des ostéosarcomes à l'aide de cisplatine [188]. Actuellement, dans cette indication, les résultats sont très controversés en raison de forts taux de morbidité et de mortalité, ce qui contre-indiquerait fortement ce traitement chez le chien.

L'immunologie et l'immunothérapie tumorales constituent un des domaines les plus attrayants et en pleine expansion à l'heure actuelle. Les progrès accomplis dans la compréhension des interactions complexes entre tumeur et système immunitaire, expliquent les succès rencontrés en immunothérapie. L'immunothérapie anti-tumorale consiste à stimuler l'immunité naturelle du patient. L'emploi de cytokines recombinantes (IL-2, IFN $\alpha$ ...) et surtout d'anticorps, a permis de démontrer l'efficacité clinique de cette approche. De nouvelles stratégies d'immunothérapie reposant sur l'induction de lymphocytes T anti-tumoraux par des vaccins sont en cours de développement. Les nombreuses études menées sur les sarcomes humains dans ce domaine sont très encourageantes. Les données disponibles chez le chien sont issues d'études expérimentales menées dans l'objectif de développer des traitements pour l'homme et non spécifiquement pour le chien. L'utilisation de



l'immunothérapie reste pour le moment peu probable chez le chien, en raison d'un manque de connaissances, de moyens et de temps.

Enfin, les progrès réalisés en biologie moléculaire ont mis en évidence l'implication de diverses voies dans la tumorigenèse : certains signaux de transduction membranaire, la signalisation interne cellulaire ou la voie de l'angiogenèse, constituent des cibles thérapeutiques de choix. Chez l'homme, par exemple, l'utilisation de l'imatinib (un inhibiteur de tyrosine kinase) a révolutionné l'approche thérapeutique des GIST en contrôlant la croissance et la différenciation des cellules [17]. Deux molécules de thérapie ciblée, le masitinib (Mastivet®) et le tocéranib (Palladia®), ont d'ores et déjà fait la preuve de leur efficacité sur les mastocytomes canins (AMM vétérinaire). Ces 2 molécules sont en cours de développement dans de nombreuses autres indications, dont les STM [117,118,180].

Par ailleurs, en cancérologie, ce qui fonctionne sur des modèles murins n'est pas toujours exactement transposable à l'homme. Ainsi, la profession vétérinaire occupe une position unique et extrêmement importante pour contribuer à la recherche sur la thérapie anti-tumorale, grâce aux animaux de compagnie, pouvant servir de modèles d'étude de tumeurs spontanées. Ainsi, si le chien sert les intérêts de la médecine humaine en devenant un modèle d'étude pour de nouvelles stratégies thérapeutiques, celui-ci bénéficiera en retour des découvertes et progrès réalisés. D'où une contribution réciproque indispensable qui laisse supposer que ces nouvelles thérapies vont considérablement se développer en médecine vétérinaire dans les années à venir, et pourquoi pas offrir de nouvelles perspectives et élargir l'arsenal thérapeutique des vétérinaires face aux chiens atteints de STM.

**TROISIEME PARTIE**

**Pronostic des sarcomes des**

**tissus mous**

# 1 Récidive locale et métastases : généralités

Historiquement, les STM sont associées à un mauvais pronostic, exigeant de très fortes doses de radiation, ou une chirurgie radicale dans l'objectif de contrôler localement la tumeur [126]. En général, ces tumeurs malignes sont localement invasives, c'est pourquoi elles récidivent souvent après une exérèse chirurgicale seule. Elles peuvent métastaser par voie hématogène aux poumons, et beaucoup plus rarement aux nœuds lymphatiques régionaux [85,100,113].

Pour Liptak et Forrest, grâce à la multitude de stratégies thérapeutiques développées aujourd'hui, le pronostic pour les chiens atteints de STM semblerait plutôt favorable [113]. L'espérance de vie médiane varierait de 1416 jours lors de chirurgie seule, à 2270 jours en associant une thérapie adjuvante à la chirurgie. Une étude portant sur 35 chiens atteints de STM, traités par chirurgie et radiothérapie, a rapporté que le pourcentage global de chiens ayant survécu au bout d'un an, de 2 ans et de 3 ans était respectivement de 80%, 72% et 68% [71].

Le taux de récidive locale varierait de 7 à 32% selon le traitement mis en place [113]. Une étude rétrospective menée sur 75 cas, a révélé que 15% des chiens développaient une récidive locale entre 73 à 1856 jours après le traitement chirurgical, avec moyenne établie à 368 jours [100]. Mc Knight *et al* ont observé un taux de récidive comparable : 16% des cas, avec une moyenne de 700 jours [128]. Une récidive locale de STM prédispose à l'observation de rechutes locales ultérieures [134].

Il existe une forte corrélation négative entre l'apparition d'une récidive locale et la survie. Les chiens qui ne développent pas de récidive locale présentent une durée de vie significativement plus longue par rapport à ceux qui en développent [128].

Les chiens atteints de STM de stade clinique 1 ou 2 ont une chance de guérison avec un traitement local agressif [113]. Les animaux présentant un STM de stade 3-4, même en bénéficiant d'une chimiothérapie, conservent un pronostic réservé [100].

Le temps moyen au terme duquel les métastases sont dépistées est de 365 jours (0 à 1444 jours) [100]. Selon Mc Knight *et al*, les chiens qui développent des métastases ont une durée de vie nettement diminuée, en moyenne 250 jours, par rapport à ceux qui n'en développent

pas, pour lesquels ils rapportent une espérance de vie d'au moins 5 ans dans 75% des cas [128].

Le potentiel métastatique des STM varie entre 8 et 17% en fonction des études [18,71,100,128].

Kuntz *et al* rapportent que les métastases sont observées au niveau du nœud lymphatique régional dans seulement 1% des cas, des poumons dans 11% des cas, et simultanément dans les poumons et le nœud lymphatique régional dans 5% des cas [100].

Les sarcomes récidivants sont synonymes d'une espérance de vie diminuée et d'un potentiel métastatique plus important que les sarcomes primaires [113,185]. Néanmoins, aucune étude scientifique n'a, à ce jour, démontré ces observations chez le chien.

## **2 Facteurs pronostiques**

A l'annonce d'un diagnostic de cancer, outre le choc émotionnel, les principales inquiétudes du propriétaire concernent l'espérance et le confort de vie de son animal. Afin de répondre au mieux à ses interrogations, le praticien vétérinaire se doit de prendre en compte une variété de facteurs, généralement évalués au cours des étapes diagnostiques.

Historiquement, de nombreux facteurs pronostiques et prédictifs ont été pris en compte dans l'approche clinique des STM canins, incluant le sous-type histologique, le grade de malignité, la taille et la localisation tumorale, l'existence de traitements antérieurs, l'invasion tumorale locale et la qualité des marges d'exérèse [57,113].

### **2.1 Grade histologique**

En médecine humaine, l'impact du grade histologique sur le pronostic et le risque de dissémination métastatique a été démontré dans de nombreuses études [68]. Il en résulte que le grade est le critère pronostic le plus important pour les STM quelle que soit l'étude et quel que soit le système de graduation utilisé. Ainsi, le grade est plus discriminant que le type histologique pour la prédiction de risque métastatique et la survie globale.

L'ensemble des études effectuées chez le chien semble montrer que plus de 50% des STM canins sont de grade I [83,129]. Ce sont les tumeurs qui ont la plus faible probabilité de récidiver suite à un traitement chirurgical. Lorsque les marges d'exérèse sont saines, la récurrence des STM de grade I est rare ; lorsque les marges apparaissent contaminées, la récurrence reste peu fréquente (7 %) [129,170].

Le développement de métastases des STM de grade I est considéré comme rare, variant entre 7 et 13%, voire 8% dans une étude combinant grade I et II (Tableau 14) [100,128,166].

Environ 40% des STM sont de grade II [62,129]. Les tumeurs de grade II dont les marges sont contaminées récidivent plus fréquemment que les celles de grade I, à hauteur de 35%, et accordent un temps de rémission plus court [129].

Le taux métastatique des tumeurs de grade II est incertain et varie selon les études de 7 à 33% (Tableau 14) [62,100,166].

<b>Etudes [Références]</b>	<b>Année</b>	<b>Nombre de cas étudiés</b>	<b>Pourcentage de métastases</b>
Bostock et Dye [18]	1980	<b>160 de tous grades</b> 120 de grade I 40 de grades II ou III	<b>5%</b> 1,7% 15%
Kuntz <i>et al.</i> [100]	1997	<b>75 de tous grades</b> 31 de grade I 27 de grade II 17 de grade III	<b>17%</b> 13% 7% 41%
Forrest <i>et al.</i> [71]	2000	<b>35 de tous grades</b>	<b>14%</b>
Mc Knight <i>et al.</i> [128]	2000	<b>48 de tous grades</b>	<b>8%</b>
Selting <i>et al.</i> [164]	2005	39 de grade III	44%
Ettinger <i>et al.</i> [62]	2006	<b>54 de tous grades</b> 23 de grade I 22 de grade II 9 de grade III	<b>15%</b> 0% 26% 22%
Simon <i>et al.</i> [166]	2007	<b>39 de tous grades</b> 15 de grade I 9 de grade II 3 de grade III	<b>15%</b> 6% 33% 33%

**Tableau 14** : Potentiel métastatique des STM en fonction du grade histologique

Les STM de grade III semblent moins fréquents, ils représentent 7 à 17% des STM canins [62,129]. Ils sont considérés comme ayant la plus grande propension à développer des

récidives et des métastases : le taux de récurrence des tumeurs de grade III dont les marges sont contaminées est estimé à 75% [129]. Si le taux métastatique n'a pas encore été clairement établi pour les STM de grade III, les études rapportent des taux variant de 22 à 44% (Tableau 14) [62,100,164].

Il n'existe pas de consensus concernant l'association entre le grade histologique et l'espérance de vie du chien. Selon certaines publications, le grade est un facteur pronostique de survie [100] tandis que pour d'autres, il ne l'est pas [62,100,128,166].

Pour Kuntz *et al.*, un chien a respectivement 2,8 fois et 2,6 fois plus de risque de décéder des suites de son STM, lorsque la nécrose tumorale est supérieure ou égale à 10%, ou que l'index mitotique est supérieur ou égal à 20 figures observées sur 10 champs [100].

Vail *et al.* ont étudié l'influence du grade histologique des synoviosarcomes canins. Ils ont rapporté qu'il était fortement corrélé à l'espérance de vie : en effet, un chien atteint de synoviosarcome de grade I, II, ou III aura un temps médian de survie respectivement de plus de 48 mois, de plus de 36 mois ou de 7 mois [186].

En revanche, dans les études les plus récentes, le grade tumoral semble n'avoir que peu d'effets sur l'espérance de vie : les STM sont relativement lents à se développer et la plupart des chiens atteints sont âgés, donc susceptibles de décéder d'autres causes, avant que la tumeur locale ou ses métastases ne leur soit fatales [48,49].

Ainsi, le grade histologique peut être considéré comme un très fort facteur pronostique en ce qui concerne la prédiction de récurrence ou d'indication de métastases [49].

## 2.2 Type histologique

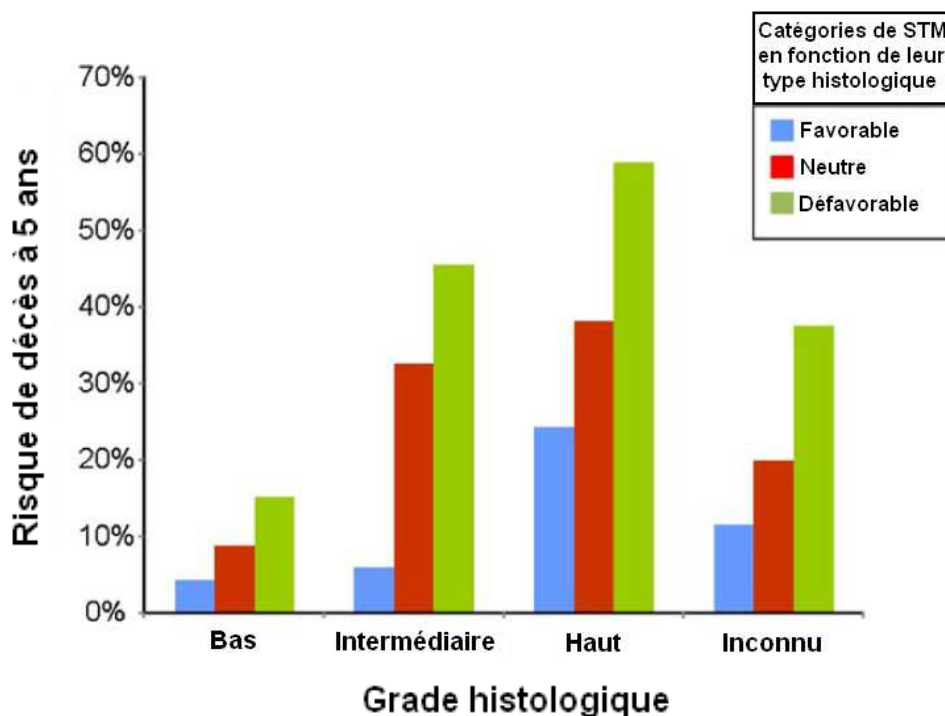
Au lieu de traiter les STM en tant que « groupe uniforme » comme cela a été le cas pendant de nombreuses années, la tendance actuelle est de considérer le type histologique précis. En effet, les études récentes ont démontré que chaque type de STM présentait un schéma particulier de propagation et de récurrence, et que le pronostic y est corrélé [29,38]. En médecine humaine, il a même été constitué des groupes de types histologiques à risque de dissémination métastatique plus important : léiomyosarcome, synoviosarcome, sarcome épithélioïde et rhabdomyosarcome [68].

Dans une récente publication, Canter *et al.* ont démontré qu'à grade de malignité équivalent, des différences substantielles de survie pouvaient être observées selon le type histologique de STM [29]. Dans cette étude, les différents types histologiques ont été rassemblés en 3 catégories suivant le risque de décès auquel ils sont associés :

- favorable :  $\leq -20\%$  par rapport à la moyenne pour le grade histologique considéré ;
- neutre : entre  $-20\%$  et  $+20\%$  par rapport à cette moyenne ;
- défavorable :  $\geq +20\%$  par rapport à cette moyenne.

Parmi les tumeurs de bas grade, de grade intermédiaire et de haut grade, le risque de décès à 5 ans varie respectivement de 4,3 à 15,3%, de 6 à 45,4% et de 24,3 à 58,9%, suivant les types histologiques considérés (Figure 5).

Ainsi, le type histologique semble être un facteur prédictif important du comportement biologique des STM.



**Figure 5** : Histogramme illustrant le risque de décès à 5 ans en fonction du grade histologique et du type histologique des STM [29]

Chez le chien, de nombreuses études ont considéré le type histologique comme un potentiel facteur pronostique des STM, mais aucune d'entre elles n'a pu apporter de preuves scientifiques (effectif d'étude trop restreint, méthodes de diagnostic variables, utilisation de différentes classifications histologiques, etc.). Cela explique que les résultats de ces diverses

études divergent : pour certains auteurs, il n'existe pas de différence en termes d'espérance de vie ou de récurrence locale entre les différents types de STM [126,128,164] ; d'autres suggèrent que les fibrosarcomes sont de moins bon pronostic, ou que les TMGNP présentent un meilleur pronostic que les autres types [7,18,71,126].

Ainsi, le degré de similitude ou de divergence du comportement biologique des différents types de STM canins reste encore une question d'actualité. Il est possible que de véritables différences de pronostic existent.

S'il est clairement établi que le type histologique du STM représente une variable prédictive de la survie chez l'homme, cette preuve reste à démontrer chez l'animal. Il conviendrait d'établir une classification histologique plus précise ainsi que des méthodes de diagnostic plus uniformisées [49].

### 2.3 Type d'exérèse et qualité des marges

Des études ont montré qu'un chien ayant subi une exérèse large ou radicale tendait à présenter un taux de récurrence locale plus bas, et qu'à l'inverse, une récurrence était fréquemment observée après une exérèse marginale et *a fortiori* une exérèse intra-lésionnelle [31]. Néanmoins, aucune analyse statistique n'a établi ce fait.

En pratique, une récurrence locale est assez commune après exérèse marginale puisqu'elle est rapportée dans 29 à 37% des cas [31]. Pourtant, aucune relation entre l'étendue de la résection chirurgicale et l'impact sur la survie n'a encore été clairement établie.

Chez l'homme, la qualité des marges d'exérèse est un facteur pronostique très important pour le contrôle local [185]. Ce paramètre est bien souvent évalué selon la classification R0-R1-R2 qui définit respectivement R0, comme exérèse complète, R1 résection microscopiquement incomplète et R2 résection macroscopiquement incomplète (équivalent du classement « *complete margins* », « *close margins* », « *incomplete margins* »).

D'après plusieurs auteurs, les chiens atteints de STM et présentant des marges saines (R0) sont moins susceptibles de développer une rechute locale et bénéficient d'un temps de rémission plus important que les chiens présentant des marges contaminées (R1 ou R2) [31,100,129].

Les taux de récurrence en cas de marges contaminées varient de 17 à 28% ; lorsque les marges sont saines, aucun des 30 chiens n'a présenté de récurrence [100,129,170]. Kuntz *et al.* ont



observé un taux de récurrence tumorale locale de 28% en cas d'exérèse incomplète, ce qui correspond à un risque 10,8 fois plus élevé comparé à une exérèse complète [100].

Les données convergent donc pour identifier des marges d'exérèse saines comme un facteur prédictif positif de non récurrence et du temps de rémission.

## 2.4 Index mitotique et autres marqueurs de prolifération

L'index mitotique, indicateur de la prolifération tumorale, fournit également à lui seul, une importante information pronostique. En effet, la récurrence et la diminution du temps de rémission, le développement de métastases et la diminution de l'espérance de vie sont corrélés à un index mitotique élevé [18,62,100,129]. Les différentes données ont été regroupées dans le tableau 15.

Référence	IM ≤ 9	10 < IM < 19	IM ≥ 20
Bostock <i>et al.</i> , 1980 [18]	826 jours	343 jours	
Simon <i>et al.</i> , 2007 [166]	1138 jours	150 jours	
Kuntz <i>et al.</i> , 1997 [100]	1444 jours	532 jours	236 jours

**Tableau 15** : Espérance de vie moyenne des chiens atteints de STM en fonction de l'index mitotique

*Abréviations : IM : index mitotique en nombre de figures de mitoses observées sur 10 champs*

L'étude de Kuntz *et al.*, fondée sur des analyses multicentriques, a permis de démontrer que l'index mitotique était un facteur prédictif du taux métastatique mais également de la survie globale [100].

D'autres techniques sont utilisées pour évaluer l'index mitotique. Ce sont les techniques immunohistochimiques avec utilisation d'anticorps tels que AgNOR (*Argyrophilic Nucleolar Organizing Regions*) et Ki-67. Plus ces marqueurs de prolifération cellulaire sont élevés, plus ils laissent présager une faible espérance de vie [62].

Chez l'homme, ces techniques informent sur l'état de prolifération d'une tumeur au moment de son diagnostic et fournissent des éléments pronostiques dans de nombreux cas de tumeurs.

Chez le chien, il n'est pas encore certain que ces marqueurs offrent une réelle avancée pour l'établissement du pronostic comparé aux index mitotique et grade tumoral. En outre, aucun

seuil de classification des tumeurs AgNOR ou Ki-67 «positives/négatives» n'a, pour l'instant, été établi. C'est pourquoi ils ne sont pas encore couramment utilisés en médecine vétérinaire excepté pour le mastocytome [49].

## 2.5 Autres facteurs

### 2.5.1 *Taille de la tumeur*

La taille tumorale peut rendre délicate voire impossible l'exérèse chirurgicale complète. L'influence de la taille est d'autant plus importante que la tumeur se développe dans des zones difficiles d'accès ou faiblement pourvues en tissus. Ainsi, la taille peut avoir un effet négatif sur contrôle tumoral local [100]. Une taille importante est généralement considérée comme facteur prédictif négatif [57,113]. Cependant, c'est un facteur qui fait encore débat au sein de la population scientifique : certains auteurs n'ont rapporté aucune corrélation pronostique significative entre la taille de la tumeur et la récurrence, le temps de rémission ou de survie [7,18,126]. A l'inverse, d'autres ont démontré qu'une tumeur de grande taille (> 4 cm dans son grand axe) impliquait une espérance de vie diminuée ou une réponse plus faible à l'irradiation [9,83,100].

### 2.5.2 *Localisation*

La localisation semble également jouer un rôle potentiel dans le pronostic des STM. Ainsi, les STM situés aux extrémités et sur le tronc superficiel seraient associés à une meilleure survie globale, à un taux métastatique plus faible et à une meilleure réponse au traitement, comparés aux localisations « tête et cou » et « tronc profond » [18,23,100]. Les STM de la cavité orale présentent une évolution clinique très agressive, ce qui se traduit par des taux de survie bien plus faibles que ceux précités [35]. Concernant les sarcomes rétropéritonéaux, la proximité de structures vitales et la progression locale entraînent une survie plus faible [114].

### 2.5.3 Vascularisation tumorale

La densité en micro-vaisseaux intra-tumoraux (IMD, *intratumoral microvessel density*) a été récemment étudiée comme une méthode de prédiction du comportement biologique des STM canins. Elle est déterminée par l'évaluation quantitative de l'antigène relié au facteur VIII ou de CD31. L'IMD reflète l'angiogenèse tumorale, elle peut jouer un rôle important dans l'invasion tumorale et la dissémination métastatique. Ainsi, Luong *et al.* ont montré qu'il existait une corrélation positive entre l'IMD et le développement de métastases [120]. L'IMD peut donc être utilisée comme une information pronostique supplémentaire.

## 2.6 Bilan

De précieuses informations pronostiques peuvent être obtenues en évaluant le grade histologique, l'index mitotique et la qualité des marges d'exérèse.

Des marges d'exérèse saines sont un facteur prédictif de non récurrence.

Le taux de récurrence locale semble augmenter avec le grade histologique ; le développement de métastases est peu fréquent pour les tumeurs de grade I ou II alors qu'il est bien plus probable pour les tumeurs de grade III (Tableau 16).

	<i>Métastases</i>	<i>Récurrence locale</i>	
		<b>Marges contaminées</b>	<b>Marges saines</b>
<b>Grade I</b>	Rare	Peu fréquente	Rare
<b>Grade II</b>	Rare à peu fréquente	Fréquence intermédiaire	Rare
<b>Grade III</b>	Fréquente	Probable	Minorité de cas

**Tableau 16** : Pronostic des STM canins en fonction du grade histologique et de la qualité des marges d'exérèse [49]

Un index mitotique élevé (> 9 figures mitotiques observées sur 10 champs) est synonyme d'une espérance de vie écourtée.

D'autres facteurs, comme les marqueurs de prolifération cellulaire, la taille et la localisation tumorales, le type histologique, etc., peuvent représenter d'utiles indicateurs pronostiques, mais des recherches plus approfondies sont encore nécessaires afin de corroborer leur pertinence.

Chez l'homme, le développement de la cytogénétique moléculaire a permis d'identifier des anomalies chromosomiques ou moléculaires spécifiques de certains STM. Ces données sont primordiales pour établir un diagnostic et un pronostic. A l'heure actuelle, aucune étude similaire n'a encore menée chez le chien.

Quel que soit le cancer, l'intérêt des facteurs pronostiques et prédictifs en cancérologie est double. Premièrement, ils peuvent aider à répondre aux interrogations des propriétaires concernant le devenir de leur animal. Deuxièmement, ces facteurs permettent d'adapter les traitements à chaque animal, aux risques potentiels.

Mais, il faut garder à l'esprit que la plupart des études ont été conduites sur des effectifs relativement faibles, limitant ainsi la puissance des tests statistiques utilisés. Les facteurs identifiés n'ont que très rarement été évalués de manière prospective, puis validés sur des populations indépendantes. Par ailleurs, il serait souhaitable que les essais cliniques à venir soient menés en distinguant spécifiquement ces facteurs pronostiques.

### **3 Etude pronostique spécifique**

#### **3.1 Fibrosarcome**

Après exérèse chirurgicale, Bostock et Dye ont établi que le temps moyen de survie d'un animal atteint de fibrosarcome canin était estimé à 80 semaines. Les auteurs ont montré une relation directe entre la localisation de la tumeur et sa potentielle évolution : en effet, les fibrosarcomes des membres ou de la région cervico-faciale sont associés à une espérance de vie plus longue (respectivement 82 semaines et 180 semaines), comparé aux fibrosarcomes de la cavité orale (40 semaines) [18,182].

Une forme unique de fibrosarcome de la cavité orale, rencontrée principalement chez les jeunes chiens de race Retriever, est histologiquement classée de bas grade. Elle se comporte pourtant biologiquement de façon agressive, tend à être de grande taille, infiltrant les tissus sous-jacents y compris l'os (« *Histologically low-grade yet biologically high-grade fibrosarcoma* »). Les fibrosarcomes de localisation orale sont ainsi globalement de moins bon pronostic [182] : l'espérance de vie moyenne des chiens atteints de fibrosarcomes oraux est

significativement plus courte que celle des chiens atteints de STM au niveau d'autres sites : 1,5 an contre 6,2 ans [71].

Une étude portant sur 25 cas de fibrosarcomes maxillaires et/ou mandibulaires a montré que 72% des chiens présentaient initialement une lyse osseuse ; à plus long terme, 12% présentaient des métastases pulmonaires et 20% un nœud lymphatique infiltré [35].

Dans la majorité des cas, les métastases sont rares mais les fibrosarcomes présentent une croissance rapide et infiltrante. Ainsi, l'invasion des plans type fascia par les cellules tumorales prédispose à la récurrence après exérèse chirurgicale [113]. Bostock et Dye ont évalué à 62% les cas de récurrences de fibrosarcomes canins après exérèse chirurgicale.

### 3.2 Myxosarcome

Ce sont des tumeurs rares, et bien que peu de cas soient rapportés en médecine vétérinaire, elles semblent avoir un potentiel métastatique semblable à celui des fibrosarcomes, ainsi qu'une croissance locale lente [113].

Le temps moyen écoulé entre le diagnostic de myxosarcome et la mort de l'animal semble varier de 8 à 12 mois [89].

### 3.3 TMGNP

Malgré une gestion appropriée et un traitement chirurgical agressif, le pronostic global est réservé pour la plupart des chiens atteints de TMGNP. Le taux de récurrence après traitement chirurgical reste très élevé [110].

Dans l'étude de Brehm *et al*, une récurrence tumorale a été mise en évidence ou fortement suspectée chez 34 chiens sur 47, soit dans 72% des cas, et seulement 12% des chiens n'ont montré aucun signe de récurrence au-delà d'un an après le diagnostic [23].

La localisation de la tumeur semble influencer le pronostic. En effet, la forme de TMGNP touchant uniquement les nerfs périphériques montre un temps de rémission significativement plus important que les formes plus proximales : un seul cas de récurrence a été observé pour les TMGNP périphériques, survenue au bout de 9 mois, alors qu'en moyenne le temps de

rémission est de 7,5 mois pour les TMGNP atteignant les plexus, et de 1 mois pour les TMGNP atteignant les racines nerveuses [23].

L'hypothèse émise est qu'en raison d'un accès chirurgical beaucoup plus limité, l'exérèse des TMGNP impliquant les racines nerveuses ou la moelle épinière, est bien plus délicate et donc très souvent incomplète. Ainsi, ce type de tumeur présente un plus mauvais pronostic que les tumeurs situées plus distalement [2,144].

Le temps de survie rapporté varie de 10 jours à 92 mois selon Brehm *et al* [23]. D'une manière générale, 72% des chiens suivis dans l'étude sont décédés des suites de leur tumeur ou ont été euthanasiés pour raisons pronostiques. Dans une autre étude portant sur 11 chiens, la totalité de l'effectif était décédée dans les 2 ans suivant l'intervention chirurgicale [34].

Des métastases aux poumons ont été rapportées dans quelques cas, mais ce taux reste modéré, car très souvent l'invasion locale de la tumeur constitue le facteur limitant et l'animal meure avant l'apparition de métastases [34,78,110].

Chez l'homme, comme dans l'espèce canine, les TMGNP présentant une différenciation divergente sont associées à un mauvais pronostic [2,34,173,192]. Par exemple, les TMGNP présentant une différenciation rhabdomyoblastique ont un moins bon pronostic que les TMGNP classiques, avec un taux de survie à 5 ans de seulement 12% chez l'homme [173].

### 3.4 Liposarcome

Les liposarcomes ont tendance à être agressifs, localement invasifs, mais ont généralement un potentiel métastatique faible [9,21,87,113,125,159,190].

Chez l'homme, les taux de récurrence locale et de métastases s'élèvent respectivement à 25% et 15% [69].

Chez le chien, certains auteurs décrivent qu'il n'y a pas ou peu de récurrence locale après une exérèse appropriée [87]. D'autres, au contraire, rapportent des récurrences fréquentes [81,85] : une étude menée sur 56 chiens a évalué le taux de récurrence à 28% [9].

D'après l'étude rétrospective de Baez *et al.*, l'espérance de vie moyenne des chiens atteints de liposarcome est de 694 jours soit quasiment 2 ans [9]. Le type d'exérèse effectuée influence significativement le pronostic. Ainsi, les chiens ayant subi :

- une exérèse large de la tumeur, présentent une survie moyenne de 1188 jours ;
- une exérèse marginale, une survie moyenne de 649 jours ;
- une biopsie excisionnelle, une survie moyenne de 183 jours.

L'espérance de vie espérée est donc meilleure, 3,3 ans en moyenne, dans le cas où l'animal subit une exérèse large, ou même *a fortiori*, un traitement chirurgical radical, tel qu'une amputation [9,113].

Chez l'homme, les divers types histologiques de liposarcome influencent grandement la clinique et le pronostic et sont donc fortement corrélés à l'espérance de vie ; en effet, les liposarcomes bien différenciés sont considérés comme métastasant très rarement, les liposarcomes pléomorphiques sont réputés être hautement malins, et les liposarcomes myxoïdes sont connus pour métastaser plutôt dans des régions extra-pulmonaires [9,113,146]. Ces distinctions n'ont pas été encore établies dans l'espèce canine. La différence d'espérance de vie des chiens atteints de liposarcome myxoïde ou pléomorphique ne semble pas être statistiquement différente : 20,9 mois et 16,5 mois respectivement. Néanmoins, la dissémination métastatique semble plus fréquente chez les chiens atteints de liposarcomes pléomorphiques [9,85,113].

### 3.5 Rhabdomyosarcome

Les RMS sont des tumeurs malignes diffuses, hautement invasives et dotées d'un caractère agressif marqué [1,44,181]. Leur croissance semble être rapide et infiltrante, s'accompagnant d'un taux de récurrence après chirurgie élevé, même si à l'heure actuelle, aucune étude ne permette de chiffrer ce taux [178,203].

Bien qu'une tendance à la récurrence locale soit clairement établie, le développement de métastases fait quant à lui, encore l'objet de controverses. En 1990, Hulland a affirmé le premier, rapidement rejoint par d'autres auteurs, que les RMS faisaient partie des tumeurs les plus agressives et destructrices, et qu'elles métastasaient précocement par voies hématogène ou lymphatique [1,25,92,203].

Pour d'autres auteurs en revanche, le potentiel métastatique est faible à modéré, l'observation de métastases précoces étant restreinte aux RMS de très haut grade de malignité [84,113,178].

Le potentiel métastatique des chiens atteints de RMS n'a donc pas encore été déterminé mais des cas de métastases ont été observés dans les nœuds lymphatiques, les poumons, le cœur, le foie, la rate, les reins et les glandes surrénales [1,25,113,181,203].

La classification histologique des RMS présente une valeur pronostique chez l'homme. En effet, une corrélation a pu être établie entre les données cliniques et les sous-types histologiques impliqués :

- les RMS embryonnaires présentent un pronostic favorable voire très favorable : selon les sources, le taux de survie à 5 ans varierait de 60 à 80% [123,178,202] ;
- les RMS alvéolaires et pléomorphiques sont de mauvais pronostic [4,8,44].

Les données disponibles en médecine vétérinaire sont encore insuffisantes pour pouvoir affirmer de telles correspondances, mais le comportement biologique et clinique semble comparable [4,113].

Les données bibliographiques rapportent que le pronostic des RMS de la cavité buccale, incluant la langue, est réservé : croissance tumorale rapide, invasion des nœuds lymphatiques et récurrence locale fréquente [25,138]. Les RMS botryoïdes de la vessie, bien que présentant une croissance rapide, sont généralement caractérisés par un pronostic très favorable [4,101,123,178]. En 1993, Senior *et al.* ont décrit une rémission prolongée d'un RMS botryoïde de la vessie, sans signe de récurrence, 21 mois après exérèse totale couplée à une chimiothérapie [165].

Le pronostic est également influencé par la démarche thérapeutique mise en œuvre [113,138]. En médecine humaine, contrairement à la plupart des autres STM, les traitements multimodaux associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, ont considérablement amélioré les taux de survie, surtout chez les enfants atteints de RMS embryonnaires ou botryoïdes [113,138].

Il en est de même dans l'espèce canine, les chiens traités avec une exérèse chirurgicale suivie d'une radiothérapie, éventuellement couplée à une chimiothérapie, présentent une rémission et un temps de survie global encourageants [113].



### 3.6 Léiomyosarcome

D'une façon globale, les LMS sont des tumeurs malignes présentant un potentiel métastatique modéré. Au moment du traitement chirurgical, celui-ci varierait entre 16 et 37,5% [37,43,46]. Cependant, les études montrent que le taux de métastases dépend du site primaire [96,113] :

- 100% pour les LMS hépatiques ;
- < 50% pour les autres sites intra-abdominaux ;
- 0% pour les tumeurs dermiques.

Ainsi, selon Kapatkin *et al*, les LMS hépatiques seraient associés à un pronostic nettement moins favorable que les LMS spléniques ou gastro-intestinaux [96].

Le traitement de choix pour les LMS demeure l'exérèse chirurgicale radicale. Le contrôle local de la tumeur est bon, et une survie à long terme semble possible, suite à une chirurgie précoce et complète avec marges saines, dans 40 à 60% des cas [10,37,113].

Pour les tumeurs inopérables ou difficiles d'accès, la radiothérapie peut être utilisée comme traitement adjuvant. La chimiothérapie semble inefficace sur les LMS à moins d'être utilisée comme soin palliatif chez les patients présentant des métastases [20].

L'espérance moyenne de vie après exérèse chirurgicale, et à condition que le chien ait survécu à l'intervention, varie de 7,8 mois à 21,3 mois selon les auteurs [37,157]. Une étude rétrospective, réalisée sur 14 chiens atteints de tumeurs intestinales, a rapporté des taux de survie à 1 an, 2 ans et 3 ans, de respectivement 75%, 66% et 60%. En effet, si le chien survit à l'intervention, une survie à long terme peut être espérée, et dans ce cas-là, l'origine du décès est bien souvent indépendante de la tumeur [20,37,113].

En outre, dans cette étude, la présence de métastases ne semble pas avoir d'impact négatif sur les temps de survie, puisque même en cas de LMS déjà disséminés, les chiens survivent en moyenne 21,7 mois [37,122].

### 3.7 GIST

Le comportement clinique des GIST varie d'une tumeur bénigne à un sarcome malin très agressif avec présence de métastases localisées essentiellement au foie, à la rate, au mésentère et aux nœuds lymphatiques loco-régionaux [46,75,82].

Pour les chiens atteints de GIST bénéficiant d'un traitement chirurgical, le temps moyen de survie est de 11,6 mois, ce qui n'est pas significativement différent de celui des chiens atteints de LMS (7,8 mois) [157]. Cependant, si les cas de décès en période péri- ou post-opératoire immédiate sont exclus, l'espérance de vie des chiens porteurs de GIST atteint alors 37,4 mois. Ainsi, bien que les GIST chez le chien apparaissent plus agressifs localement et plus enclins à induire la mort de l'animal en période péri-opératoire (perforation intestinale et sepsis) que les LMS, il semble que les chiens porteurs de GIST ayant subi une exérèse chirurgicale large avec marges saines, bénéficient d'un meilleur pronostic à long terme [157].

En médecine humaine, étant donné la mutation de KIT observée dans les cas de GIST, les options thérapeutiques pour les métastases ou les tumeurs inopérables, incluent l'administration d'inhibiteurs de tyrosine kinase, tels que l'imatinib, ce qui permet une espérance de vie prolongée par rapport à d'autres traitements. Chez le chien, cette molécule n'est pas utilisable, même à faible dose, en raison d'une certaine hépatotoxicité [75,82,157,163].

### 3.8 Synoviosarcome

Bien que les signes cliniques aient tendance à se développer lentement, les synoviosarcomes sont considérés comme des tumeurs malignes localement agressives, avec un potentiel métastatique modéré à élevé selon le grade histologique [186]. Selon les auteurs, le taux de métastases varierait de 22% à 31% au moment du diagnostic, tandis que ce taux atteindrait 54% au moment de la mort naturelle ou euthanasie de l'animal [115,127,186].

Les chiens présentant des métastases dans les nœuds lymphatiques ou les poumons au moment du diagnostic ont un temps moyen de survie inférieur à 6 mois, versus 36 mois en l'absence de métastases [186].

Les facteurs pronostiques chez le chien incluent le stade clinique, le grade histologique, ainsi que l'ampleur du traitement chirurgical [113,186]. En effet, selon Vail *et al.*, l'espérance de vie est fortement corrélée au grade histologique :

- si l'indice mitotique est supérieur à 25 mitoses/ 10 champs, le taux de survie est évalué à 30% à 36 mois ;

- si l'indice mitotique est inférieur à 25 mitoses/ 10 champs, le taux de survie est estimé à 60% à 48 mois.

En outre, un polymorphisme nucléaire :

- marqué est associé à une espérance de vie de 36 mois pour 25% des chiens ;
- faible à modéré est associé à une espérance de vie est de 48 mois pour 60% des chiens.

Enfin, un pourcentage de nécrose tumorale :

- > 30% est associé à un taux de survie nul à 48 mois ;
- < 30% est associé à un taux de 15% de survie à 36 mois [186].

En conclusion, un chien atteint de synoviosarcome de grade I, II, ou III pourra espérer un temps moyen de survie supérieur à 48 mois, à 36 mois, ou à 7 mois respectivement [186].

Le traitement recommandé du synoviosarcome est l'amputation du membre atteint. Celle-ci doit être radicale afin de minimiser les risques de récurrences.

Les différentes publications montrent que si une exérèse locale est réalisée, bien que cette dernière soit large et complète, une récurrence locale est systématiquement observée après un temps moyen de 4,5 mois [115,127,186].

La survie moyenne des chiens ayant subi une amputation est de 850 jours, ce qui est significativement meilleur que les 455 jours rapportés après une exérèse marginale [74].

Le rôle d'une thérapie adjuvante est inconnu chez le chien, mais chez l'homme, les synoviosarcomes semblent sensibles à des agents de chimiothérapie tels que les antracyclines ou l'ifosfamide. Des protocoles à base de doxorubicine peuvent être justifiés chez des chiens atteints de synoviosarcomes de grade III mais non métastatique [113].

La radiothérapie adjuvante peut être utile dans le cas d'exérèse locale afin de diminuer les récurrences, elle n'a, en revanche, aucun effet prouvé sur le développement de métastases [127].

### 3.9 Lymphangiosarcome

Trop peu de cas ont été rapportés dans l'espèce canine pour déterminer le comportement biologique des lymphangiosarcomes. Cependant, l'ensemble des auteurs rapportent que la croissance tumorale est très rapide : l'évolution clinique se fait sur quelques semaines à quelques mois.

La tumeur se propage largement depuis le site primaire, de façon distale, proximale et circonférentielle. Elle s'infiltré le long des fascia intermusculaires profonds et des tissus mous adjacents, ou envahit localement et occasionnellement les tissus abdominaux [198]. Les lymphangiosarcomes font preuve d'un comportement agressif local.

Le pronostic des lymphangiosarcomes est considéré comme sombre [52,158,198].

L'espérance de vie moyenne d'un homme souffrant de lymphangiosarcome dépasse à peine 1,5 ans et le taux de survie à 5 ans varie de 6 à 14% [12,198].

Chez le chien, l'espérance de vie est également très courte : la plupart des cas ont été euthanasiés ou sont morts naturellement peu de temps après le diagnostic, à la suite d'un lymphœdème sévère, d'un épanchement pleural ou de métastases à distance.

Les divers traitements entrepris, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, etc, ne montrent que très peu d'effets positifs, ils semblent plus palliatifs et ne modifient en rien l'évolution de la tumeur [198].

La littérature fait état d'un unique cas en rémission totale [95]. Itoh *et al.* ont rapporté le cas d'un chien ayant présenté une récurrence locale 3 semaines après traitement chirurgical, et ayant subi une chimiothérapie à base de doxorubicine, à laquelle la réponse a été positive et complète. Neuf mois plus tard, le chien ne présentait aucune métastase ni récurrence.

L'étude de Sagartz *et al.* a montré une nette amélioration clinique du lymphœdème d'un jeune chien atteint de lymphangiosarcome, après administration d'une chimiothérapie à base de doxorubicine [158]. Ces deux cas peuvent laisser supposer que la doxorubicine pourrait être un traitement efficace, en période post-opératoire, sur les lymphangiosarcomes.

Peu d'informations sont disponibles sur l'utilité de la radiothérapie. Elle a été rapportée efficace sur un chien présentant un lymphangiome récurrent, mais son impact sur les lymphangiosarcomes n'est pas connu [95].

# CONCLUSION

Les sarcomes des tissus mous canins représentent une entité de diagnostic difficile et de traitement spécifique regroupant les tumeurs malignes du tissu conjonctif. Si les STM partagent des caractéristiques biologiques communes, à savoir une croissance locale invasive, une forte propension à la récurrence locale et un potentiel métastatique faible à modéré, ils n'en restent pas moins un ensemble de tumeurs hétérogènes sur le plan clinique, histologique et pronostique.

La qualité de la prise en charge initiale reste l'élément déterminant du résultat thérapeutique. Les avancées stratégiques concernent d'abord les techniques d'imagerie associées ou couplées à l'IRM afin de caractériser et d'évaluer l'extension anatomique locale de la tumeur primitive. Actuellement, le plus grand nombre de travaux expérimentaux a pour objectifs d'établir un diagnostic et un pronostic de l'évolution du processus néoplasique les plus fiables et précis possibles. Dans ce cadre, l'étude anatomopathologique des STM occupe une place de première importance : elle constitue l'étape incontournable du diagnostic, en permettant de reconnaître la nature tumorale de la lésion. Les évolutions de ces dernières années permettent un meilleur typage des STM, grâce notamment à une utilisation de plus en plus large de l'immunohistochimie et aux progrès accomplis en matière de biologie moléculaire. C'est à partir de cette identification histologique précise que peut être proposé un premier pronostic et une stratégie thérapeutique, en tenant compte du stade clinique de l'affection, et plus particulièrement du bilan d'extension du processus tumoral. Les facteurs prédictifs et pronostiques identifiés pourraient permettre au vétérinaire de proposer au propriétaire un traitement personnalisé pour son animal, avec des thérapeutiques allégées en cas de bon pronostic, ou, au contraire, des démarches agressives en cas de pronostic réservé.

Chez le chien, comme chez l'homme, le traitement des STM est multidisciplinaire.

La qualité de l'exérèse initiale détermine le contrôle tumoral et reste l'élément clef du pronostic de ces tumeurs. Cela souligne l'importance de la planification d'une exérèse large, monobloc, mettant en œuvre les meilleures procédures de préservation fonctionnelle. Cette première étape est bien souvent complétée par une radiothérapie et dans quelques cas très avancés ou de haut grade de malignité, une chimiothérapie.

L'usage de la chimiothérapie et de la radiothérapie néo-adjuvantes 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.

En outre, grâce aux progrès considérables accomplis en médecine humaine, en matière de caractérisation biologique de ces tumeurs, ont pu se développer de nouvelles stratégies thérapeutiques utilisant des agents cytotoxiques ciblant spécifiquement certains sous-types histologiques, comme l'ET-743 ou l'association gemcitabine-docétaxel. Ces traitements ont permis des avancées importantes tant pour le contrôle de la maladie que pour la survie des patients.

Plus récemment, le développement de l'immunothérapie et des thérapies ciblées ouvre une nouvelle voie thérapeutique. Ainsi, à l'exemple de l'imatinib qui a révolutionné le traitement des GIST, la multiplication de nouveaux inhibiteurs de tyrosine-kinases et les recherches dans le domaine des voies de l'angiogenèse ou de mTOR, témoignent du dynamisme de ces nouvelles thérapies.

Par conséquent, le développement de programmes de recherche pour les sarcomes des animaux est indispensable, et devrait bientôt voir le jour, afin de mieux caractériser les mécanismes moléculaires mis en jeu dans ces tumeurs et d'envisager le développement de thérapies ciblées adaptées aux chiens.

Malgré les récents progrès accomplis dans la caractérisation des STM, et les nombreuses modalités thérapeutiques disponibles, ces derniers restent de pronostic réservé chez le chien, principalement en raison du fort taux de récurrence locale de ces tumeurs.





**AGREMENT SCIENTIFIQUE**


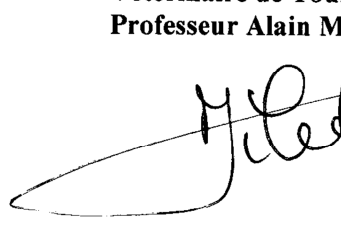
**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussignée, **Patricia MEYNAUD**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Morgane THIRION** intitulée « **Prise en charge diagnostique et thérapeutique des sarcomes des tissus mous chez le chien : revue bibliographique** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

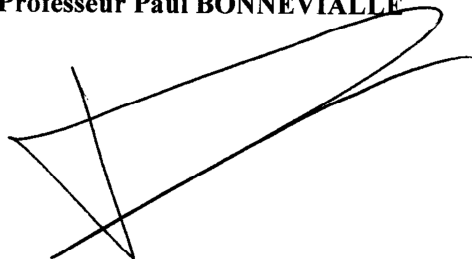
Fait à Toulouse, le 17 Novembre 2011  
Docteur Patricia MEYNAUD  
Enseignant chercheur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



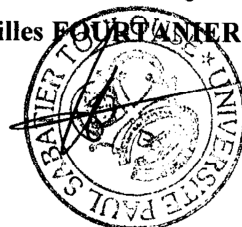
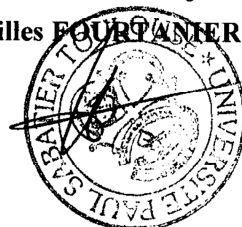
Vu :  
Le Directeur de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
Professeur Alain MILON



Vu :  
Le Président du jury :  
Professeur Paul BONNEVIALLE



Vu et autorisation de l'impression :  
Le Président de l'Université  
Paul Sabatier - 5 DEC. 2011  
Professeur Gilles FOURTANIER



Conformément à l'Arrêté du 20 avril 2007, article 6, la soutenance de la thèse ne peut être autorisée qu'après validation de l'année d'approfondissement.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Akkoc A , Ozyigit MO, Yilmaz R, Alasonyalilar A, Cangul IT: Cardiac metastasising rhabdomyosarcoma in a great Dane. *Vet Rec.* 2006. 158:803-4.
- [2] Anderson GM, Dallaire A, Miller LM, Miller CW: Peripheral nerve sheath tumor of the diaphragm with osseous differentiation in a one-year-old dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1999 Jul-Aug;35(4):319-22.
- [3] Animal Health Survey. In Companion Animal News, Morris Animal Foundation, Englewood, Colorado, 2005.
- [4] Avallone G, Pinto da Cunha N, Palmieri C, Della Salda L, Stefanello D, Roccabianca P, Caniatti M: Subcutaneous embryonal rhabdomyosarcoma in a dog: cytologic, immunocytochemical, histologic, and ultrastructural features. *Vet Clin Pathol.* 2010 Dec;39(4):499-504.
- [5] Avallone G, Helmbold P, Caniatti M, Stefanello D, Nayak RC, Roccabianca P: The spectrum of canine cutaneous perivascular wall tumors: morphologic, phenotypic and clinical characterization. *Vet Pathol.* 2007 Sep;44(5):607-20.
- [6] Bacci B, Vignoli M, Rossi F, Gallorini F, Terragni R, Laddaga EL, Sarli G: Primary prostatic leiomyosarcoma with pulmonary metastases in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2010 Mar-Apr;46(2):103-6.
- [7] 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 Feb 15; 230(4):548-54.
- [8] Bae IH, Kim Y, Pakhrin B, You MH, Hwang CY, Kim JH, Kim DY: Genitourinary rhabdomyosarcoma with systemic metastasis in a young dog. *Vet Pathol.* 2007 Jul;44(4):518-20.
- [9] Baez JL, Hendrick MJ, Shofer FS, Goldkamp C, Sorenmo KU: Liposarcomas in dogs: 56 cases (1989-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 2004 Mar 15;224(6):887-91.
- [10] Bagley RS, Levy JK, Malarkey DE: Hypoglycemia associated with intra-abdominal leiomyoma and leiomyosarcoma in six dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1996 Jan 1;208(1):69-71.
- [11] Baker-Gabb M, Hunt GB, France MP: Soft tissue sarcomas and mast cell tumours in dogs; clinical behaviour and response to surgery. *Aust Vet J.* 2003 Dec;81(12):732-8.
- [12] Barnes JC, Taylor SM, Clark EG, Haines DM, Broughton SJ: Disseminated lymphangiosarcoma in a dog. *Can Vet J.* 1997 Jan;38(1):42-4.
- [13] Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, Leyvraz S, Cherix S, Piperno-Neumann S, Chevreau C, Isambert N, Brain E, Emile G, Le Cesne A, Cioffi A, Kwiatkowski F, Coindre JM, Bui NB, Peyrade F, Penel N, Blay JY: Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. *Int J Cancer.* 2006 Aug 1;119(3):706-11.
- [14] Bellah JR, Ginn PE: Gastric leiomyosarcoma associated with hypoglycemia in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1996 Jul-Aug;32(4):283-6.

- [15] Bellah JR, Patton CS: Nonweightbearing lameness secondary to synovial sarcoma in a young dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1986 Apr 1;188(7):730-2.
- [16] Billingsley KG, Lewis JJ, Leung DH, Casper ES, Woodruff JM, Brennan MF: Multifactorial analysis of the survival of patients with distant metastasis arising from primary extremity sarcoma. *Cancer.* 1999 Jan 15;85(2):389-95.
- [17] Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, Raymond AK, Bramwell VH, Baker LH, Maki RG, Tanaka M, Hecht JR, Heinrich MC, Fletcher CD, Crowley JJ, Borden EC: Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):626-32.
- [18] Bostock DE, Dye MT: Prognosis after surgical excision of canine fibrous connective tissue sarcomas. *Vet Pathol.* 1980 Sep; 17(5):581-8.
- [19] Bowden L, Booher RJ: The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma. *Surgery.* 1958 Dec;44(6):963-77.
- [20] Boy SC, Van Heerden WF, Steenkamp G: Diagnosis and treatment of primary intraoral leiomyosarcomas in four dogs. *Vet Rec.* 2005 Apr 16;156(16):510-3.
- [21] Bozarth AJ, Strafuss AC: Metastatic liposarcoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1973;162 (12):1043-4.
- [22] Brain Tumors in Man and Animals: Report of a Workshop. *Environmental Health Perspectives.* Vol. 68, pp. 155-173, 1986
- [23] 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 Jul-Aug;31(4):349-59.
- [24] Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM, Layfield LJ, Dodge RK, Charles HC, Samulski TV, Prosnitz LR, Dewhirst MW: Radiation therapy and hyperthermia improve the oxygenation of human soft tissue sarcomas. *Cancer Res.* 1996 Dec 1;56(23):5347-50.
- [25] Brockus CW, Myers RK: Multifocal rhabdomyosarcomas within the tongue and oral cavity of a dog. *Vet Pathol.* 2004 May;41(3):273-4.
- [26] Bui Nguyen Binh M, Collin F, Coindre JM: Soft tissue sarcomas: update on molecular data. *Cancer Radiother.* 2006 Feb-Mar;10(1-2):15-21.
- [27] Bulakowski EJ, Philibert JC, Siegel S, Clifford CA, Risbon R, Zivin K, Cronin KL: Evaluation of outcome associated with subcutaneous and intramuscular hemangiosarcoma treated with adjuvant doxorubicin in dogs: 21 cases (2001-2006). *J Am Vet Med Assoc.* 2008 Jul 1;233(1):122-8.

- [28] Burton JH, Mitchell L, Thamm DH, Dow SW, Biller BJ: Low-dose cyclophosphamide selectively decreases regulatory T cells and inhibits angiogenesis in dogs with soft tissue sarcoma. *J Vet Intern Med.* 2011 Jul-Aug;25(4):920-6.
- [29] Canter RJ, Beal S, Borys D, Martinez SR, Bold RJ, Robbins AS: Interaction of histologic subtype and histologic grade in predicting survival for soft-tissue sarcomas. *J Am Coll Surg.* 2010 Feb;210(2):191-198.
- [30] Cassier PA, Dufresne A, El Sayadi H, Pissaloux D, Alberti L, Decouvelaere AV, Ranchere D, Ray-Coquard I, Blay JY: Targeted therapy of sarcomas. *Bull Cancer.* 2008 Oct;95(10):963-74.
- [31] Chase D, Bray J, Ide A, Polton G: Outcome following removal of canine spindle cell tumours in first opinion practice: 104 cases. *J Small Anim Pract.* 2009 Nov;50(11):568-74.
- [32] Chen HC, Parris LS, Parris RG: Duodenal leiomyosarcoma with multiple hepatic metastases in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1984 Jun 15;184(12):1506.
- [33] Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, Thompson RC: Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol.* 1996 Feb;61(2):90-9.
- [34] Chijiwa K, Uchida K, Tateyama S: Immunohistochemical evaluation of canine peripheral nerve sheath tumors and other soft tissue sarcomas. *Vet Pathol.* 2004 Jul;41(4):307-18.
- [35] 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 Feb 15; 204(4):610-5.
- [36] Cohen M, Post GS: Nephrogenic diabetes insipidus in a dog with intestinal leiomyosarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 1999 Dec 15;215(12):1818-20, 1806.
- [37] Cohen M, Post GS, Wright JC: Gastrointestinal Leiomyosarcoma in 14 Dogs. *J Vet Intern Med.* 2003;17:107-10.
- [38] Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, Sastre X, Vilain MO, Bonichon F, N'Guyen Bui B : Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer.* 2001 May 15;91(10):1914-26.
- [39] Collin F, Gelly-Marty M, Bui Nguyen Binh M, Coindre JM: Soft tissue sarcomas: current data in the field of pathology. *Cancer Radiother.* 2006 Feb-Mar;10(1-2):7-14.
- [40] Cormier JN, Pollock RE: Soft Tissue Sarcoma. *CA Cancer J Clin.* 2004; 54(2):94-109.
- [41] Cowell RL, Tyler RD, Meinkoth JH: Guide pratique de cytologie et hématologie du chien et du chat. Ed Med'Com, 2006.
- [42] Craig LE, Julian ME, Ferracone JD : The diagnosis and prognosis of synovial tumors in dogs: 35 cases. *Vet Pathol.* 2002 Jan;39(1):66-73.

- [43] Crawshaw J, Berg J, Sardinas JC, Engler SJ, Rand WM, Ogilvie GK, Spodnick GJ, O'Keefe DA, Vail DM, Henderson RA: Prognosis for dogs with nonlymphomatous, small intestinal tumors treated by surgical excision. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1998 Nov-Dec;34(6):451-6.
- [44] Da Roza MR, De Amorim RF, Carneiro FP, Benatto N, Barriviera M, Miguel MC: Aggressive spindle cell rhabdomyosarcoma in an 11-month-old boxer dog. *J Vet Med Sci*. 2010 Oct;72(10):1363-6.
- [45] Delannes M, Thomas L: Brachytherapy for soft tissue sarcomas. Technique and therapeutic indications. *Cancer Radiother*. 2006 Feb-Mar;10(1-2):63-7.
- [46] De Martin I, Gagnon AM: Surgical resection of a gastrointestinal stromal cell tumor by double enterectomy and partial pancreatectomy on a 13-year-old mixed breed dog. *Can Vet J*. 2006 Apr;47(4):370-3.
- [47] Demetri GD, Elias AD: Results of single-agent and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. Implications for decision making in the clinic. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1995 Aug;9(4):765-85.
- [48] Dennis MM, McSporran KD, Bacon NJ, Schulman FY, Foster RA, Powers BE: Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. *Vet Pathol*. 2011 Jan;48(1):73-84.
- [49] Dennis MM, McSporran KD, Bacon NJ, Schulman FY, Foster RA, Powers BE: Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. *Vet Pathol*. 2011 Jan;48(1):73-84.
- [50] 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 Nov-Dec;17(6D):4499-505.
- [51] Devauchelle P, MULLER C : Actualités thérapeutiques en cancérologie vétérinaire. *Bull. Acad. Vét. France*. 2009;162(4-5). Adresse URL : <http://www.academie-veterinaire-defrance.org>
- [52] Diessler ME, Castellano MC, Massone AR, Portiansky EL, Allende MG, Idiart JR, Gimeno EJ: Cutaneous lymphangiosarcoma in a young dog: clinical, anatomopathological and lectin histochemical description. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2003 Nov;50(9):452-6.
- [53] Dobson JM, Samuel S, Milstein H, Rogers K, Wood JL: Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J Small Anim Pract*., 2002, 43: 240-6.
- [54] Dorn ER: Epidemiology of canine and feline tumors, *J Am Anim Hosp Assoc* 12: 307-312, 1976.

- [55] Doster AR, Tomlinson MJ, Mahaffey EA, Jordan CW: Canine liposarcoma. *Vet Pathol.* 1986 Jan;23(1):84-7.
- [56] Dufresne A, Blay JY, Cassier P, Vanel D, Bui B, Le Cesne A: Recommendations for diagnostic and therapeutic management of soft tissue sarcoma. *Bull Cancer.* 2009 Sep;96(9):909-15.
- [57] Ehrhart N: Soft-Tissue Sarcomas in Dogs: A Review. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005;41:241-246.
- [58] Elmslie RE, Glawe P, Dow SW: Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. *J Vet Intern Med.* 2008 Nov-Dec;22(6):1373-9.
- [59] Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM: The effect of the Anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer.* 1981 Mar 1;47(5):1005-22.
- [60] Essman SC, Hoover JP, Bahr RJ, Ritchey JW, Watson C: An intrathoracic malignant peripheral nerve sheath tumor in a dog. *Vet Radiol Ultrasound.* 2002 May-Jun;43(3):255-9.
- [61] Ettinger SN: Principles of treatment for Soft-Tissue Sarcomas in the Dog. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2003 May;18(2): 118-22.
- [62] Ettinger SN, Scase TJ, Oberthaler KT, Craft DM, McKnight JA, Leibman NF, Charney SC, Bergman PJ: Association of argyrophilic nucleolar organizing regions, Ki-67, and proliferating cell nuclear antigen scores with histologic grade and survival in dogs with soft tissue sarcomas: 60 cases (1996-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2006 Apr 1;228(7):1053-62.
- [63] Fankhauser R, Luginbühl H, McGrath JT: Tumours of the nervous system. *Bull World Health Organ.* 1974;50(1-2):53-69.
- [64] Farrelly J, McEntee MC: Principles and applications of radiation therapy. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2003 May;18(2):82-7.
- [65] Fayette J, Blay JY, Ray-Coquard I: Soft tissues sarcomas: good medical practices for an optimal management. *Cancer Radiother.* 2006 Feb-Mar;10(1-2):3-6.
- [66] Fayette J, Blay JY: Chemotherapy of sarcomas: optimization of existing drugs and new molecules. *Cancer Radiother.* 2006 Feb-Mar;10(1-2):72-7.
- [67] Fei S, Hernandez J, zquerra J, Duran E, Pineda LF, De Miguel C, Crisostomo V, Uson J, Maynar M: Angiographic Study and Therapeutic Embolization of Soft-Tissue Fibrosarcoma in a Dog: Case Report and Literature. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2002 Sep-Oct; 38(5):452-7.
- [68] Ferté C, Pascal LB, Penel N : Prognostic and predictive factors of soft tissue sarcoma: a daily use of translational research. *Bull Cancer.* 2009 Apr;96(4):451-60.
- [69] Fiore M, Grosso F, Lo Vullo S, Pennacchioli E, Stacchiotti S, Ferrari A, Collini P, Lozza L, Mariani L, Casali PG, Gronchi A: Myxoid/round cell and pleomorphic liposarcomas:

prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer*. 2007 Jun 15;109(12):2522-31.

[70] Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. (Eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon 2002.

[71] Forrest LJ, Ruthanne C, Adams WM, Cooley AJ, Vail DM: Postoperative Radiotherapy for Canine Soft Tissue Sarcoma. *J Vet Intern Med*. 2000 Nov-Dec; 14(6): 578-82.

[72] Foster AP, Johnston PE, Duignan PJ, Schock A: Pericardial Myxoid Liposarcoma in a Common Eland (*Taurotragus oryx*). *J Comp Path*. 2011; 145, 103-6.

[73] Fournel-Fleury C, Magnol JP, Guelfi JF: Atlas en couleur de cytologie du cancer chez le chien et le chat. Ed : Conférence Nationale des Vétérinaires Spécialisés en Petits Animaux, 1994.

[74] 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 Jul-Aug;38(4):347-55.

[75] 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 Jan;40(1):42-54.

[76] Fulmer AK, Mauldin GE: Canine histiocytic neoplasia: an overview. *Can Vet J*. 2007 Oct;48(10):1041-3, 1046-50.

[77] Gaitero L, Añor S, Fondevila D, Pumarola M: Canine cutaneous spindle cell tumours with features of peripheral nerve sheath tumours: a histopathological and immunohistochemical study. *J Comp Pathol*. 2008 Jul;139(1):16-23. Epub 2008 Jun 2.

[78] García P, Sánchez B, Sánchez MA, González M, Rollán E, Flores JM: Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumour in a dog. *J Comp Pathol*. 2004 Jul;131(1):87-91.

[79] Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, Seiden MV, Harmon D, Ryan DP, Quigley MT, Merriam P, Canniff J, Goss G, Matulonis U, Maki RG, Lopez T, Puchalski TA, Sancho MA, Gomez J, Guzman C, Jimeno J, Demetri GD: Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 15;22(8):1480-90.

[80] Garcia-Carbonero R, Supko JG, Maki RG, Manola J, Ryan DP, Harmon D, Puchalski TA, Goss G, Seiden MV, Waxman A, Quigley MT, Lopez T, Sancho MA, Jimeno J, Guzman C, Demetri GD: Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5484-92.

[81] Garvin CH, Frey DC: Liposarcoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1962 May 15;140:1073-5.



- [82] Gillespie V, Baer K, Farrelly J, Craft D, Luong R: Canine gastrointestinal stromal tumors: immunohistochemical expression of CD34 and examination of prognostic indicators including proliferation markers Ki67 and AgNOR. *Vet Pathol.* 2011 Jan;48(1):283-91.
- [83] Gillette SM, Dewhirst MW, Gillette EL, Thrall DE, Page RL, Powers BE, Withrow SJ, Rosner G, Wong C, Sim DA: Response of canine soft tissue sarcomas to radiation or radiation plus hyperthermia: a randomized phase II study. *Int J Hyperthermia.* 1992 May-Jun;8(3):309-20.
- [84] Ginel PJ, Martín de las Mulas J, Lucena R, Millán Y, Novales M : Skeletal muscle rhabdomyosarcoma in a dog. *Vet Rec.* 2002 Dec 14;151(24):736-8.
- [85] Goldschmidt MH, Hendrick MJ: Tumors of the Skin and Soft Tissues. In: *Tumors of Domestic Animals*, 4th Edition. Ed. Meuten DE, Iowa State Press, Ames, Iowa, USA. 2002; 45-117.
- [86] Goldschmidt MH, Shofer FS: Cutaneous Tumors of Neural differentiation. In: *Skin tumors of the Dog and Cat.* 1<sup>st</sup> ed. 1992. Pergamon Press. 184-91.
- [87] Goldschmidt MH, Shofer FS: Cutaneous Lipoma and Liposarcoma. In: *Skin tumors of the Dog and Cat.* 1<sup>st</sup> ed. 1992. Pergamon Press. 192-203.
- [88] Havlicek M, Straw RS, Langova V, Dernel WS: Intra-operative cisplatin for the treatment of canine extremity soft tissue sarcomas. *Vet Comp Oncol.* 2009 Jun;7(2):122-9.
- [89] Headley SA, Faria dos Reis AC, Frederico AP, Bracarense RL: Cutaneous Myxosarcoma with Pulmonary Metastases in a Dog. *J. Comp. Path.* 2011, Vol. 145, 31-34.
- [90] 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 May-Jun;35(3):236-9.
- [91] Hershey AE, Kurzman ID, Forrest LJ, Bohling CA, Stonerook M, Placke ME, Imondi AR, Vail DM: 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 Sep;5(9):2653-9.
- [92] Hulland TJ: Tumors of the muscle. In: *Tumors in Domestic Animals.* 2nd ed. Ed J. E. Moulton. Berkeley. Los Angeles. London, University of California Press. 1978; 82-6.
- [93] Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner C, Falk MH, Kurze V, Sauer H, Aydemir U, Hiddemann W: Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. *Eur J Cancer.* 2001 Sep;37(13):1599-608.
- [94] Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, Abdel-Rahman S, Daugaard S, Salat C, Wendtner CM, Vujaskovic Z, Wessalowski R, Jauch KW, Dürr HR, Ploner F, Baur-Melnyk A, Mansmann U, Hiddemann W, Blay JY, Hohenberger P: Neoadjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol.* 2010 Jun;11(6):561-70.

- [95] Itoh T, Mikawa K, Mikawa M, Nibe K, Uchida K: Lymphangiosarcoma in a dog treated with surgery and chemotherapy. *J Vet Med Sci.* 2004 Feb;66(2):197-9.
- [96] Kapatkin AS, Mullen HS, Matthiesen DT, Patnaik AK: Leiomyosarcoma in dogs: 44 cases (1983-1988). *J Am Vet Med Assoc.* 1992 Oct 1;201(7):1077-9.
- [97] Kelly WR, Wilkinson GT, Allen PW: Canine angiosarcoma (lymphangiosarcoma). *Vet Pathol.* 1981 Mar;18(2):224-7.
- [98] Kim DY, Hodgins EC, Cho DY, Varnado JE: Juvenile rhabdomyosarcomas in two dogs. *Vet Pathol.* 1996 Jul;33(4):447-50.
- [99] Kobayashi M, Sakai H, Hirata A, Yonemaru K, Yanai T, Watanabe K, Yamazoe K, Kudo T, Masegi T: Expression of myogenic regulating factors, Myogenin and MyoD, in two canine botryoid rhabdomyosarcomas. *Vet Pathol.* 2004 May;41(3):275-7.
- [100] 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 Nov 1; 211(9):1147-51.
- [101] Kuwamura M, Yoshida H, Yamate J, Kotani T, Ohashi F, Sakuma S: Urinary bladder rhabdomyosarcoma (sarcoma botryoides) in a young Newfoundland dog. *J Vet Med Sci.* 1998 May;60(5):619-21.
- [102] Ladds PW, Webster DR: Pharyngeal Rhabdomyosarcoma in a Dog. *Vet Pathol.* 1971; 8: 256-9.
- [103] Lahat G, Tuvin D, Wei C, Anaya DA, Bekele BN, Lazar AJ, Pisters PW, Lev D, Pollock RE: New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2008 Oct; 15(10):2739-48.
- [104] Laratta LJ, Center SA, Flanders JA, Dietze AE, Castleman WL: Leiomyosarcoma in the duodenum of a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1983 Nov 15;183(10):1096-7.
- [105] LaRock RG, Ginn PE: Immunohistochemical staining characteristics of canine gastrointestinal stromal tumors. *Vet Pathol.* 1997 Jul;34(4):303-11.
- [106] LaRock RG, Ginn PE: Immunohistochemical staining characteristics of canine gastrointestinal stromal tumors. *Vet Pathol.* 1997 Jul;34(4):303-11.
- [107] Lascelles BD, McInnes E, Dobson JM, White RA: Rhabdomyosarcoma of the tongue in a dog. *J Small Anim Pract.* 1998 Dec;39(12):587-91.
- [108] Lawrence J, Forrest L, Adams W, Vail D, Thamm D: Four-fraction radiation therapy for macroscopic soft tissue sarcomas in 16 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2008 May-Jun;44(3):100-8.
- [109] Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, Lorigan P, Rodenhuis S, Ray-Coquard I, Bonvalot S, Collin F, Jimeno J, Di Paola E, Van Glabbeke M,

Nielsen OS: Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 20;23(3):576-84.

[110] LeCOUTEUR RA., WITHROW SJ. Tumors of the nervous system. In: *WITHROW SJ., VAIL DM. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4.ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2007: 659-85.

[111] Leinco Technologies, Inc <sup>TM</sup> : Immunohistochemistry Protocol (en ligne). Adresse URL : <http://www.leinco.com/immunohistochemistry>.

[112] Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF: Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg*. 1998 Sep;228(3):355-65.

[113] Liptak JM, Forrest LJ: Soft Tissue Sarcomas. In Withrow SJ., Vail DM. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2007: 425-54.

[114] Liptak JM, Dernell WS, Ehrhart EJ, Rizzo SA, Rooney MB, Withrow SJ: Retroperitoneal sarcomas in dogs: 14 cases (1992-2002). *J Am Vet Med Assoc*. 2004 May 1;224(9):1471-7.

[115] Lipowitz AJ, Fetter AW, Walker MA: Synovial sarcoma of the dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1979 Jan 1;174(1):76-81.

[116] Liu R, Wolinsky JB, Catalano PJ, Chirieac LR, Wagner AJ, Grinstaff MW, Colson YL, Raut CP: Paclitaxel-Eluting Polymer Film Reduces Locoregional Recurrence and Improves Survival in a Recurrent Sarcoma Model: A Novel Investigational Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jul 16.

[117] London CA, Hannah AL, Zadovskaya R, Chien MB, Kollias-Baker C, Rosenberg M, Downing S, Post G, Boucher J, Shenoy N, Mendel DB, McMahon G, Cherrington JM: Phase I dose-escalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. *Clin Cancer Res*. 2003 Jul;9(7):2755-68.

[118] London CA: Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. *Top Companion Anim Med*. 2009 Aug;24(3):106-12.

[119] Loukopoulos P, Heng HG, Arshad H: Canine biphasic synovial sarcoma: case report and immunohistochemical characterization. *J Vet Sci*. 2004 Jun;5(2):173-80.

[120] Luong RH, Baer KE, Craft DM, Ettinger SN, Scase TJ, Bergman PJ: Prognostic significance of intratumoral microvessel density in canine soft-tissue sarcomas. *Vet Pathol*. 2006 Sep;43(5):622-31.

[121] Lymboussaki A, Partanen TA, Olofsson B, Thomas-Crusells J, Fletcher CD, de Waal RM, Kaipainen A, Alitalo K: Expression of the vascular endothelial growth factor C receptor VEGFR-3 in lymphatic endothelium of the skin and in vascular tumors. *Am J Pathol*. 1998 Aug;153(2):395-403.

- [122] Maas CP, ter Haar G, van der Gaag I, Kirpensteijn J: Reclassification of small intestinal and cecal smooth muscle tumors in 72 dogs: clinical, histologic, and immunohistochemical evaluation. *Vet Surg*. 2007 Jun;36(4):302-13.
- [123] Madarame H, Ito A, Tanaka R: Urinary bladder rhabdomyosarcoma (Botryoid Rhabdomyosarcoma) in a Labrador Retriever dog. *J Toxicol Pathol*. 2003; 16: 279-81.
- [124] Manoso MW, Frassica DA, Deune EG, Frassica FJ: Outcomes of re-excision after unplanned excisions of soft-tissue sarcomas. *J Surg Oncol*. 2005 Sep 1;91(3):153-8.
- [125] 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 Aug 1;209(3):612-4.
- [126] McChesney SL, Withrow SJ, Gillette EL, Powers BE, Dewhist MW: Radiotherapy of soft tissue sarcomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1989 Jan 1; 194(1):60-3.
- [127] McGlennon NJ, Houlton JEF, Gorman NT: Synovial sarcoma in the dog – a review. *J Small Anim Pract*. 1988; 29: 139-52.
- [128] 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 Jul 15; 217(2):205-10.
- [129] McSparran KD: Histologic grade predicts recurrence for marginally excised canine subcutaneous soft tissue sarcomas. *Vet Pathol*. 2009 Sep;46(5):928-33.
- [130] Meinkoth JH, Cowell RL: Sample collection and preparation in cytology: increasing diagnostic yield. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2002 Nov;32(6):1187-207.
- [131] Messicakn JB, Radin J: Cytologic, Histologic, and Ultrastructural Characteristics of a Canine Myxoid Liposarcoma. *Vet. Pathol*. 1989; 26:520-522.
- [132] Meza-Zepeda LA, Kresse SH, Barragan-Polania AH, Bjerkehagen B, Ohnstad HO, Namløs HM, Wang J, Kristiansen BE, Myklebost O: Array comparative genomic hybridization reveals distinct DNA copy number differences between gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas. *Cancer Res*. 2006 Sep 15;66(18):8984-93.
- [133] Mitchell M, Hurov LI: Synovial sarcoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1979 Jul 1;175(1):53-5.
- [134] Moureau-Zabotto L, Thomas L, Bui BN, Chevreau C, Stockle E, Martel P, Bonneville P, Marques B, Coindre JM, Kantor G, Matsuda T, Delannes M : Management of soft tissue sarcomas in first isolated local recurrence: a retrospective study of 83 cases. *Cancer Radiother*. 2004 Oct;8(5):279-87.
- [135] Muller GH, Kirk RW, Scott DW: Small animal dermatology. W.B. Saunders Co; Philadelphia: 1989.

- [136] Murakami M, Sakai H, Iwatani N, Asakura A, Hoshino Y, Mori T, Yanai T, Maruo K, Masegi T : Cytologic, histologic, and immunohistochemical features of maxillofacial alveolar rhabdomyosarcoma in a juvenile dog. *Vet Clin Pathol*. 2010 Mar;39(1):113-8.
- [137] Mutsaers AJ: Metronomic chemotherapy. *Top Companion Anim Med*. 2009 Aug;24(3):137-43.
- [138] Nakaichi M, Itamoto K, Hasegawa K, Morimoto M, Hayashi T, Une S, Taura Y, Tanaka K: Maxillofacial rhabdomyosarcoma in the canine maxillofacial area. *J Vet Med Sci*. 2007 Jan;69(1):65-7.
- [139] Nielsen AB, Jansen EC, Leifsson PS, Jensen HE: Immunoreactivity of bovine schwannomas. *J Comp Pathol*. 2007 Nov;137(4):224-30.
- [140] Ogilvie GK, Reynolds HA, Richardson RC, Withrow SJ, Norris AM, Henderson RA, Klausner JS, Fowler JD, McCaw D: Phase II evaluation of doxorubicin for treatment of various canine neoplasms. *J Am Vet Med Assoc*. 1989 Dec 1;195(11):1580-3.
- [141] Ogilvie GK, Obradovich JE, Elmslie RE, Vail DM, Moore AS, Straw RC, Dickinson K, Cooper MF, Withrow SJ: Efficacy of mitoxantrone against various neoplasms in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1991 May 1;198(9):1618-21.
- [142] Oncolor : Réseau régional de Cancérologie de Lorraine (en ligne). Adresse URL : [http://www.oncolor.org/referentiels/locomoteur/sarc\\_mou\\_ad\\_chir.htm#Marges](http://www.oncolor.org/referentiels/locomoteur/sarc_mou_ad_chir.htm#Marges).
- [143] O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Kandel R, Goddard K, Sadura A, Pater J, Zee B: Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 29;359(9325):2235-41.
- [144] Patterson CC, Perry RL, Steficek B: Malignant peripheral nerve sheath tumor of the diaphragm in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2008 Jan-Feb;44(1):36-40.
- [145] Peabody TD, Simon MA: Principles of staging of soft-tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res*. 1993 Apr;(289):19-31.
- [146] Pearlstone DB, Pisters PW, Bold RJ, Feig BW, Hunt KK, Yasko AW, Patel S, Pollack A, Benjamin RS, Pollock RE: Patterns of recurrence in extremity liposarcoma: implications for staging and follow-up. *Cancer*. 1999 Jan 1;85(1):85-92.
- [147] Penel N, Van Glabbeke M, Marreaud S, Ouali M, Blay JY, Hohenberger P: Testing new regimens in patients with advanced soft tissue sarcoma: analysis of publications from the last 10 years. *Ann Oncol*. 2011 Jun;22(6):1266-72.
- [148] Pérez J, Bautista MJ, Rollón E, de Lara FC, Carrasco L, Martín de las Mulas J : Immunohistochemical characterization of hemangiopericytomas and other spindle cell tumors in the dog. *Vet Pathol*. 1996 Jul;33(4):391-7.
- [149] Pisters PWT: Soft tissue sarcoma. Surgery, Basic Science and Clinical Evidence. Springer 2008, section nine, 2061-85.

- [150] Plavec T, Kessler M, Kandel B, Schwietzer A, Roleff S: Palliative radiotherapy as treatment for non-resectable soft tissue sarcomas in the dog - a report of 15 cases. *Vet Comp Oncol*. 2006 Jun;4(2):98-103.
- [151] Rassnick KM: Medical management of soft tissue sarcomas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2003 May;33(3):517-31.
- [152] Reis-Filho JS, Gonçalves C, Gärtner F: Rectal leiomyosarcoma in a dog and review of gastrointestinal stromal tumours. *Vet Rec*. 2003 Aug 16;153(7):215-7.
- [153] Richter M, Stankeova S, Hauser B, Scharf G, Spiess BM: Myxosarcoma in the eye and brain in a dog. *Vet Ophthalmol*. 2003 Sep;6(3):183-9.
- [154] Rosen G, Forscher C, Lowenbraun S, Eilber F, Eckardt J, Holmes C, Fu YS: Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer*. 1994 May 15;73(10):2506-11.
- [155] Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, DeMoss EV, Seipp C, Sindelar WF, Sugarbaker P, Wesley R: The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1982 Sep;196(3):305-15.
- [156] Russell WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu SI, Heise H, Martin RG, Meissner W, Miller WT, Schmitz RL, Suit HD: A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1977 Oct; 40(4):1562-70.
- [157] 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 May 1;230(9):1329-33.
- [158] Sagartz JE, Lairmore MD, Haines D, Sheafor SE, Couto CG : Lymphangiosarcoma in a young dog. *Vet Pathol*. 1996 May;33(3):353-6.
- [159] Saik JE, Diters RW, Wortman JA: Metastasis of a well-differentiated liposarcoma in a dog and a note on nomenclature of fatty tumours. *J Comp Path*. 1987; 87(3): 369-73.
- [160] Sarnelli R, Grassi F, Romagnoli S : Alveolar rhabdomyosarcoma of the greater omentum in a dog. *Vet Pathol*. 1994 Jul;31(4):473-5.
- [161] Sato K, Hikasa Y, Morita T, Shimada A, Ozaki K, Kagota K: Secondary erythrocytosis associated with high plasma erythropoietin concentrations in a dog with cecal leiomyosarcoma. *J Am Vet Med Assoc*. 2002 Feb 15;220(4):486-90, 464.
- [162] Schultheiss PC: A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. *J Vet Diagn Invest*. 2004 Nov;16(6):522-6.

- [163] Selting KA: Section G: Intestinal Tumors, in *Cancer of the Gastrointestinal Tract*. WITHROW SJ., VAIL DM. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2007: 491-503.
- [164] Selting KA, Powers BE, Thompson LJ, Mittleman E, Tyler JW, Lafferty MH, Withrow SJ: 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 Nov 1;227(9):1442-8.
- [165] Senior DF, Lawrence DT, Gunson C, Fox LE, Thompson JP, Buergelt CD: Successful treatment of botryoid rhabdomyosarcoma in the bladder of a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1993; 29, 386-390.
- [166] Simon D, Ruslander DM, Rassnick KM, Wood CA, Frimberger AE, Cotter SM, King NW, Moore AS: Orthovoltage radiation and weekly low dose of doxorubicin for the treatment of incompletely excised soft-tissue sarcomas in 39 dogs. *Vet Rec*. 2007 Mar 10;160(10):321-6.
- [167] Smith AN: Hemangiosarcoma in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2003 May;33(3):533-52.
- [168] Sorenmo KU, Jeglum KA, Helfand SC: Chemotherapy of canine hemangiosarcoma with doxorubicin and cyclophosphamide. *J Vet Intern Med*. 1993 Nov-Dec;7(6):370-6.
- [169] Spugnini EP, Vincenzi B, Citro G, Santini D, Dotsinsky I, Mudrov N, Montesarchio V, Laieta MT, Esposito V, Baldi A: Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely excised spontaneous canine sarcomas. *In Vivo*. 2007 Sep-Oct;21(5):819-22.
- [170] Stefanello D, Morello E, Roccabianca P, Iussich S, Nassuato C, Martano M, Squassino C, Avallone G, Romussi S, Buracco P: Marginal excision of low-grade spindle cell sarcoma of canine extremities: 35 dogs (1996-2006). *Vet Surg*. 2008 Jul;37(5):461-5.
- [171] Stoeckle E: Surgery of limb and trunk wall soft tissue sarcoma. *Cancer Radiother*. 2006 Feb-Mar;10(1-2):34-40.
- [172] Stoica G, Tasca ST, Kim HT: Point Mutation of *neu* Oncogene in Animal Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Vet Pathol*. 2001; 38: 679-688.
- [173] Sugiyama A, Morita T, Shimada A, Tsuka T, Okamoto Y, Takeuchi T: Primary malignant peripheral nerve sheath tumor with eosinophilic cytoplasmic globules arising from the greater omentum in a dog. *J Vet Med Sci*. 2008 Jul;70(7):739-42.
- [174] Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Proppe KH: Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1985 Jun 1;55(11):2659-67.
- [175] Suzuki K, Nakatani K, Shibuya H, Sato T: Vaginal rhabdomyosarcoma in a dog. *Vet Pathol*. 2006 Mar;43(2):186-8.

- [176] 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 Mar-Apr;38(2):157-64.
- [177] Taieb S, Ceugnart L, Gauthier H, Penel N, Vanseymortier L: Soft tissue sarcoma: role of imaging for initial diagnosis and treatment. *Cancer Radiother.* 2006 Feb-Mar;10(1-2):22-33.
- [178] Takiguchi M, Watanabe T, Okada H, Kudo T, Yamada K, Yasuda J, Hashimoto A: Rhabdomyosarcoma (botryoid sarcoma) of the urinary bladder in a Maltese. *J Small Anim Pract.* 2002 Jun;43(6):269-71
- [179] Talbot SM, Keohan ML, Hesdorffer M, Orrico R, Bagiella E, Troxel AB, Taub RN: A phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2003 Nov 1;98(9):1942-6.
- [180] Thamm, D.H., *et al.*: Masitinib as a chemosensitizer of canine tumor cell lines: A proof of concept study. *The Veterinary Journal* (2011), doi:10.1016/j.tvjl.2011.01.001.
- [181] Theilen GH, Madewell BR. Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In Theilen GH, Madewell BR, editors: *Veterinary cancer medicine*, Philadelphia, 1979, Lea & Febiger.
- [182] Théon AP, Rodriguez C, Madewell BR: Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with malignant oral tumors treated with megavoltage irradiation. *J Am Vet Med Assoc.* 1997 Mar 15;210(6):778-84.
- [183] Thrall DE, LaRue SM, Yu D, Samulski T, Sanders L, Case B, Rosner G, Azuma C, Poulson J, Pruitt AF, Stanley W, Hauck ML, Williams L, Hess P, Dewhirst MW: Thermal dose is related to duration of local control in canine sarcomas treated with thermoradiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005 Jul 15;11(14):5206-14.
- [184] Tilmant LL, Gorman NT, Ackerman N, Mays MB, Parker R: Chemotherapy of synovial cell sarcoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1986 Mar 1;188(5):530-2.
- [185] Trovik CS, Bauer HC, Alvegård TA, Anderson H, Blomqvist C, Berlin O, Gustafson P, Saeter G, Wallöe A: Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer.* 2000 Apr;36(6):710-6.
- [186] Vail DM, Powers BE, Getzy DM, Morrison WB, McEntee MC, O'Keefe DA, Norris AM, Withrow SJ: Evaluation of prognostic factors for dogs with synovial sarcoma: 36 cases (1986-1991). *J Am Vet Med Assoc.* 1994 Nov 1;205(9):1300-7.
- [187] Vail DM, Kravis LD, Cooley AJ, Chun R, MacEwen EG: Preclinical trial of doxorubicin entrapped in sterically stabilized liposomes in dogs with spontaneously arising malignant tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;39(5):410-6.
- [188] Van Ginkel RJ, Van Berlo CL, Baas PC, Koops HS, Stuling RV, Elstrodt J, Hoekstra HJ: Hyperthermic Isolated Limb Perfusion with TNF alpha and Cisplatin in the Treatment of



Osteosarcoma of the Extremities: A Feasibility Study in Healthy Dogs. *Sarcoma*. 1999;3(2):89-94.

[189] Vascellari M, Melchiotti E, Mutinelli F: Fibrosarcoma with Typical Features of Postinjection Sarcoma at Site of Microchip Implant in a Dog: Histologic and Immunohistochemical Study. *Vet Pathol*, 2006. 43(4): 545-548.

[190] Vascellari M, Mutinelli F, Cossetini R, Altinier E: Liposarcoma at the site of an implanted microchip in a dog. *The Veterinary Journal*. 2004;168: 188–190.

[191] Verhoef C, de Wilt JH, Grünhagen DJ, van Geel AN, ten Hagen TL, Eggermont AM: Isolated limb perfusion with melphalan and TNF-alpha in the treatment of extremity sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2007 Dec;8(6):417-27.

[192] Volmer C, Caplier L, Reyes-Gomez E, Huet H, Owen RA, Fontaine JJ: An atypical peripheral nerve sheath tumour with pseudoglandular architecture in a dog. *J Vet Med Sci*. 2010 Feb;72(2):249-51. Epub 2009 Nov 27.

[193] Vujaskovic Z, Poulson JM, Gaskin AA, Thrall DE, Page RL, Charles HC, MacFall JR, Brizel DM, Meyer RE, Prescott DM, Samulski TV, Dewhirst MW: 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 Jan 1;46(1):179-85.

[194] Waldrop JE, Pike FS, Dulisch ML, Ortega TM, Gliatto JM: Chylothorax in a dog with pulmonary lymphangiosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2001 Jan-Feb;37(1):81-5.

[195] Wang FI, Liang SL, Eng HL, Jeng CR, Fei Pang V: Disseminated liposarcoma in a dog. *J Vet Diagn Invest*. 2005; 17:291–294.

[196] Wendtner CM, Abdel-Rahman S, Krych M, Baumert J, Lindner LH, Baur A, Hiddemann W, Issels RD: Response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia predicts long-term survival for adult patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 2002 Jul 15;20(14):3156-64.

[197] Wiley JL, Rook KA, Clifford CA, Gregor TP, Sorenmo KU: Efficacy of doxorubicin-based chemotherapy for non-resectable canine subcutaneous haemangiosarcoma. *Vet Comp Oncol*. 2010 Sep;8(3):221-33.

[198] Williams JH: Lymphangiosarcoma of dogs: a review. *J S Afr Vet Assoc*. 2005 Sep;76(3):127-31.

[199] Withrow SJ, Liptak JM, Straw RC, Dernell WS, Jameson VJ, Powers BE, Johnson JL, Brekke JH, Double EB: Biodegradable cisplatin polymer in limb-sparing surgery for canine osteosarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2004 Jul;11(7):705-13.

[200] Withrow SJ, Poulson JM, Lucroy MD: Miscellaneous treatments for solid tumors. WITHROW SJ., VAIL DM. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2007: 275-90.

- [201] 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 Sep;68(9):983-6.
- [202] Yanoff SR, Fuentealba C, Boothe HW, Rogers KS: Tracheal defect and embryonal rhabdomyosarcoma in a young dog. *Can Vet J.* 1996 Mar;37(3):172-3.
- [203] Yhee JY, Kim DH, Hwang DN, Moon CT, Yu CH, Kim HY, Doster AR, Sur JH: Hematogenous metastasis of embryonal rhabdomyosarcoma originating from skeletal muscle in a young dog. *J Vet Diagn Invest.* 2008 Mar;20(2):243-6.
- [204] Yovine A, Riofrio M, Blay JY, Brain E, Alexandre J, Kahatt C, Taamma A, Jimeno J, Martin C, Salhi Y, Cvitkovic E, Misset JL: Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 1;22(5):890-9.
- [205] Jones C, Liu K, Hirschowitz S, Klipfel N, Layfield LJ: Concordance of histopathologic and cytologic grading in musculoskeletal sarcomas: can grades obtained from analysis of the fine-needle aspirates serve as the basis for therapeutic decisions? *Cancer.* 2002 Apr 25;96(2):83-91.





Toulouse, 2011

NOM : THIRION

Prénoms : Morgane, Coralie

TITRE : Prise en charge diagnostique et thérapeutique des sarcomes des tissus mous chez le chien : étude bibliographique actualisée.

RESUME : Les sarcomes des tissus mous, néoplasmes développés au sein du tissu conjonctif, restent un défi diagnostique et thérapeutique chez le chien. Les étapes précoces de la prise en charge des STM sont essentielles car elles retentissent directement sur les séquelles et la survie des patients. Outre les informations apportées par l'épidémiologie, la clinique et l'imagerie, le diagnostic repose principalement sur une approche associant cytologie, histologie, immunohistochimie et biologie cellulaire, permettant par la suite d'évaluer le pronostic. Le traitement de choix des STM reste l'exérèse chirurgicale large, à laquelle, une thérapie adjuvante, radiothérapie ou chimiothérapie, peut être associée suivant le pronostic. De nouvelles molécules semblent prometteuses chez l'homme, ainsi que certaines modalités thérapeutiques en voie de développement, comme l'immunothérapie et les thérapies moléculaires ciblées, ce qui laisse entrevoir des perspectives encourageantes pour le traitement des STM canins. Malgré les nombreuses options de traitement, le pronostic des STM reste réservé, principalement en raison d'une forte propension à la récurrence locale.

MOTS CLES : Sarcomes des tissus mous, chien, épidémiologie, diagnostic, imagerie, histologie, immunohistochimie, pronostic, traitement, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie.

---

ENGLISH TITLE: Diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas in dogs: updated literature review.

ABSTRACT : Soft tissue sarcomas, malignancies developed in the connective tissue, remains a diagnostic and therapeutic challenge in the dog. Early step of management are essential because they directly affect functional consequences and survival of patients. In addition to the information provided by epidemiology, clinical signs and imaging, diagnosis is primarily based on an approach combining cytology, histology, immunohistochemistry and cell biology, allowing then to assess the prognosis. The treatment of choice for STS is wide surgical excision, which, adjuvant therapy, radiation therapy or chemotherapy, can be combined according to the prognosis. New compounds show promise in humans and some therapeutic modalities developing as immunotherapy and targeted molecular therapies, which suggests good prospects for the treatment of canine STM. Despite the diverse treatment options, prognosis remains reserved for STS, mainly due to a high propensity for local recurrence.

KEYWORDS : Soft tissue sarcomas, dog, epidemiology, diagnosis, imaging, histology, immunohistochemistry, prognosis, treatment, surgery, radiation therapy, chemotherapy.