

# Table des matières

Introduction	page 5
<b>I- Présentation de la molécule</b>	page 7
1- Formule chimique	page 7
2- Mode d'action	page 7
3- Pharmacocinétique	page 8
3.1- Absorption	page 8
3.2- Distribution et métabolisme	page 8
3.3- Elimination	page 9
4- Toxicité	page 9
4.1- Toxicité du carboplatine chez les carnivores domestiques	page 10
4.2- Toxicité du carboplatine chez l'homme	page 11
5- Posologie, rythme et voies d'administration	page 13
5.1- Dans l'espèce humaine	page 13
5.2- Chez les carnivores domestiques	page 15
6- Remarques particulières	page 17

<b>II- Le carboplatine en chimiothérapie : indications chez l’homme et chez les carnivores</b>	page 19
1- Généralités sur la chimiothérapie anti-cancéreuse	page 19
1.1- Définitions	page 19
1.2- Indications	page 19
1.3- Place du carboplatine en chimiothérapie anti-cancéreuse	page 22
2- Indications du carboplatine en cancérologie humaine	page 23
3- Indications du carboplatine en cancérologie des carnivores domestiques	page 24
3.1- Indications du carboplatine chez le chien	page 25
3.2- Indications du carboplatine chez le chat	page 29
<b>III- Utilisation du carboplatine dans 11 cas de tumeurs des cavités nasales chez le chien</b>	page 31
1- Les tumeurs des cavités nasales	page 31
1.1- Epidémiologie	page 31
1.2- Histologie	page 32
1.3- Pronostic	page 32
1.4- Signes cliniques	page 32
1.5- Diagnostic	page 33
1.6- Traitement	page 35

2- Etude rétrospective : 11 cas de tumeurs des cavités nasales	
chez le chien	page 38
2.1- Objectifs	page 38
2.2- Matériel et méthodes	page 38
2.3- Résultats	page 41
2.4- Discussion	page 43
Conclusion	page 55
Annexe 1 : table de conversion poids/surface	page 57
Annexe 2 : formule de Calvert	page 59
Bibliographie	page 61



## Introduction

Le carboplatine est une molécule anti-cancéreuse largement utilisée chez l'homme et dont l'intérêt chez les carnivores domestiques se dessine de plus en plus. Le carboplatine se démarque d'un autre dérivé du platine régulièrement préconisé en oncologie vétérinaire, le cisplatine. Ce dernier possède cependant des effets secondaires et des précautions d'emploi qui freinent son utilisation pratique. Les principaux avantages du carboplatine sont un profil de tolérance très intéressant (bien meilleur que le cisplatine) et une utilisation possible chez le chat.

La première partie de ce travail est une présentation de la molécule par comparaison au cisplatine mettant ainsi en évidence l'intérêt du carboplatine pour notre pratique quotidienne.

La deuxième partie présente les principales indications du carboplatine chez l'homme ainsi que les indications pour lesquelles son utilisation a déjà été décrite chez le chien et le chat.

Enfin, la dernière partie est une étude rétrospective de l'utilisation du carboplatine lors de tumeurs des cavités naso-sinuses de stade avancé chez 11 chiens.

L'objectif de ce travail est de prouver la bonne tolérance du produit, ainsi que son efficacité dans les tumeurs des cavités nasales, en particulier lors d'extension locale importante quand la chirurgie et la radiothérapie ne sont plus suffisantes.



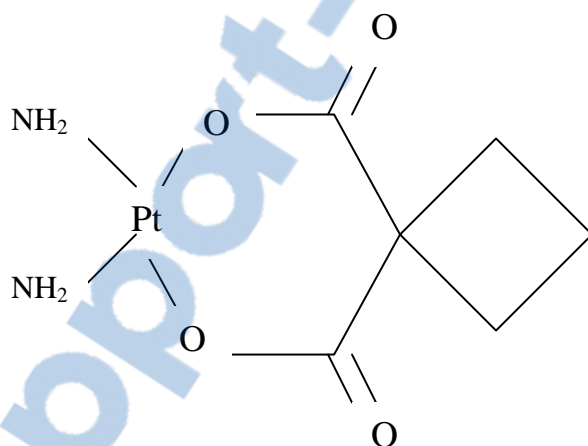
# I- Présentation de la molécule

Les données de cette partie sont issues principalement de la médecine humaine et d'une étude pharmacocinétique conduite chez le chien en 1993 (106). Son développement en médecine humaine vise à remplacer le cisplatine, dérivé plus ancien et ayant montré son efficacité sur de nombreuses tumeurs, mais dont les effets secondaires multiples (néphrotoxicité, nausées et vomissements, neurotoxicité et toxicité médullaire) limitent considérablement l'utilisation. Le carboplatine présente une toxicité moindre pour une efficacité comparable (45).

## 1- Formule chimique

Le carboplatine est un dérivé du platine (136).

Plus précisément, il correspond au Cis-diamine-cyclobutane-decarboxylate platinum.



## 2- Mode d'action

Le carboplatine est un agent cytostatique agissant par formation de liaisons covalentes entre les 2 hélices de la molécule d'ADN ou entre les chaînes de 2 molécules d'ADN adjacentes (principalement entre 2 groupements guanine). La division cellulaire est bloquée, provoquant la mort de la cellule. Son activité est indépendante du cycle cellulaire, d'où une action large

contre différents modèles de tumeurs en cultures cellulaires ou *in vivo*. Ce mécanisme est celui du groupe plus large des agents alkylants (75).

### 3- Pharmacocinétique (14, 15, 44)

La toxicité moindre du carboplatine par rapport au cisplatine découle de propriétés pharmacocinétiques différentes. Ce paragraphe aborde ainsi les propriétés pharmacocinétiques des dérivés du platine à l'origine de leur comportement biologique, en insistant sur les différences entre le carboplatine et le cisplatine (45).

#### 3.1- Absorption

La corrélation entre la dose administrée et la concentration plasmatique est linéaire aux doses thérapeutiques habituelles et pour une clairance de la créatinine normale (60 ml/min), la clairance correspondant à la vitesse d'élimination d'un principe actif par le rein (ici, la créatinine).

#### 3.2- Distribution et métabolisme

En 24 heures, 87 % de la quantité totale de platine administrée est liée aux protéines. La partie non liée se trouve essentiellement sous forme de carboplatine non métabolisé, le plasma ne contenant ni platine libre, ni autres composés dérivés. C'est une des principales différences avec le cisplatine, très instable en milieu biologique, qui se lie rapidement (moins de 90 min après l'injection) et de manière irréversible aux protéines plasmatiques sous forme de composés hydratés et hydroxylés (36, 66, 106).

La distribution du carboplatine se fait dans le foie, les reins, la peau et les tissus tumoraux (40).



### 3.3- Elimination

Les dérivés du platine sont éliminés par fixation aux tissus périphériques, par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Cette phase est beaucoup plus précoce et rapide pour le cisplatine que pour le carboplatine (106). Chez l'homme, la clairance du carboplatine est inférieure de moitié à celle du cisplatine. La demi-vie du carboplatine est d'environ 3 heures, le platine lié aux protéines étant éliminé plus lentement (demi-vie de 35 jours). En l'espace de 12 à 16 heures, 70 % de la dose administrée est excrétée dans les urines.

Chez le chien, la moitié de la dose de carboplatine administrée est éliminée dans les urines sous 24 heures (43).

L'élimination est donc majoritairement rénale et la clairance du principe actif diminue parallèlement à celle de la créatinine, d'où la nécessité d'adapter la posologie chez les insuffisants rénaux (voir paragraphe 5 de cette même partie). Peu de données sont disponibles sur l'élimination biliaire et intestinale.

### 4- Toxicité

Pour une action cytostatique semblable, le carboplatine possède une toxicité nettement plus faible que le cisplatine. Ce dernier entraîne de nombreux effets secondaires : en particulier, nausées et vomissements dans les heures suivant l'injection, néphrotoxicité, neurotoxicité, ototoxicité et myélosuppression. La néphrotoxicité par nécrose tubulaire est le principal facteur limitant l'utilisation du cisplatine. En effet, le non respect du protocole d'hyperhydratation et de diurèse forcée préalable (Tableau V) a pour conséquence une insuffisance rénale aiguë irréversible. Chez le chien, ce protocole est lourd et coûteux et restreint considérablement l'utilisation du cisplatine en pratique. De plus, le cisplatine est contre-indiqué chez le chat en raison de la survenue systématique d'un œdème pulmonaire toxique rapidement mortel par lésion de la membrane alvéolo-capillaire.

#### 4.1- Toxicité du carboplatine chez les carnivores domestiques

L'existence d'un dérivé du platine aussi efficace et moins toxique présente donc beaucoup d'avantages pour nos carnivores domestiques. Le carboplatine est en particulier beaucoup moins néphrotoxique et émétisant que le cisplatine, ce qui permet une administration simplifiée, sous réserve simplement de valeurs plasmatiques normales en urée et créatinine. De plus, les vomissements dans les heures suivant l'injection sont très rares avec le carboplatine. Ils peuvent cependant survenir dans un délai de 24 heures à 8 jours (40). Une dysorexie est également possible.

Toutefois, le carboplatine demeure fortement hématotoxique, justifiant un contrôle scrupuleux de l'hémogramme avant et dans les semaines suivant l'injection. L'existence d'une myélosuppression et/ou de saignements prélabiles est une contre-indication formelle à l'utilisation du carboplatine.

Chez le chien, le nadir (pic d'activité d'une molécule correspondant ici à la valeur la plus basse en cellules sanguines) concernant les neutrophiles et les plaquettes se situe environ 14 jours après l'administration du produit avec une récupération (retour à des valeurs hématologiques permettant une nouvelle injection) en 21 jours (10,106).

Chez le chat, le nadir se trouve classiquement vers 21 jours pour les neutrophiles et entre 17 et 21 jours pour les plaquettes. La thrombopénie est cependant peu fréquente dans cette espèce. La récupération des 2 lignées cellulaires intervient 28 jours après l'injection (62, 144, 145). Ces considérations sont utiles pour la détermination de la posologie et du rythme d'administration (voir paragraphe 5).

Une étude a été conduite sur 9 chats sains de jeune âge recevant 150, 200, 250 mg/m<sup>2</sup> de carboplatine (48). La neutropénie et la thrombopénie ne sont significatives que pour les 2 dosages les plus élevés mais aucun signe général n'est observé.

Une étude préliminaire sur 14 chats cancéreux (143) ne montre aucun signe de toxicité notable (hématologique ou digestive en particulier) jusqu'à une dose cumulative de 2120 mg/m<sup>2</sup> (soit 14 injections de carboplatine). De plus, la moitié des chats de l'étude ont présenté une réponse clinique favorable. Il s'agissait notamment de carcinomes épidermoïdes,

d'ostéosarcomes et d'adénocarcinomes nasaux. Un chat atteint d'adénocarcinome nasal a d'ailleurs présenté une rémission prolongée alors que la radiothérapie s'était montrée insuffisante.

Un cas d'hypoplasie médullaire responsable du décès de l'animal a été décrit chez un chien insuffisant rénal ayant reçu une dose pourtant inférieure à la posologie recommandée (200 mg/m<sup>2</sup> au lieu de 300 mg/m<sup>2</sup>) (109).

#### 4.2- Toxicité chez l'homme (78)

Les données sont beaucoup plus complètes mais correspondent à ce qui est décrit chez les carnivores (dans les différentes études ou en pratique). Le tableau I résume les effets indésirables rapportés dans l'espèce humaine à la posologie classique. Ces effets sont bien sûr majorés lors de surdosage, en particulier la thrombopénie et la neutropénie. Ils sont également potentialisés par les substances néphrotoxiques et/ou ototoxiques (aminosides en particulier) (45). Bien codifiés, ils motivent un suivi très précis du patient, notamment des contrôles hématologiques, de la fonction rénale et de l'état neurologique.

Il existe également chez l'homme des cas d'hypersensibilité au carboplatine non prévisibles. Dans ce cas, le cisplatine peut être essayé en remplacement (105). Il est également décrit l'utilisation possible du carboplatine en perfusion prolongée chez des patients ayant déjà présenté une réaction allergique lors de l'injection du carboplatine en bolus. (117)

**Tableau I : Toxicité du carboplatine dans l'espèce humaine**

<p align="center"><b>TOXICITE HEMATOLOGIQUE</b></p> <p>Réversible et non cumulative, elle est plus marquée chez les insuffisants rénaux, les personnes immunodéprimées ou débilitées</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Thrombopénie</u> chez 25 % des patients (&lt; 50000/mm<sup>3</sup>) Nadir en 14 à 21 jours, normalisation en 35 jours</li> <li>- <u>Leucopénie</u> chez 14 % des patients (&lt; 2000/mm<sup>3</sup>) Nadir entre 21 et 28 jours, normalisation en 42 jours</li> <li>- <u>Neutropénie</u> chez 18 % des patients (&lt; 1000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- <u>Anémie</u> possible lors de traitement prolongé</li> <li>- Complications infectieuses et hémorragiques dans 5 % des cas</li> </ul>
<p align="center"><b>TOXICITE GASTRO-INTESTINALE</b></p> <p>Evitable avec les anti-émétiques classiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vomissements chez 65 % des patients (sévéres dans 1/3 des cas)</li> <li>- Nausées chez 15 % des patients</li> <li>- Effet plus marqué chez les patients déjà traités au cisplatine</li> <li>- Incidence moindre lors d'administration sur plusieurs jours</li> <li>- Diarrhée ou constipation chez 6 % des patients</li> </ul>
<p align="center"><b>TOXICITE HEPATIQUE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation modérée de l'activité des enzymes hépatiques (aspartate amino-transférase dans 15 % des cas, phosphatases alcalines dans 24 % des cas)</li> <li>- Augmentation possible de la bilirubine (5 % des cas)</li> <li>- Elévation prononcée des enzymes hépatiques chez les patients recevant de fortes doses de carboplatine associées à des greffes autologues de moelle osseuse</li> </ul>
<p align="center"><b>TOXICITE RENALE</b></p> <p>Contrôlable par une adaptation de la posologie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation modérée de l'urée et de la créatinine dans 6 à 15 % des cas</li> <li>- Effet plus marqué chez les patients à insuffisance rénale préexistante (après détermination de la clairance de la créatinine)</li> <li>- Plus rarement, abaissement des concentrations sériques en magnésium, sodium, potassium et calcium sans signe clinique associé. Une correction peut toutefois être nécessaire</li> </ul>

<p style="text-align: center;"><b>TOXICITE NEUROLOGIQUE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuropathies périphériques dans 4 % des cas (paresthésies et affaiblissement des réflexes tendineux)</li> <li>- Effet plus marqué chez les patients déjà traités au cisplatine</li> <li>- Troubles neurologiques centraux chez 5 % des patients (probablement secondaires aux anti-émétiques)</li> <li>- Ototoxicité et perte du goût dans 1 % des cas (118)</li> <li>- Cas isolés d'inflammation du nerf optique avec troubles visuels pouvant atteindre la cécité (les insuffisants rénaux y sont plus exposés)</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>AUTRES</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manifestations allergiques dans moins de 2 % des cas (érythème, fièvre, démangeaisons et plus rarement choc anaphylactique avec bronchospasme, arythmie brutale et hypotonie) (18)</li> <li>- Alopécie dans 3 % des cas</li> <li>- Syndrome hémolytique-urémique</li> <li>- Effets indésirables respiratoires, circulatoires ou uro-génitaux chez 5 % des patients</li> <li>- Asthénie</li> <li>- Myélotoxicité accentuée par d'autres myélosuppresseurs</li> </ul>

## 5- Posologie, rythme et voie d'administration

### 5.1- Dans l'espèce humaine (7, 16, 35, 45, 67, 76)

Chez l'adulte n'ayant reçu aucune chimiothérapie ou radiothérapie préalable et dont la fonction rénale est normale, la posologie initiale recommandée en monothérapie est de 400 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle (voir Annexe 1 : table de conversion poids/surface).

Pour chaque traitement ultérieur, la posologie devra toujours être réadaptée en fonction des numérations leucocytaires et thrombocytaires, déterminées chaque semaine après l'injection de carboplatine.

Si besoin, une dose tenant compte de la fonction rénale (normale) de chaque patient peut être calculée à l'aide de la formule mathématique de Calvert (Annexe 2). Le danger d'un surdosage ou d'un dosage insuffisant dû aux variations individuelles de la fonction rénale est ainsi considérablement réduit. Cette formule ne doit toutefois pas être utilisée pour les patients pédiatriques ou en insuffisance rénale.

Lors d'insuffisance rénale, le calcul de la dose doit être fait en fonction de la clairance de la créatinine. En effet, l'incidence d'effets myélotoxiques graves est d'environ 25 % pour une dose de 250 mg/m<sup>2</sup> et une clairance de la créatinine de 40 à 60 ml/min ou pour une dose de 200 mg/m<sup>2</sup> et une clairance de 15 à 40 ml/min (clairance normale 60 ml/min). Aucune donnée n'est disponible pour une clairance inférieure à 15 ml/min, déconseillant un traitement au carboplatine dans de telles conditions.

Chez l'enfant, certaines observations suggèrent que la dose calculée sur la base de la surface corporelle peut être appliquée comme chez l'adulte.

Lors de polychimiothérapie, l'association à d'autres myélosuppresseurs augmente la toxicité hématologique du carboplatine, nécessitant une réduction de la dose de l'un ou plusieurs des médicaments utilisés.

L'intervalle à respecter entre chaque traitement est de 4 semaines, à la condition évidente que les taux de leucocytes et de thrombocytes soient en voie de normalisation.

Le carboplatine s'administre uniquement et strictement par voie intraveineuse. La concentration de la solution prête à l'emploi est de 10 mg/ml. Elle peut encore se diluer dans une solution de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %. La préparation reste alors stable pendant 8 heures à 25°C et pendant 24 heures à 4°C. Elle doit être injectée par perfusion courte (15 à 60 minutes) dans un délai de 8 heures après dilution.

## 5.2- Chez les carnivores domestiques

Une étude de phase 1 a été conduite sur 28 chiens (106) en 1993 afin de déterminer la posologie optimale en fonction de l'incidence des effets toxiques. La dose maximale tolérée est définie par une incidence de 50 % d'effets toxiques modérés et de 5 % d'effets toxiques importants. Le principal effet toxique observé dans cet essai est la myélotoxicité. Elle est évaluée pour les différentes doses de carboplatine par des prélèvements sanguins hebdomadaires entre chaque séance de chimiothérapie. Les doses maximales tolérées pour le premier et le deuxième traitement sont rapportées dans le tableau II. Par ailleurs, aucun chien n'a développé de toxicité après le troisième traitement si aucun effet toxique n'était apparu en début de protocole. Il ne semble donc pas exister de toxicité cumulative chez le chien.

Tableau II : Doses maximales tolérées de carboplatine chez le chien en fonction de l'incidence des effets toxiques

Dose	Traitement 1 (T0)	Traitement 2 (T0 + 3 semaines)
50 % d'effets toxiques modérés	340 mg/m <sup>2</sup>	278 mg/m <sup>2</sup>
5 % d'effets toxiques graves	327 mg/m <sup>2</sup>	231 mg/m <sup>2</sup>

A l'issue de cette étude, la dose initiale recommandée chez le chien est de 300 mg/m<sup>2</sup>. Elle correspond à une incidence d'effets toxiques modérés de 32 %, ce qui suit les recommandations habituelles des essais cliniques de phase I.

Chez le chien, l'intervalle conseillé entre chaque séance est de 21 jours, temps nécessaire à la récupération des lignées thrombocytaires et granulocytaires (40) (voir paragraphe 4).

Chez le chat, la dose conseillée est de 150 à 200 mg/m<sup>2</sup> avec un intervalle de 28 jours (40, 48). La possibilité d'utilisation du carboplatine chez le chat est un autre avantage par rapport au cisplatine, mortel dans cette espèce (143).

Chez les carnivores domestiques, la solution prête à l'emploi (à la différence du lyophilisat à diluer) peut se conserver d'une injection à l'autre en vue de limiter le coût.

Le tableau III récapitule les recommandations pratiques d'utilisation du carboplatine chez le chien et le chat.

Tableau III : Recommandations d'utilisation du carboplatine chez le chien et le chat

	<b>Chien</b>	<b>Chat</b>
<b>Nadir plaquettes</b>	14 jours	17 à 21 jours
<b>Nadir neutrophiles</b>	14 jours	21 jours
<b>Dose recommandée</b>	300 mg/m <sup>2</sup>	150 à 200 mg/m <sup>2</sup>
<b>Rythme d'administration</b>	Toutes les 3 semaines	Toutes les 4 semaines

La voie d'administration courante est la voie intraveineuse mais des techniques intracavitaires (mésothéliome) ou intra-tumorale (carcinome épidermoïde) sont également décrites chez les carnivores domestiques (voir 2<sup>e</sup> partie).

Afin de contrôler au mieux la toxicité hématologique, il est impératif de suivre les règles suivantes :

- Se conformer à la posologie recommandée pour l'administration initiale et suivre ensuite le rythme d'administration
- Recalculer la dose à chaque injection en tenant compte des variations pondérales et des valeurs hématologiques
- Décaler la séance en cas d'hypoplasie médullaire :

Leucocytes < 4000/mm<sup>3</sup>  
 et/ou Neutrophiles < 2500/mm<sup>3</sup>  
 et/ou Plaquettes < 100000/mm<sup>3</sup>

Certaines précautions d'emploi sont impératives à respecter lors de la manipulation d'agents cytostatiques. Elles sont rappelées dans le tableau IV.



Tableau IV : Précautions d'emploi des agents cytostatiques (d'après LANORE , DELPRAT)

<p>La chimiothérapie est réalisée par le vétérinaire et non l'ASV</p> <p>Réalisation dans une pièce calme sans courant d'air</p> <p>Aucun dérangement n'est toléré (téléphone en particulier)</p> <p>Port de 2 paires de gants en latex sur une blouse à manches longues</p> <p>Port d'un masque et de lunettes en plastique</p> <p>Préparation sur une table de nettoyage facile et recouverte de papier absorbant</p> <p>Manipulations à distance du visage</p> <p>Entourer les ampoules d'une compresse lors de l'ouverture</p> <p>Eviter les surpressions dans les flacons (remplissage au ¾ maximum)</p> <p>Mettre un coton protecteur autour de l'aiguille lors de son retrait pour éviter les projections</p> <p>Jeter l'aiguille dans le conteneur adapté juste après usage</p> <p>Jeter immédiatement tout le matériel utilisé dans les poubelles adaptées (déchets toxiques)</p> <p>Nettoyer aussitôt la table et se laver les mains</p> <p>Préférer les flacons de perfusions souples pour éviter les bris de verre</p> <p>En cas de contamination cutanée, nettoyer abondamment à l'eau et au savon</p>
---

#### 6- Remarques particulières

Le tableau V récapitule les principales caractéristiques du carboplatine, en le comparant au cisplatine. Le carboplatine, dérivé du platine de 2<sup>e</sup> génération, a montré à la dose de 300 mg/m<sup>2</sup> une toxicité rénale et gastro-intestinale nettement inférieure au cisplatine pour une efficacité comparable. La toxicité hématologique est toutefois plus marquée mais se contrôle plus aisément par des prises de sang régulières et une adaptation de la posologie. Le carboplatine est d'un coût plus élevé à l'achat du produit mais dispense du protocole d'hyperhydratation et de diurèse forcée qui doit précéder toute administration de cisplatine. Cette première partie permet donc d'entrevoir les multiples applications de cette molécule anti-cancéreuse qui sont abordées dans la deuxième partie.

Tableau V : Comparaison des propriétés du carboplatine à celles du cisplatine

<b>Cisplatine CYSPLATYL<sup>ND</sup></b>	<b>Carboplatine PARAPLATINE<sup>ND</sup></b>
<b>Dérivés du platine</b>	
Cis-diamine-dichloro platinum	Cis-diamine-cyclobutane-decarboxylate platinum
<b>Mode d'action</b>	
Fixation covalente au niveau des bases de guanine de l'ADN Formation de liaison intra et interbrins qui empêchent la réparation Mort de la cellule qui ne peut plus se diviser Mécanisme comparable aux agents alkylants	
<b>Dose</b>	
Chien : 60 à 70 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines Chat : œdème pulmonaire toxique mortel	Chien 300 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines Chat : 150 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines
<b>Pharmacologie</b>	
Demi-vie : 24 à 48h Nadir à 6 et 15 jours	Demi-vie : 24h Nadir à 14 jours
<b>Conservation</b>	
20h pour la solution reconstituée photosensibilité, précipitation	8h pour la solution reconstituée conservation possible à - 4°C durant 1 mois D'une injection à l'autre pour la solution prête à l'emploi
<b>Indications</b>	
Ostéosarcomes appendiculaires - Epithéliomas spinocellulaires de la tête et du cou Adénocarcinomes des cavités nasales - Tumeurs testiculaires et ovariennes Mésothéliomes - Carcinomes transitionnels de la vessie	
<b>Toxicité</b>	
Toxicité médullaire modérée Nausées et vomissements importants IRA irréversible si protocole non respecté IRC possible après plusieurs injections Ototoxicité, neuropathie périphérique	Meilleure tolérance globale Aplasie médullaire plus importante Néphrotoxicité et vomissements rares
<b>Protocole d'administration intraveineuse</b>	
Pas d'instruments en aluminium (risque de précipitation ou d'inactivation)	
NaCl 0,9 % : 20 ml/kg/heure pendant 4h Mannitol : 10 ml/kg en 30 mn Cisplatine : dans 250 ml de NaCl sur 30 mn NaCl à 0,9 % : 20 ml/kg/h pendant 3h	Perfusion courte de 15 à 60 mn Glucose 5 % ou NaCl 0,9 %
<b>Précautions d'emploi</b>	
NFS + urée, créatinine avant chaque injection	NFS avant chaque injection
<b>Présentations et disponibilité</b>	
Existe en produit générique Flacons 10, 25 et 50 mg Disponible en France/ Usage hospitalier	Pas de générique Flacons 50, 150 et 450 mg Disponible en Belgique, Hollande, Suisse
<b>Coût</b>	
30 euros/m <sup>2</sup> + protocole d'hyperhydratation	220 euros/m <sup>2</sup>

## II- Le carboplatine en chimiothérapie : indications chez l'homme et chez les carnivores

### 1- Généralités sur la chimiothérapie anticancéreuse (19, 79)

#### 1.1- Définitions

La chimiothérapie anticancéreuse correspond à l'utilisation de substances qui interfèrent avec le métabolisme et la vie cellulaire, dans le but d'obtenir une cytolysse. La cible de ces médicaments sont les cellules cancéreuses, mais d'autres cellules normales peuvent également être sensibles, expliquant une grande partie de la toxicité observée lors de chimiothérapie (exemples : cellules de la moelle osseuse hématopoïétique ou de l'épithélium digestif). Pour toute molécule anti-cancéreuse, la toxicité se partage en toxicité générale (commune à toutes les substances) et spécifique (rencontrée uniquement avec la substance concernée).

La chimiothérapie vétérinaire bénéficie des progrès croissants de la thérapeutique anticancéreuse humaine. Toutefois, le coût des produits et la survenue fréquente d'effets secondaires ne nous permettent pas d'atteindre les mêmes résultats que chez l'homme. En outre, il convient toujours d'être prudent lors de la transposition d'un protocole d'une espèce à une autre, car les différences de métabolisme conduisent parfois à des effets secondaires inattendus. Il existe alors tout naturellement une période « d'adaptation » (avec risque possible d'effets indésirables) avant la validation définitive d'un protocole chez les carnivores domestiques.

#### 1.2- Indications

La place de la chimiothérapie dans la stratégie anticancéreuse a considérablement évolué depuis quelques dizaines d'années. En effet, bien qu'encore à ses débuts, la chimiothérapie

vétérinaire ne constitue plus uniquement le dernier espoir des patients pour lesquels chirurgie et radiothérapie ne sont plus possibles ou ont échoué.

Néanmoins, par méfiance ou par ignorance, beaucoup de praticiens hésitent encore à y recourir et se limitent à une thérapeutique chirurgicale, qui, pour nombre de cas en cancérologie, conduit à des récurrences ou à l'apparition de métastases. Il arrive parfois que la chimiothérapie soit mise en œuvre sous la pression du propriétaire, mais l'instauration trop tardive de cette thérapeutique conduit à une faible efficacité, qui conforte alors le praticien dans son opinion négative concernant la chimiothérapie.

Il est évident que les drogues choisies doivent être efficaces, d'un coût raisonnable et peu toxiques ou présentant une toxicité prévisible et contrôlable facilement (numération-formule sanguine par exemple).

La chimiothérapie se prescrit dans un but curatif (objectif d'élimination du processus tumoral), adjuvant (objectif d'élimination des cellules cancéreuses lors de tumeurs à fort pouvoir métastatique) ou palliatif (objectif d'allongement de la survie de l'animal dans de bonnes conditions). Elle utilise pour ce faire une (monochimiothérapie) ou plusieurs molécules (polychimiothérapie) (75).

#### 1.2.1- Chimiothérapie curative utilisée seule

Dans ce cadre, les indications sont des tumeurs très chimiosensibles avec l'objectif d'une guérison ou d'une rémission très longue. La chirurgie se réduit alors à un geste diagnostique (exemple : biopsie d'un nœud lymphatique pour confirmation de la présence d'un lymphome). Les principales tumeurs concernées sont le lymphome malin (polychimiothérapie avec un protocole de Cotter modifié) et le sarcome de Sticker (monochimiothérapie à la vincristine).

#### 1.2.2- Chimiothérapie adjuvante

Elle recherche la prévention du risque métastatique pour des tumeurs à fort potentiel de généralisation : ostéosarcomes, carcinomes thyroïdiens, hémangiosarcomes spléniques, tumeurs ovariennes, carcinomes mammaires de grade élevé. La chimiothérapie vient alors en complément de la chirurgie et/ou de la radiothérapie, sur ces tumeurs à haut pouvoir

métastatique mais dont le bilan d'extension est encore négatif. Elle vise ainsi à détruire les cellules cancéreuses persistant dans l'organisme, localement ou à distance de la tumeur initiale. L'objectif global de ces associations thérapeutiques est là encore de guérir l'animal (but curatif). C'est la situation la plus fréquemment rencontrée en clientèle.

Cette chimiothérapie adjuvante est régie par trois grands principes, dont découlent ses règles d'utilisation :

- Elle est d'autant plus efficace que le nombre de cellules cancéreuses à détruire est faible. Elle doit donc être instaurée le plus rapidement possible après la chirurgie.
- Son efficacité est d'autant plus grande que son intensité est forte. La chimiothérapie doit donc d'emblée être utilisée à des doses efficaces (souvent importantes).
- Le risque de chimiorésistance est d'autant plus élevé que la tumeur est volumineuse et que la drogue est utilisée seule. Une chirurgie carcinologique ou au moins cytoréductrice est préalablement nécessaire. De plus, il est théoriquement préférable d'employer une polychimiothérapie, même si cette recommandation est plus aisément applicable en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

En pratique, la durée de la chimiothérapie est limitée dans le temps (nombre fixe de séances), ce qui permet une meilleure acceptation des éventuels effets secondaires par le propriétaire car il les sait provisoires.

Citons enfin la chimiothérapie néo-adjuvante, dont l'objectif est de réduire en phase préopératoire le volume tumoral pour assurer un accès chirurgical plus aisé et ainsi une exérèse large la plus complète possible. Cette modalité, peu utilisée en médecine vétérinaire, permet en outre d'évaluer l'efficacité de la chimiothérapie, ainsi que sa bonne tolérance, avant même la chirurgie. De plus, elle permet de s'opposer au plus tôt à la diffusion métastatique.

### 1.2.3- Chimiothérapie palliative

Le patient est ici atteint d'une tumeur métastasée ou inopérable. Le but recherché n'est donc plus la guérison mais soit un allongement de la survie dans des conditions de confort acceptables, soit une amélioration de la qualité de vie pour un temps de survie au moins équivalent. La chimiothérapie palliative peut donc permettre un allongement de la période sans récurrence ou sans métastases et une prise en charge des signes cliniques liés au cancer

(douleur, syndromes paranéoplasiques). L'apport de ce type de chimiothérapie reste encore à démontrer clairement en médecine vétérinaire (études peu nombreuses, critères d'évaluation subjectifs), mais, par expérience clinique, de nombreux vétérinaires lui accorde un intérêt certain.

L'initiation d'une chimiothérapie palliative suppose le respect de deux conditions préalables :

- le consentement éclairé du propriétaire concernant les objectifs et les limites de cette démarche thérapeutique, afin d'éviter toute déception quant au résultat obtenu (surtout sur un animal âgé).
- le choix de molécules présentant une toxicité acceptable et surtout contrôlable. Les effets secondaires ne doivent pas être plus importants que les symptômes provoqués par la tumeur.

#### 1.2.4- Polychimiothérapie (75)

La polychimiothérapie se définit comme l'utilisation combinée de plusieurs molécules anticancéreuses (deux à sept). Base de tous les protocoles en médecine humaine, elle a prouvé sa supériorité thérapeutique par rapport à la monochimiothérapie pour de nombreuses tumeurs. En médecine vétérinaire, son utilisation reste toutefois minoritaire en comparaison de la monochimiothérapie, tout particulièrement du fait du contrôle difficile des effets secondaires (toxicité cumulée des différents agents utilisés).

Les grands principes de la polychimiothérapie sont les suivants :

- associer des molécules actives isolément sur la tumeur concernée
- associer des molécules à mécanisme d'action différent et complémentaire
- utiliser des doses proches de celles préconisées lors de monochimiothérapie
- éviter l'association de molécules présentant entre elles une toxicité cumulative, afin de ne pas augmenter la toxicité globale.

#### 1.3- Place du carboplatine en chimiothérapie anticancéreuse

En médecine humaine, le carboplatine est inclus dans de nombreux protocoles de polychimiothérapie (17).

En médecine vétérinaire, le carboplatine est utilisée en chimiothérapie adjuvante et palliative. Il présente peu d'indications en chimiothérapie curative utilisée seule.

Les deux paragraphes suivants présentent les principaux protocoles chez l'homme et les carnivores domestiques.

## 2- Indications du carboplatine en cancérologie humaine

La bibliographie relative au carboplatine chez l'homme est extrêmement vaste avec de multiples indications en monochimiothérapie mais surtout en polychimiothérapie (13, 32, 46, 104, 122). Des associations sont décrites avec de nombreuses molécules anti-cancéreuses mais l'association d'un dérivé du platine (carboplatine notamment) et d'un taxane (docétaxel ou paclitaxel) est une des plus répandues dans les protocoles les plus récents.

Le carboplatine est particulièrement préconisé dans les tumeurs épithéliales en polychimiothérapie adjuvante ou palliative. Les principales indications sont :

- Les cancers de l'appareil génital (adénocarcinome ovarien ou cervical, séminome) (26, 58, 63, 77, 81, 86, 95, 99, 103, 119, 126)

Le carboplatine peut être utilisé en monochimiothérapie lors de séminome de stade I (métastases loco-régionales infra-cliniques) ou en polychimiothérapie dans les stades plus avancés (association avec l'ifosfamide ou la vinblastine) (111, 112).

L'association carboplatine/paclitaxel a montré une meilleure tolérance que l'association cisplatine/paclitaxel dans le cancer ovarien (34).

- Les cancers bronchiques à petites cellules ou non (51, 55, 60, 70, 124, 140, 149)

Le carboplatine est utilisé avec efficacité et tolérance dans cette indication, en association avec l'étoposide ou le paclitaxel notamment. Ces protocoles ont également montré une bonne tolérance chez les sujets de plus de 70 ans. Il peut également être associé au 5-fluorouracile.

### - Les cancers des voies aéro-digestives supérieures

Le carboplatine est préconisé dans les tumeurs oesophagiennes en association avec le paclitaxel et le 5-fluorouracile (85).

D'autres indications sont rapportées, en particulier les tumeurs du système nerveux central chez l'enfant (carcinome des plexus choroïdes, tumeurs gliales en association avec la vincristine) (52, 125). Les tumeurs de l'appareil urinaire sont également sensibles au carboplatine en polychimiothérapie (31, 42, 110, 138) :

- Association avec l'ifosfamide et l'étoposide lors de tumeur rénale
- Association avec la vinblastine lors de carcinome vésical à cellules transitionnelles
- Association avec le paclitaxel lors de carcinome urétral

Des indications plus marginales sont décrites : mésothéliome pleural (87, 94) ou rétinoblastome métastaté (93, 116). L'histiocytome fibreux malin est une tumeur mésoenchymateuse dans laquelle le carboplatine a été essayé avec succès en monochimiothérapie (61).

Ainsi, le carboplatine est une molécule anti-cancéreuse couramment utilisée en cancérologie humaine dans de multiples indications. Son spectre d'activité est assez large et sa tolérance globalement bonne hormis lors d'allergie au platine (voir 1<sup>ère</sup> partie).

### 3- Indications du carboplatine en cancérologie des carnivores domestiques

Les études cliniques publiées à ce jour concernent majoritairement le chien mais le carboplatine est également utilisable chez le chat, en particulier dans le traitement des carcinomes épidermoïdes. Les paragraphes suivants étudient les publications relatives à l'utilisation du carboplatine chez le chien et le chat.



### 3.1- Indications du carboplatine chez le chien

Ce paragraphe n'aborde pas l'utilisation du carboplatine dans les tumeurs naso-sinuses, sujet faisant l'objet de la troisième partie de la thèse.

#### 3.1.1- Carboplatine et ostéosarcome

Le cisplatine seul ou en alternance avec la doxorubicine est le protocole classiquement recommandé en complément de l'amputation lors d'ostéosarcome appendiculaire. (9, 68, 79, 82, 98, 102, 120, 123, 132). C'est en utilisant ces 2 drogues alternées que Chun et coll ont observé la plus longue médiane de survie décrite à ce jour (540 jours) (24). Les publications précédentes rapportent des médianes de survie allant de 262 jours à 413 jours en prescrivant le cisplatine seul ou en alternance avec la doxorubicine. Toutefois, une série ultérieure non publiée du même auteur de 34 cas supplémentaires traités en alternant cisplatine et doxorubicine ne décrit une survie que de 10 mois, ce qui est alors comparable aux autres études (21).

Une première publication de 1996 (10) décrit sur 48 cas une survie moyenne de 321 jours et 35,4 % d'animaux vivants à 1 an. Les modalités thérapeutiques sont une amputation suivie de 4 séances de carboplatine à 300 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines. Les résultats sont donc comparables à ceux obtenus avec le cisplatine, avec un produit moins toxique et plus simple d'emploi.

En 2003, Bailey publie une série de 24 cas traités par amputation puis carboplatine (175 mg/m<sup>2</sup>) et doxorubicine (15 mg/m<sup>2</sup>), administré à 24 heures d'intervalle toutes les 3 semaines, 4 fois en tout (4). La médiane obtenue est de 235 jours, ce qui est sensiblement inférieur aux données publiées. L'explication vient probablement d'une maîtrise encore partielle chez le chien des protocoles de chimiothérapie combinée faisant appel à 2 drogues en diminuant la posologie de chacune, en espérant cumuler leur efficacité. Or, l'efficacité d'une substance anti-cancéreuse est directement fonction de la dose utilisée et n'est bien connue chez le chien que pour la posologie classiquement préconisée.

Par ailleurs, à ce jour, seule l'étude de Bergman confère au carboplatine une action anti-cancéreuse sur l'ostéosarcome comparable à celle du cisplatine et le carboplatine semble décevant lors d'ostéosarcome chez l'homme (146). Une étude comparative entre le

carboplatine (300 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines, 4 fois en tout) et le cisplatine (encapsulé en liposomes) a été conduite et publiée en 2002 (137) sur 40 chiens atteints d'ostéosarcomes appendiculaires. Outre une bonne tolérance même sans protocole de diurèse et d'hyperhydratation, le cisplatine encapsulé a permis une survie significativement plus longue que le carboplatine. D'autres études sont donc vraisemblablement nécessaires pour préciser l'intérêt du carboplatine en chimiothérapie adjuvante lors d'ostéosarcome chez le chien.

Il est cependant intéressant de signaler un cas d'ostéosarcome synovial traité par amputation suivi de 4 séances de carboplatine à 300 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines avec une survie de 15 mois (127). Or, l'ostéosarcome extra-squelettique est une tumeur rare et réputée fortement agressive (60 à 80 % de métastases à distance chez le chien ou chez l'homme) (5, 107). La survie décrite ici est supérieure à celle des séries publiées (69, 74), dans lesquelles la mise en place d'une chimiothérapie est un facteur pronostique positif. Le carboplatine contribue donc probablement dans ces cas à améliorer le temps de rémission.

Dans une autre publication, le carboplatine a permis une survie particulièrement longue (5 mois) sur un ostéosarcome ostéoblastique de l'axis chez un chien en complément d'une chirurgie de décompression (30). Cette tumeur est très agressive (survie de 2 semaines en l'absence de traitement), en raison notamment des complications neurologiques. Le carboplatine a été utilisé ici en remplacement du cisplatine, très mal toléré par l'animal lors de la première injection. Le chien a reçu 3 injections de carboplatine à 300 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines.

### 3.1.2- Carboplatine et mélanome malin buccal

Le mélanome malin est la tumeur buccale la plus fréquente chez le chien. Il s'agit d'une tumeur très agressive à l'origine de métastases dans 80 % des cas (129). Le traitement préconisé est une chirurgie large et/ou un protocole de radiothérapie (tumeur radiosensible) car le taux de récurrence locale est très élevé, généralement supérieur à 50 % (139). Les médianes de survie précédemment décrites vont de 7 à 9 mois (6, 11, 129, 139).

Freeman publie en 2003 une série de 39 cas de mélanome malin buccal dont l'exérèse chirurgicale est incomplète (41). Une radiothérapie par mégavoltage est mise en place à raison d'une séance hebdomadaire de 6 Gray (dose totale délivrée : 36 Gray). Ce schéma atypique de

radiothérapie permet de coupler chaque séance à une injection préalable (1 heure avant l'irradiation) de chimiothérapie à dose réduite : cisplatine de 10 à 30 mg/m<sup>2</sup> ou carboplatine à 90 mg/m<sup>2</sup>. Le but est alors d'améliorer l'effet de la radiothérapie en diminuant les possibilités de réparation cellulaire (50). A cette dose plus faible, l'effet de la chimiothérapie sur la dissémination métastatique est incertain (49). Le taux de récurrence locale observé est de 15 % et la médiane de survie de 12 mois. Ces résultats, nettement meilleurs que ceux déjà publiés, présentent toutefois quelques limites :

- L'absence de groupe témoin
- La faible taille des échantillons
- La prédominance de tumeur en stade I (envahissement local strict)

Dans une étude récente (113), le carboplatine a montré un effet bénéfique sur le ralentissement de la croissance des mélanomes malins en stade III (avancé : envahissement ganglionnaire et/ou général) à la dose de 300 à 350 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines sans limitation de temps. Une amélioration ou une stabilisation de la maladie est observée dans 64 % des cas, ce qui est intéressant sur des stades avancés.

### 3.1.3- Carboplatine et tumeurs vésicales

La tumeur vésicale la plus fréquente est le carcinome transitionnel mais des carcinomes indifférenciés ou des carcinomes épidermoïdes sont également rencontrés. De façon générale, il s'agit chez le chien de tumeurs agressives localement (impliquant le trigone donc d'accès chirurgical délicat) et à distance (métastases fréquentes et précoces). Les médianes de survie varient de 4 à 9 mois selon les études (23, 53, 96). La thérapeutique optimale consiste en une cytoréduction chirurgicale (la plus large possible), suivie d'une radiothérapie per ou post opératoire et d'une chimiothérapie (piroxicam +/- substance anti-cancéreuse) (64, 88, 121). Lors de tumeur très invasive, une chimiothérapie palliative seule peut être proposée mais une rémission est alors observée dans moins de 25 % des cas (65, 121). Les complications liées à l'emploi du cisplatine ont conduit à essayer le carboplatine dans cette indication. Ce dernier avait en effet montré un effet intéressant sur ce type tumoral chez l'homme et dans les études préliminaires ou *in vitro*. (20, 59, 115)

Chun publie en 1997 une série de 14 cas de carcinomes transitionnels de la vessie ayant reçu du carboplatine à 300 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines sans limitation de durée (chimiothérapie palliative sur des tumeurs non résécables en totalité) (22). Seul 1 chien présente une stabilisation du processus et tous les autres une progression de la maladie qui motive l'utilisation d'une autre molécule anti-cancéreuse au bout d'une moyenne de 41 jours chez 10 patients. Dans cette étude, le carboplatine ne s'est pas montré efficace lors de carcinome transitionnel de la vessie. Une étude rétrospective de 25 cas de carcinomes vésicaux inopérables (dont 22 carcinomes transitionnels) est publiée en 2000 et met en évidence une médiane de survie significativement meilleure pour le groupe traité par une association doxorubicine ou mitoxantrone/cisplatine ou carboplatine que pour le groupe recevant un dérivé du platine seul. Les médianes de survie sont respectivement de 358 jours et 132 jours (114). De plus, 358 jours est un résultat nettement supérieur à ceux déjà connus sur des tumeurs non résécables. Dans cette étude, les patients traités au carboplatine ont une médiane de survie de 365 jours contre 203 jours pour ceux traités au cisplatine. Cette différence n'est cependant pas statistiquement significative car les échantillons sont de trop petite taille.

En conclusion, le carboplatine semble être une molécule intéressante dans le traitement des carcinomes vésicaux utilisée en alternance toutes les 3 semaines avec la doxorubicine. Par ailleurs, il peut être plus aisément associé au piroxicam alors que l'association piroxicam/cisplatine est particulièrement néphrotoxique (75).

#### 3.1.4- Autres indications du carboplatine

Une étude rétrospective publiée en 2002 a montré un effet anti-tumoral des dérivés du platine (cisplatine ou carboplatine) sur l'adénocarcinome du sac anal (43 cas). La médiane de survie observée est de 6 mois (8).

La carboplatine a également été proposé en injection intra-cavitaire lors de mésothéliome (57).

De manière générale, le carboplatine peut être envisagé en traitement adjuvant ou palliatif des cancers épithéliaux chez le chien.

### 3.2- Indications du carboplatine chez le chat

Le carcinome épidermoïde est la tumeur buccale la plus fréquente chez le chat. Le pronostic est sombre malgré la mise en place d'une radiothérapie et/ou d'une chimiothérapie (mitoxantrone) avec des médianes de survie de 132 à 180 jours. Le carboplatine ayant montré un effet sur ce type tumoral dans les études de phase I, une série de 9 cas est publiée en 1998 (145). Chaque sujet reçoit un protocole de radiothérapie par mégavoltage et en même temps 3 séances de carboplatine à 210 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines. Le rôle du carboplatine est de potentialiser l'effet cytotoxique de la radiothérapie (147, 148). La médiane de survie est de 161 jours avec une bonne tolérance et une qualité de vie satisfaisante selon les propriétaires. Rappelons toutefois que la radiothérapie interstitielle par fils d'iridium peut être d'un grand intérêt dans certaines localisations de carcinomes épidermoïdes, sublinguales en particulier).

Chez le chat, il est important de citer la grande efficacité du carboplatine sur les carcinomes épidermoïdes de la truffe en injection intra-tumorale (130). Le carboplatine est dilué dans de l'huile de sésame à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> et injecté directement dans la tumeur sous anesthésie (injection douloureuse) toutes les semaines pendant 4 semaines. Il est important d'étendre l'injection aux marges tumorales car c'est à ce niveau que la récurrence se produit le plus souvent (101). L'huile de sésame agit en tant que support de relargage progressif et limite la résorption systémique du carboplatine depuis le site lésionnel. Aucune toxicité générale du carboplatine n'est observée dans cette étude. Le taux de rémission complète est de 70 % avec cette technique avec un pourcentage de survie à 1 an de 55 % tous stades confondus. La régression tumorale se fait progressivement, permettant une réépithélialisation par de la peau saine. Dans cette étude, deux cas ayant récidivé ont été traités avec succès une seconde fois (101).

A l'image du chien (voir 3<sup>e</sup> partie), le carboplatine semble être la molécule de choix dans le traitement de l'adénocarcinome nasal chez le chat, seul ou en association avec la radiothérapie (38, 101).

Le carboplatine pourrait également être intéressant dans le traitement des fibrosarcomes du chat à fraction proliférative élevée (75). Dans une étude sur 7 chats présentant une récurrence sarcomateuse après chirurgie et radiothérapie, la doxorubicine ou le carboplatine ont été utilisés avec un relatif succès. La médiane de survie observée est de 3,5 mois mais 2 chats sont encore vivants à 10 et 22 mois (29).

### III- Utilisation du carboplatine dans 11 cas de tumeurs des cavités nasales chez le chien

Quelques données générales sur les tumeurs des cavités nasales sont abordées dans un premier temps, puis l'étude clinique proprement dite est présentée suivie d'une discussion sur les résultats obtenus.

#### 1- Les tumeurs des cavités nasales (33, 92, 100)

Les tumeurs des cavités naso-sinusales sont rares et atteignent plus fréquemment le chien que le chat. Elles représentent moins de 2 % de l'ensemble des tumeurs mais 60 à 80 % des tumeurs du tractus respiratoire chez le chien. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome et le pronostic est de façon générale sombre. Ces cancers étant le plus souvent radiosensibles, la radiothérapie représente une possibilité thérapeutique intéressante.

#### 1.1- Epidémiologie

L'âge médian des animaux atteints est de 10 ans, chez le chien comme chez le chat. Il n'existe pas de prédisposition de race mais les mâles semblent préférentiellement touchés. Les chiens dolichocéphales présentent un risque pour ce type de tumeur nettement supérieur aux races brachycéphales. L'inhalation et l'action locale de certaines particules (polluants de l'environnement notamment) pourraient jouer un rôle dans la genèse de ces tumeurs. Ceci expliquerait la prédisposition des races "à nez allongé" qui possèdent une surface d'échange plus grande.

## 1.2- Histologie

Quelques rares tumeurs bénignes sont décrites (papillome, fibrome) mais les tumeurs des cavités nasales sont primitives et malignes dans plus de 90 % des cas. Les cancers épithéliaux (carcinomes notamment) sont les plus fréquents et représentent 60 % des cas. Les tumeurs mésenchymateuses dérivant du squelette ou des tissus mous représentent environ 30 à 35 % des cas : sont rapportés des chondrosarcomes, fibrosarcomes, ostéosarcomes, myxosarcomes, hémangiosarcomes, lymphosarcomes (plus fréquents chez le chat et rarement associés à un test positif pour le virus de la leucose). Quelques autres types tumoraux sont décrits de façon anecdotique (mélanomes, tumeurs neuro-endocrines, sarcomes de Sticker...).

## 1.3- Pronostic

Il s'agit de cancers d'agressivité locale métastasants tardivement (ganglions, poumons, foie), dont le pronostic demeure réservé à sombre, de par l'envahissement loco-régional (sinus, orbite, encéphale) et le diagnostic souvent tardif. La survie en l'absence de traitement varie de 3 à 7 mois selon la nature histologique.

## 1.4- Signes cliniques (Voir tableau VI)

Ils sont peu spécifiques en début d'évolution et répondent bien souvent de façon transitoire à une antibiothérapie, ce qui conduit à un retard de diagnostic (après 3 mois d'évolution en moyenne). Les principaux signes d'appel sont une épistaxis unilatérale, un épiphora et une déformation de la face. Retenons que 70 % des affections naso-sinusales du chien sont d'origine tumorale (3, 39). Le diagnostic différentiel se veut cependant rigoureux incluant chez le chien l'aspergillose, les rhinites bactériennes (lors d'affections parodontales en particulier), parasitaires ou allergiques, les corps étrangers, les troubles de l'hémostase et les traumatismes. La cryptococcose et les rhinites virales sont également à rechercher chez le chat.



Tableau VI : Signes cliniques lors de tumeur naso-sinusale

<p><b>Symptômes respiratoires</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jetage muco-purulent ou épistaxis unilatérale puis bilatérale en fin d'évolution après effondrement de la cloison nasale</li> <li>- Eternuements, ronflements</li> <li>- Toux, dyspnée</li> </ul>
<p><b>Symptômes physiques</b> (Apparition tardive)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déformation de la face ou du palais</li> <li>- Epiphora, exophtalmie</li> <li>- Procidence de la 3<sup>e</sup> paupière</li> </ul>
<p><b>Symptômes neurologiques</b> (par envahissement de la lame criblée de l'ethmoïde puis de l'encéphale)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles du comportement</li> <li>- Convulsions</li> <li>- Ataxie</li> </ul>

### 1.5- Diagnostic

Il doit être établi le plus précocement possible et conduire aux 2 critères clés du pronostic : le type histologique et le bilan d'extension local. Après un recueil de l'anamnèse et un examen clinique approfondis, un examen hémato-biochimique, un bilan de l'hémostase (si les saignements dominant) et des examens sérologiques (en cas de suspicion d'aspergillose ou d'ehrlichiose) permettent d'avancer dans la démarche diagnostique. Les cultures bactériennes sont inutiles car les contaminations sont fréquentes. Elles ne font que retarder le diagnostic. Un bilan d'extension (palpation +/- cytoponction ganglionnaire, radiographie pulmonaire) est réalisé avant d'effectuer un ou plusieurs des examens complémentaires suivants (concernant les cavités nasales).

#### 1.5.1- Radiographie (91)

Un bon positionnement est délicat à réaliser et nécessite une anesthésie générale. Elle est le plus souvent insuffisante au diagnostic. Les tumeurs sont des lésions prolifératives et lytiques en région moyenne et/ou caudale.

### 1.5.2- Tomodensitométrie

En permettant une « désuperposition » des structures et une meilleure définition, la tomodensitométrie est beaucoup plus performante pour le diagnostic, le bilan d'extension et donc le choix des possibilités thérapeutiques en fonction du pronostic. (planche de photo avec différents degrés d'envahissement).

### 1.5.3- Rhinoscopie

Elle facilite le prélèvement du tissu anormal mais le bilan d'extension demeure incomplet en région caudale. Elle peut permettre le repérage de parasite ou l'exérèse de corps étranger par un opérateur expérimenté.

Au plan de l'imagerie, toutes les techniques requièrent une anesthésie générale donc ce critère n'est pas discriminant. L'examen tomodensitométrique semble le plus performant, car rapide, peu invasif et fournissant le maximum d'informations nécessaires au diagnostic et à la décision thérapeutique.

### 1.5.4- Prélèvement pour histologie

L'examen cytologique du rinçage nasal peut être diagnostique dans 50 % des cas d'après certains auteurs mais un résultat négatif n'autorise pas à exclure une tumeur, donc l'intérêt reste limité.

La cytoponction à l'aiguille fine est intéressante lors d'effondrement osseux.

La biopsie se réalise le plus simplement par voie nasale directe (attention, ne pas enfoncer l'instrument au delà du canthus interne de l'œil afin de ne pas pénétrer la lame criblée), par guidage endoscopique ou par rhinotomie, méthode toutefois plus invasive. Il ne semble pas

que les biopsies guidées par endoscopie permettent plus souvent le diagnostic que les biopsies par voie nasale directe (135).

## 1.6- Traitement

Son but est d'obtenir un contrôle local de la tumeur. Le choix de la stratégie thérapeutique dépend du stade de la tumeur. Le tableau VII résume l'essentiel du choix thérapeutique.

Tableau VII : Stades des tumeurs naso-sinusales et attitude thérapeutique (d'après 79)

<b>Stade clinique de la tumeur</b>	<b>Attitude thérapeutique</b>	<b>Survie moyenne</b>	<b>Survie à 1 an</b>	<b>Survie à 2 ans</b>
<p align="center"><b>Stade I</b> Atteinte nasale sans ostéolyse <i>28,2 % des cas</i></p>	<p align="center">Radiothérapie curative après exérèse totale Radiothérapie palliative après exérèse partielle</p>	32 mois	100 %	90 %
<p align="center"><b>Stade II</b> Ostéolyse ou atteinte sinusale <i>51,3 % des cas</i></p>	<p align="center">Radiothérapie palliative +/- Chirurgie cytoréductrice Chimiothérapie palliative</p>	15,3 mois	40 %	25 %
<p align="center"><b>Stade III</b> Atteinte orbitaire et/ou cérébrale <i>20,5 % des cas</i></p>	<p align="center">Traitement symptomatique des complications (corticoïdes, antibiotiques) Radiothérapie palliative Chimiothérapie palliative</p>	6,5 mois	0 %	0 %

### 1.6.1-Traitement chirurgical (56)

L'abord chirurgical des cavités nasales peut se faire par voie dorsale ou ventrale. Cette dernière, plus élégante, offre l'avantage de ne pas laisser de cicatrice visible et de limiter les complications d'emphysème notamment. Elle est la plus indiquée chez les races brachycéphales car l'abord dorsal y est considérablement réduit. Néanmoins, elle n'autorise

pas une bonne visualisation des régions proximales et ethmoïdales des cavités nasales et ne permet pas la mise en place de drains, ni l'exploration des sinus frontaux. La rhinotomie ventrale doit donc être réservée aux tumeurs peu envahissantes situées en région moyenne des cavités nasales.

La technique la plus employée est la suivante (25) :

- Incision médiane de la muqueuse palatine du croc à la 4<sup>e</sup> prémolaire
- Elévation et réclinaison du périoste
- Isolement des artères palatines majeures
- Section à l'ostéotome ou à la scie oscillante du palais dur sur une surface dépendante des lésions sous-jacentes (ne pas dépasser caudalement la zone de pénétration des artères palatines)
- Retrait du volet osseux
- Curetage aisé de la région maxillaire des cornets nasaux
- Suture hermétique de la muqueuse palatine

En pratique, l'abord dorsal est souvent préféré lors de tumeurs naso-sinusales car il permet une meilleure exposition des sites à cureter et également la pose de drains si nécessaire. Par ailleurs, les races les plus fréquemment atteintes sont méso ou dolichocéphales, ce qui rend le site chirurgical suffisamment large. La technique est la suivante (25):

- Incision cutanée de la base de la truffe au bord supérieur des orbites
- Isolement et réclinaison du fascia sous-cutané
- Dissection du périoste et réclinaison (le conserver dans des compresses imbibées de sérum physiologique)
- Réalisation d'un volet osseux à l'ostéotome ou à la scie oscillante (photo à scanner), la surface est dépendante de la lésion sous-jacente ;
- Curetage bien large des tissus tumoraux et pose de drains si nécessaire.
- Repositionnement et suture hermétique du périoste. La remise en place du volet osseux n'est pas utile et pose des difficultés techniques non justifiées par le bénéfice attendu.
- Fermeture classique des tissus sous-cutanés et de la peau

Il est préférable de maintenir les animaux en hospitalisation pendant 48 heures minimum afin de juguler les saignements assez fréquents. Les chiens supportent généralement très bien cette intervention, mais l'aspect post-opératoire peut parfois être impressionnant pour le propriétaire qui doit impérativement être prévenu.

Lors de tumeur naso-sinusale, l'acte chirurgical seul est inutile et doit être complété par une radiothérapie et, si besoin, par une chimiothérapie.

#### 1.6.2- Radiothérapie (1, 28, 90, 131, 141)

Les adénocarcinomes et les sarcomes sont radiosensibles. Lors de tumeur de stade I, une radiothérapie, qui peut alors être curative, doit être proposée après exérèse chirurgicale. La dose à délivrer est de 40 à 50 Gy répartie en 3 séances par semaine pendant 4, 5 ou 6 semaines.

La radiothérapie intervient à titre palliatif lors d'exérèse incomplète (stade II).

Chez le chat, une survie moyenne de 19 mois est rapporté après rhinotomie et radiothérapie.

Lors de lymphome, la radiothérapie est également indiquée, plus ou moins associée à une chimiothérapie pour éviter la généralisation du lymphome.

#### 1.6.3- Chimiothérapie

Les dérivés du platine (cisplatine, carboplatine) peuvent être proposés en traitement adjuvant de tumeur de stade II ou en traitement palliatif sur les tumeurs très étendues localement et/ou métastasées (stade III) en vue d'allonger la survie des patients.

La prise en charge optimale de ces tumeurs très agressives repose sur un diagnostic précoce et complet (fondé essentiellement sur l'examen tomodensitométrique) et sur une thérapeutique invasive associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie si besoin. Le traitement de choix reste sans aucun doute la radiothérapie.

## 2- Etude rétrospective : 11 cas de tumeurs des cavités nasales chez le chien

### 2.1- Objectifs

Le but de cette étude rétrospective est d'évaluer la tolérance et la réponse clinique au carboplatine chez 11 chiens atteints spontanément de tumeurs des cavités nasales. Le diagnostic et le bilan d'extension est établi par examen tomodensitométrique et confirmation histologique. Une discussion avec comparaison aux données de la littérature est ensuite effectuée.

### 2.2- Matériel et méthode

Le tableau VIII récapitule les 11 cas de l'étude, en précisant les caractéristiques du chien, le type histologique de la tumeur, le stade tumoral (degré d'extension à l'examen tomodensitométrique), les modalités thérapeutiques (implication du carboplatine en particulier) et la durée de survie.

Les chiens sont suivis entre 1999 et 2002 au centre de cancérologie vétérinaire de Maisons-Alfort pour 10 d'entre eux et à la clinique vétérinaire Saint-Bernard (Lomme, Nord) pour l'un d'entre eux.

A chaque visite, un examen clinique complet est réalisé pour tous les chiens, ainsi qu'un bilan hémato-biochimique initial. Les antécédents et les traitements préalables sont consignés. Chaque patient subit un examen tomodensitométrique au moment du diagnostic. D'autres examens tomodensitométriques peuvent être renouvelés ensuite, pour le suivi et le diagnostic d'éventuelles récurrences (8 cas).

Le carboplatine est administré à la dose de  $300 \text{ mg/m}^2$  de surface corporelle toutes les 3 semaines par voie intraveineuse stricte (voir annexe 1 : table de conversion poids/surface).

Les animaux de l'étude reçoivent entre 4 et 7 injections au total. Une numération formule sanguine est réalisée juste avant chaque injection. La séance de chimiothérapie est reportée si au moins l'un des critères suivants n'est pas respecté:

- Leucocytes  $> 4000/\text{mm}^3$
- Plaquettes  $> 100000/\text{mm}^3$
- Neutrophiles  $> 2500/\text{mm}^3$

Outre le suivi hématologique, la tolérance à la chimiothérapie est évaluée par l'examen clinique et par un questionnaire du propriétaire. La réponse au traitement est estimée par l'état général du patient (conservation de l'appétit, suivi du poids), par l'examen clinique (persistance ou réapparition d'un jetage en particulier) et par l'examen tomodensitométrique quand il est réalisé (8 cas sur 11).

L'analyse statistique repose sur un calcul des moyennes et des médianes de survie en fonction du stade tumoral.

**Tableau VIII : Récapitulatif des 11 cas de l'étude**

CAS	CHIEN	TYPE HISTOLOGIQUE	STADE TUMORAL	MODALITES THERAPEUTIQUES	CARBOPLATINE		SURVIE MOIS
					TYPE DE CHIMIOTHERAPIE	NOMBRE DE SEANCES	
<b>1</b>	Shetland M 12 ans	Adénocarcinome	<b>II</b> ostéolyse maxillaire extension sous-cutanée	Chirurgie Radiothérapie (12)	Palliative	4	<b>10</b>
<b>2</b>	Golden Retriever F 6 ans	Sarcome	<b>II</b> ostéolyse maxillaire	Chirurgie Radiothérapie (12)	Adjuvante	4	<b>15</b>
<b>3</b>	Berger Allemand M 12 ans	Adénocarcinome	<b>II</b> extension sinusale	Chirurgie Radiothérapie (12)	Palliative	6	<b>12</b>
<b>4</b>	Croisé M 11 ans	Adénocarcinome	<b>III</b> ostéolyse extension orbitaire	Radiothérapie (12)	Palliative	4	<b>12</b>
<b>5</b>	Bearded Collie F 11 ans	Carcinome	<b>II</b> extension sinusale	Chirurgie Radiothérapie (12)	Palliative	7	<b>29</b>
<b>6</b>	Teckel M 6 ans	Adénocarcinome	<b>III</b> atteinte bilatérale extension orbitaire et encéphalique	Radiothérapie (12)	Palliative	4	<b>5</b>
<b>7</b>	Teckel M 14 ans	Adénocarcinome	<b>II</b> ostéolyse maxillo-palatine	Radiothérapie (12)	Palliative	5	<b>4</b>
<b>8</b>	Caniche F 10 ans	Adénocarcinome	<b>III</b> atteinte bilatérale extension orbitaire et encéphalique	Radiothérapie (6)	Palliative	6	<b>6</b>
<b>9</b>	Croisé M 6 ans	Carcinome	<b>II</b> extension sinusale	Chirurgie Radiothérapie (12)	Palliative	6	<b>34</b>
<b>10</b>	Golden Retriever F 8 ans	Carcinome	<b>III</b> ostéolyse de la lame criblée	Chirurgie Radiothérapie (12)	Palliative	6	<b>11</b>
<b>11</b>	Shar-Pei F 11 ans	Adénocarcinome	<b>III</b> extension orbitaire ostéolyse de la lame criblée	Chirurgie Radiothérapie (12)	Palliative	6	<b>12</b>

M : mâle F : femelle

Pour la radiothérapie, le chiffre entre parenthèses indique le nombre de séances pratiquées.



## 2.3- Résultats

### 2.3.1- Répartition des animaux

Onze chiens ont été inclus dans cette étude avec un âge moyen de 9,7 ans (6 à 14 ans). La répartition sexuelle est de 5 femelles (45 %) et de 6 mâles (65 %). L'effectif est constitué de 9 chiens de races pures et de 2 chiens de races croisées. Les chiens de grand format (>30 kg) sont les plus représentés avec 6 sujets, puis les chiens de moyen format (poids vif compris entre 15 et 30 kg) avec 2 sujets, et enfin 3 sujets de petit format (<15 kg). Aucune prédisposition raciale ou sexuelle n'est mise en évidence.

### 2.3.2- Examen clinique et examens complémentaires

Dans tous les cas, les signes cliniques en rapport avec la tumeur nasale sont un jetage unilatéral muco-purulent, parfois hémorragique. Un épiphora ipsilatéral est rapporté dans 1 cas (Cas 4 avec extension rétro-orbitaire de la tumeur). Aucun des cas étudiés ne présente de déformation de la face ou du palais.

Chaque patient a subi un examen tomodensitométrique pour le diagnostic de la tumeur de la cavité nasale, puis 8 patients sur 11 ont bénéficié de 1 à 4 contrôles tomodensitométriques au cours du traitement.

### 2.3.3- Modalités thérapeutiques

Un acte chirurgical (rhinotomie dorsale avec curetage large) a été entrepris dans 7 cas sur 11 (voir tableau VIII), afin de pratiquer l'exérèse de tissu tumoral la plus large possible ou tout au moins une cytoréduction. Une radiothérapie externe (bombe au cobalt) adjuvante a systématiquement suivi la chirurgie dans ces 7 cas (dose totale délivrée de 36 Gray en 12 fractions de 3 Gray).

Les 4 autres cas ne pouvaient bénéficier d'une exérèse chirurgicale, étant donnée l'extension locale du processus tumoral. Une radiothérapie externe palliative a alors été réalisée (dose totale délivrée de 36 Gray en 12 fractions de 3 Gray).

La chimiothérapie au carboplatine est instaurée selon différentes modalités. Le carboplatine est prescrit en tant que chimiothérapie palliative dans 10 cas et en chimiothérapie adjuvante dans le cas 2 (cet animal ne décédera d'ailleurs pas de l'évolution de la tumeur nasale). Il est utilisé en première intention dans 7 cas lors de processus tumoral d'emblée étendu, pour lequel la chirurgie et/ou la radiothérapie ne sont pas suffisantes (stade III ou stade II avancé). Il sera prescrit après une durée d'évolution allant de 7 à 21 mois dans 4 cas, lors de tumeur traitée au départ par chirurgie et radiothérapie adjuvante pour lesquels une récurrence non opérable est observée ensuite.

#### 2.3.4- Réponse au traitement

Pour le cas pour où le carboplatine a été prescrit en chimiothérapie adjuvante à l'association chirurgie/radiothérapie, la réponse est excellente pour le sarcome nasal mais le chien décède 15 mois plus tard d'un lymphosarcome multicentrique, sans récurrence de la tumeur nasale.

La réponse thérapeutique est nettement meilleure pour les tumeurs de stade II (atteinte nasale avec ostéolyse et/ou extension sinusale : 6 cas) qui montrent une survie moyenne de 17,3 mois, et une survie médiane de 13,5 mois (allant de 4 à 34 mois). Les chiens atteints de tumeurs de stade III (5 cas) ont une survie moyenne de 9,2 mois et médiane de 11 mois (allant de 5 à 12 mois).

La survie globale (stades II et III confondus) est de 13,6 mois en moyenne et de 12 mois en médiane. Ces résultats, ainsi que les survies à 1 an et 2 ans sont résumés dans le tableau IX.

Tableau IX : Résultats de l'étude : durées de survie en fonction du stade tumoral

<b>Stade</b>	<b>Survie moyenne</b>	<b>Survie médiane</b>	<b>Survie à 1 an</b>	<b>Survie à 2 ans</b>
II	17,3 mois	13,5 mois	66 %	33 %
III	9,2 mois	11 mois	40 %	0 %
II + III	13,6 mois	12 mois	64 %	18 %

### 2.3.5- Tolérance au traitement

Il n'est observé aucun effet secondaire à l'utilisation du carboplatine, tant au plan clinique qu'au plan hématologique. Une fatigue exacerbée est couramment rapportée dans la semaine suivant l'injection de carboplatine mais sans conséquence notable pour l'animal (8 cas sur 11).

## 2.4- Discussion

Il convient maintenant de comparer les résultats obtenus aux données rapportées dans la littérature.

### 2.4.1- Cadre de l'étude

Au terme de cette étude, le carboplatine apparaît comme un traitement complémentaire intéressant lors de tumeur nasale, en association avec la radiothérapie et la chirurgie si elle est réalisable. Le carboplatine semble montrer un intérêt particulier dans la prise en charge des tumeurs localement très envahissantes (stades III notamment) pour lesquelles les traitements habituels seuls sont souvent décevants.

La confrontation de nos résultats aux données de la littérature est délicate pour plusieurs raisons :

- Les séries publiées sur les tumeurs des cavités nasales sont nombreuses (voir tableau X) mais sont très difficilement comparables entre elles. En effet, les modalités thérapeutiques sont toujours différentes, en particulier pour la radiothérapie (ortho ou mégavoltage, guidage tomодensitométrique ou non, dose totale délivrée et fractionnement très disparates), autant de facteurs capables d'influencer l'efficacité de la technique. Il devient alors délicat de tenter de comparer les médianes de survie des différentes séries. Cet inconvénient est toutefois fréquent en cancérologie, discipline en progression permanente, pour laquelle de nombreux protocoles différents sont proposés pour chaque tumeur.

- De plus, la classification en stades (définis par le degré d'envahissement local de la tumeur) n'est apparue que récemment avec l'avènement du scanner. Or, il est maintenant admis que l'extension locale de la tumeur conditionne fortement le pronostic vital. De nombreuses études antérieures sont exploitées tous stades confondus.
- Une seule étude de 1995 rapporte l'utilisation du carboplatine mais à une dose inférieure à la nôtre ( $150 \text{ mg/m}^2$ ) à raison de 3 séances en au total. La radiothérapie associée est de basse énergie alors que la technique utilisée dans notre étude est de haute énergie (83).

Aucune série déjà publiée n'est donc complètement comparable à celle-ci.

#### 2.4.2- Limites de notre étude

Cette série de 11 cas est critiquable en différents points. Avant tout, le faible nombre de cas est toujours un obstacle à l'élaboration de conclusions représentatives. Toutefois, la difficulté de recenser des cas suffisamment documentés explique cet effectif. Par ailleurs, la présence de tumeurs à divers stades évolutifs limite encore le nombre de cas pour chaque catégorie. Néanmoins, l'existence de 2 échantillons (tumeurs de stades II et III) permet de comparer l'intérêt du carboplatine dans 2 situations cliniques. Le dernier facteur limitant de notre étude est l'absence de groupe témoin non traité au carboplatine. Cette lacune peut difficilement être comblée par les données de la littérature peu comparables entre elles (voir paragraphe 2.4.1).

#### 2.4.3- Intérêts de notre étude

Il s'agit d'une des seules séries sur les tumeurs nasales où les modalités thérapeutiques sont homogènes et objectivement choisies en fonction du stade tumoral. La chirurgie est pratiquée quand le degré d'envahissement local le permet. La radiothérapie est toujours utilisée selon la même technique (méga voltage), à la même dose totale délivrée et avec le même fractionnement. La chimiothérapie au carboplatine est réalisée avec une dose semblable et à la même fréquence dans chaque cas ( $300 \text{ mg/m}^2$  toutes les 3 semaines). Cette homogénéité dans

les modalités thérapeutiques permet une meilleure représentativité des résultats obtenus car les durées de survie correspondent à la même procédure de traitement. Cette qualité est rarement rencontrée car les séries existantes regroupent souvent des animaux traités de manière différente.

#### 2.4.4- Confrontation des résultats

Au plan épidémiologique, l'âge moyen des chiens atteints est semblable dans le groupe étudié et dans la littérature, soit entre 9 et 10 ans (71). Une étude de 2003 (12) rapporte une moyenne d'âge de 7 ans mais sur très peu d'animaux (6 cas). Il n'existe pas de prédisposition sexuelle, conformément à la littérature la plus récente, bien qu'une prédisposition des mâles ait été décrite auparavant. Les chiens de notre série ont tous une conformation dolicho ou mésocéphale et le risque de développer une tumeur nasale est identique chez les races croisées et les races pures, ce qui correspond aux données de la littérature.

Au plan des résultats, les médianes de survie observées dans notre étude sont très honorables, sous réserve des possibilités de comparaison avec les résultats déjà publiés. Afin d'améliorer la comparaison, elle se limitera aux séries qui utilisent une classification en stades fonction de l'extension locale de la tumeur, car c'est ce critère qui conditionne majoritairement la survie. Le tableau X recense les différentes séries de tumeurs nasales publiées, avec la date, le nombre de cas, les caractéristiques de l'étude et les résultats obtenus.

C'est en 1993 que, pour la première fois, Theon et coll. évoquent une classification en 2 stades dans une série de 77 cas traités par cobalthérapie (128). Ils décrivent alors une médiane de survie globale de 12,6 mois mais les tumeurs de stade I (localisation nasale stricte) étaient fortement représentées, ce qui affecte favorablement le pronostic.

En 1996, Ladue et coll. publient une série de 130 cas avec une survie médiane de 8,9 mois : 17,2 mois pour les stades I et 7 mois pour les stades II (71). Néanmoins, en dépit de ce nombre impressionnant de cas, les modalités thérapeutiques sont extrêmement variables d'un cas à l'autre et, par conséquent, les conclusions peu exploitables.

La même année, un article rapporte une série 13 cas de tumeurs nasales stade I et II traités par radiothérapie de haute énergie (accélérateur de particules) puis implantation dans le muscle infra-épineux d'un système de relargage permanent de cisplatine à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup> durant 21 jours (73). Les cas sont bien homogènes et la survie observée très intéressante (médiane de 19 mois). Il n'y a pas de groupe témoin mais la survie médiane d'un groupe de chiens traités par radiothérapie seule dans la même structure vétérinaire est 10,6 mois. Attention cependant car la répartition en stades n'est pas précisée pour ce lot utilisé comme témoin. Ce dispositif de relargage de cisplatine est constitué d'un polymère d'acide lactique imprégné de cisplatine. Il peut être implanté sur le site tumoral pour obtenir une forte concentration locale (cas des ostéosarcomes en particulier) ou à distance (comme décrit ici). Il libère des quantités sériques mesurables de cisplatine durant 21 jours, ce qui correspond à la durée approximative de la radiothérapie. De plus, Le cisplatine potentialise la radiothérapie en diminuant les capacités de réparation cellulaire des dommages créés sur l'ADN par les radiations ionisantes. Il apparaît donc très intéressant pour les raisons suivantes :

- une toxicité minimale du cisplatine car la myélosuppression n'apparaît qu'au delà de 120 mg/m<sup>2</sup>. Une réaction musculaire locale discrète à modérée est présente dans 35 % des cas.
- l'absence de nécessité d'un protocole de diurèse forcée et d'hyperhydratation.
- l'innocuité de l'association à la radiothérapie.

Sa non-disponibilité en France et son coût en limite néanmoins considérablement l'utilisation pratique.

En 1998, Henry et coll. publient une série de 64 cas d'adénocarcinomes nasaux mais les modalités thérapeutiques sont à nouveau très variables rendant les durées de survie peu comparables (54). La chirurgie améliore la qualité mais pas la durée de vie. La radiothérapie est confirmée comme l'élément clé du traitement mais la chimiothérapie ne semble pas concluante (faible nombre de cas et protocoles très variés). Une classification en stades plus précise apparaît avec ajout d'un stade III lors d'extension tumorale hors des cavités nasosinusales.

En 2001, une étude homogène et très bien conduite est publiée sur 42 cas traités par chirurgie cytoréductrice et radiothérapie de basse énergie, mais selon un protocole fixe et semblable pour chaque animal. La médiane observée est de 7,4 mois (97). Ce résultat est probablement défavorablement biaisé car 41 % des cas de l'étude présente un envahissement de la lame criblée (donc une tumeur de stade très avancé), ce qui est bien plus que la proportion classique parmi les tumeurs nasales

Pour finir, la survie moyenne la plus récemment décrite (79) est de 15,3 mois en stade II et 6,5 mois en stade III avec des méthodes de traitement homogènes et comparables. Les résultats obtenus dans notre étude sont donc similaires, voire meilleurs en stade II (moyenne 17,3 mois) et nettement meilleurs en stade III (9,2 mois). Dans notre étude, les taux de survie à 1 an et 2 ans sont respectivement 66 et 33 % en stade II et 40 % et 0 % en stade III. Ces résultats sont meilleurs en particulier en stade III où la survie à 1 an est le plus souvent nulle.

Nos résultats suggèrent donc un intérêt non négligeable d'une chimiothérapie au carboplatine, en complément des thérapeutiques classiques (radiothérapie +/- chirurgie) lors de tumeur des cavités nasales.

Cette étude montre des médianes de survie très intéressantes pour des tumeurs de stade avancé (II et III) et le bénéfice d'une chimiothérapie palliative semble se renforcer dans les stades les plus évolués (médiane de survie de 11 mois en stade III). Rappelons que l'association chirurgie/radiothérapie externe est le plus souvent curative en stade I (voir tableau VII). La présence dans notre série d'une seule tumeur d'origine mésoenchymateuse ne permet pas de juger de l'influence du type histologique sur le pronostic.

Tableau X : Revue bibliographique des traitements des tumeurs des cavités nasales de 1977 à 2003

DATE	NOMBRE DE CAS	MODALITES THERAPEUTIQUES	CONCLUSIONS	COMMENTAIRES
1977 (27)	43	Chirurgie seule	La chirurgie seule n'améliore pas la survie	Un traitement complémentaire est nécessaire (radiothérapie)
1979 (27)	7	2 groupes : - Chirurgie + radiothérapie par orthovoltage - Chirurgie seule	Médianes de survie : 7,9 mois avec radiothérapie 5,5 mois avec chirurgie seule	Nombre de cas très faible
1982 (142)		Cryochirurgie	N'améliore pas la survie	Technique délicate Complications nombreuses
1983 (133)	21	2 groupes : - Radiothérapie par orthovoltage + chirurgie agressive - Radiothérapie par orthovoltage + chirurgie peu agressive - Dose délivrée : 26 à 55 Gy en 5 à 11 fractions	Médianes de survie : 28 mois avec chirurgie agressive 12 mois avec chirurgie peu agressive 23 mois tous cas confondus Survie à 1 an : 57 % à 2 ans : 48 %	Résultats intéressants mais : - Avantages de la radiothérapie par mégavoltage / orthovoltage ? - Dose optimale de radiations ? - Evaluation du stade tumoral ?



<p><b>1987</b> (2)</p>	<p><b>67</b></p>	<p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chirurgie + radiothérapie par orthovoltage</li> <li>- Radiothérapie par mégavoltage seule (cobalt)</li> <li>- Dose délivrée : 36 à 52 Gy en 10 fractions sur 22 jours</li> </ul>	<p>Médiane de 8,1 mois dans 2 groupes</p> <p>Influence du type histologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénocarcinome : 12 mois</li> <li>- Sarcome : 11,2 mois</li> <li>- Carcinome épidermoïde ou sarcome indifférencié : 6 mois</li> </ul>	<p>Il s'agit des 2 seules études où le type histologique semble influencer le pronostic</p>
<p><b>1989</b> (37)</p>	<p><b>70</b></p>	<p>Chirurgie + radiothérapie par orthovoltage (40 à 50 Gy en 10 fractions sur 21 à 28 jours)</p> <p>Recherche de l'influence du type histologique</p>	<p>Médianes de survie :</p> <p>13,5 mois pour les carcinomes</p> <p>16,5 mois pour les autres</p> <p>Survie à 1 an : 54 % à 2 ans : 43 %</p>	
<p><b>1991</b> (84)</p>	<p><b>27</b></p>	<p>Radiothérapie par mégavoltage (42 à 54 Gy en 10 à 12 fractions sur 4 semaines) +/- chirurgie si possible</p>	<p>Médiane de 12,8 mois</p> <p>Survie à 1 an : 59 % à 2 ans : 29 %</p> <p>La chirurgie n'apporte pas de différence significative</p>	<p>L'établissement de plan de radiothérapie par délimitation tomodynamométrique précise de la tumeur améliore les résultats</p>

<p><b>1992</b> (47)</p>	<p><b>11</b></p>	<p>Chimiothérapie au cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines sans autre thérapeutique Tumeurs très étendues</p>	<p>Survie moyenne : 7,5 mois Survie médiane : 4,6 mois</p>	<p>La chimiothérapie permet le contrôle des métastases et améliore la qualité de vie</p>
<p><b>1993</b> (134)</p>	<p><b>18</b></p>	<p>Augmentation de la dose de radiations : 57 Gy en 21 jours</p>	<p>Médiane de survie : 177 jours</p>	<p>Meilleur contrôle local de la tumeur mais complications importantes dans 11 cas</p>
<p><b>1993</b> (128)</p>	<p><b>77</b></p>	<p>Radiothérapie par mégavoltage (cobalt) : 48 Gy en 12 fractions sur 4 semaines  Définition de 2 stades en fonction de l'extension tumorale (64 cas de stade I dans cette étude) : - Stade I: atteinte nasale stricte uni ou bilatérale - Stade II : atteinte bilatérale étendue en région sinusale et/ou avec ostéolyse</p>	<p>Médiane de survie : 12,6 mois  Survie à 1 an : 60 %  Survie à 2 ans : 25 %</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Technique de radiothérapie précisément définie</li> <li>- La classification en stades permet des pronostics plus fins</li> <li>- Majorité de tumeurs de stade I, d'où une médiane probablement plus favorable</li> <li>- Nombreuses complications oculaires (45 % des cas)</li> </ul>

<b>1995</b> (83)	<b>16</b>	Radiothérapie par orthovoltage (54 à 63 Gray) + carboplatine (3 séances de 150 mg/m <sup>2</sup> )	Médiane de survie : 8,6 mois	La chimiothérapie n'apporte pas de bénéfice / radiothérapie
<b>1996</b> (71)	<b>130</b>	2 groupes : - Radiothérapie par orthovoltage dans 21 cas (dont 16 cas ayant subi une chirurgie) - Radiothérapie par mégavoltage dans 109 cas (cobalt)  Classification en stades (voir série de 77 cas en 1993)	Médiane de survie : 18 mois avec orthovoltage 7,6 mois avec mégavoltage 8,9 mois tous cas confondus  17,2 mois pour les stades I 7 mois pour les stades II	- Echantillons non homogènes et peu comparables - Stades restrictifs ne tenant pas compte des tumeurs d'extension massive (orbitaire, cérébrale) <u>Facteurs pronostiques péjoratifs :</u> - Age > 10 ans - Envahissement ganglionnaire - Dose délivrée > 55 Gy - Durée radiothérapie < 25 jours - Tumeur de stade II
<b>1996</b>	<b>13</b>	Radiothérapie par mégavoltage (accélérateur de particules) avec 49 à 56 Gy en 15 à 18 fractions tous les jours 5 jours par semaine)  Stade I : 3 Stade II : 10  Potentialisée par l'implantation dans le muscle infra-épineux d'un système de relargage de cisplatine à la dose moyenne de 60 mg/m <sup>2</sup> sur 21 jours	Médiane de survie : 580 jours  Comparaison à un groupe témoin ayant reçu une radiothérapie du même type seule : 325 jours (attention, ce lot ne fait pas partie de la même étude)	- Intérêt du cisplatine +++ - Effets secondaires limités (réaction locale modérée dans 35% des cas) - Ne nécessite pas de protocole de diurèse et d'hyperhydratation

<p><b>1998</b> (54)</p>	<p><b>64</b>  Adéno- carcinomes uniquement</p>	<p>Radiothérapie par mégavoltage dans 53 cas ( 17 à 48 Gy ) Chirurgie : Rhinotomie 9 cas/ Curetage 29 cas/ Aucune 26 cas Chimiothérapie : - 5- Fluoro-ouracil/cyclophosphamide dans 15 cas - Mitoxantrone dans 7 cas <u>Nouvelle classification en stades :</u> - Stade I : Tumeur unilatérale strictement nasale (7 cas) - Stade II : Tumeur bilatérale avec ostéolyse (36 cas) - Stade III : Extension extra-nasale ( 21 cas)</p>	<p>Seule la radiothérapie influence la médiane de survie : 424 jours (126 jours sans radiothérapie)  La chirurgie améliore la qualité de vie mais pas la durée de vie</p>	<p>- Groupes non homogènes et peu comparables (modalités thérapeutiques très variables d'un cas à l'autre)  - Apparition d'une classification en stades traduisant mieux l'extension locale de la tumeur</p>
<p><b>2001</b> (97)</p>	<p><b>42</b></p>	<p>Chirurgie cytoréductrice et radiothérapie par orthovoltage ( 48 Gy en 12 fractions) 41% des cas de l'étude ont un envahissement de la lame criblée (&gt; proportion habituelle)</p>	<p>Médiane de survie : 7,4 mois Survie à 1 an : 37 % à 2 ans : 17 % Etude d'excellente qualité (traitements homogènes)</p>	<p><u>Facteurs pronostiques péjoratifs :</u> - Déformation faciale préalable - Persistance de signes cliniques d'origine nasale sous traitement</p>

<b>Alfort</b> (79)		3 groupes	Survie moyenne	Survie à 1 an	Survie à 2 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grand intérêt du suivi tomодensitométrique (classement en stades)</li> <li>- Détermination précise de la zone à irradier</li> <li>- Utilisation d'une dose de radiations entraînant peu d'effets secondaires</li> </ul>	
		<b>Stade I</b> : chirurgie + radiothérapie par mégavoltage (36 Gy en 12 séances 3 fois par semaines pendant 4 semaines)	32 mois	100 %	90 %		
		<b>Stade II</b> : chirurgie cytoréductrice + radiothérapie + chimiothérapie (dérivés du platine)	15,3 mois	40 %	25 %		
		<b>Stade III</b> : chimiothérapie palliative	6,5 mois	0	0		
<b>2003</b>	<b>11</b>	2 groupes	Survie moyenne	Survie médiane	Survie à 1 an	Survie à 2 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modalités thérapeutiques homogènes d'un cas à l'autre</li> <li>- Intérêt évident d'une chimiothérapie palliative au carboplatine ( stades III en particulier)</li> </ul>
		Stade II (6 cas) : - Chirurgie dans 5 cas - Radiothérapie par mégavoltage (36 Gy en 12 séances) - Chimiothérapie au carboplatine (300 mg/m <sup>2</sup> )	17,3 mois	13,5 mois	66 %	33 %	
		Stade III (5 cas) : - Chirurgie dans 2 cas - Radiothérapie par mégavoltage - Chimiothérapie au carboplatine	9,2 mois	11 mois	40 %	0	



# Conclusion

Le carboplatine présente de nombreux avantages par rapport au cisplatine, qui rendent sa prescription intéressante en médecine vétérinaire. Son coût légèrement supérieur est compensé par une toxicité nettement moindre et contrôlable par des moyens simples (numération formule).

Par conséquent, les indications sont de plus en plus nombreuses avec des résultats très satisfaisants.

Dans le cas de tumeurs des cavités naso-sinuses de stade avancé (stade II et III), notre étude a montré une excellente tolérance du produit et des résultats très intéressants en terme de rémission de la maladie. Tous stades confondus, les survies moyennes et médianes sont respectivement de 13,6 et 12 mois. Le taux de survie à 1 an est de 64 %.





**Annexe 1 : Table de conversion poids/surface**

Poids (kg)	Surface (m <sup>2</sup> )	Poids (kg)	Surface (m <sup>2</sup> )
1	0,1	26	0,88
2	0,15	27	0,9
3	0,2	28	0,91
4	1,25	29	0,94
5	0,29	30	0,96
6	0,33	31	0,99
7	0,36	32	1,01
8	0,4	33	1,03
9	0,43	34	1,05
10	0,46	35	1,07
11	0,49	36	1,09
12	0,52	37	1,11
13	0,55	38	1,13
14	0,58	39	1,15
15	0,6	40	1,17
16	0,63	41	1,19
17	0,66	42	1,21
18	0,69	43	1,23
19	0,71	44	1,25
20	0,74	45	1,26
21	0,76	46	1,28
22	0,78	47	1,3
23	0,81	48	1,32
24	0,83	49	1,34
25	0,85	50	1,36



## Annexe 2 : formule de Calvert

La posologie initiale du carboplatine, tenant compte de la fonction rénale de chaque patient, peut être calculée à l'aide de la formule mathématique suivante. Le danger d'un surdosage ou d'un dosage insuffisant dû aux variations individuelles de la fonction rénale est ainsi réduit.

$$\text{Posologie (mg)} = \text{Valeur désirée de l'AUC (mg/ml x min)} \times [\text{TFG (ml/min)} + 25]$$

**TFG** : le taux de filtration glomérulaire est estimé par la formule de Cockroft et Gault si la clairance de la créatinine est de plus de 60 ml/min.

Formule de Cockroft et Gault

Hommes :

$$\text{TFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge (années)}) \times \text{poids corporel (kg)}] / [0,8136 \times \text{créatinine sérique (\mu mol/l)}]$$

Femmes :

$$\text{TFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge (années)}) \times \text{poids corporel (kg)}] / [0,8136 \times \text{créatinine sérique (\mu mol/l)}] \times 0,85$$

**Valeur désirée de l'AUC :**

5 à 7 mg/ml min pour l'utilisation de carboplatine en monothérapie sans aucun traitement préliminaire  
4 à 6 mg/ml min pour du carboplatine en monothérapie avec traitement myélosuppresseur préliminaire ou pour l'association carboplatine/cyclophosphamide sans aucun traitement préliminaire



## Bibliographie

- 1- ADAMS WM, MILLER PE, VAIL DM. An accelerated technique for irradiation of malignant canine nasal and paranasal sinus tumors. *Vet. Rad. Ultrasound*, 1998, **39**, 475-481.
- 2- ADAMS WM, WITHROW SJ, WALSHAW R. Radiotherapy of malignant nasal tumors in 67 dogs. *J. Amer. Vet. Med. Anim. Assn.*, 1987, **194** (3), 311-315.
- 3- ANDERSON GM, LANE I, FISCHER J, LOPEZ A. Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in a dog with undifferentiated nasal carcinoma. *Canadian Vet. J.*, 1999, **40** (5), 341-342.
- 4- BAILEY D, ERB H, WILLIAMS L, RUSLANDER D, HAUCK M. Carboplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of appendicular osteosarcoma in the dog. *J. Vet. Intern. Med.*, 2003, **17**, 199-205.
- 5- BANE BL, EVANS HL, RO JY. Extraskelatal osteosarcoma: a clinicopathologic review of 26 cases. *Cancer*, 1990, **66**, 2762-2770.
- 6- BATEMAN KE, CATTON PA, PENNOCK PW. 0-7-21 Radiation therapy for the treatment of canine oral melanoma. *J. Vet. Intern. Med.*, 1994, **8**, 267-272.
- 7- BELANI CP, EGORIN MJ, ABRAM JS. A novel pharmacodynamically based approach to dose optimization of carboplatin when used in combination with etoposide. *J. Clin. Onc.*, 1989, **17**, 1896-1902.
- 8- BENNETT PF, DENICOLA DB, BONNEY P, GLICKMAN NW, KNAPP DW. Canine anal sac adenocarcinoma: clinical presentation and response to therapy. *J. Vet. Intern. Med.*, 2002, **16** (1), 100-104.
- 9- BERG J, WEINSTEIN MJ, SCHELLING SH. Treatment of dogs with osteosarcoma by administration of cisplatin after amputation or limb-sparing surgery: 22 cases (1987-1990). *J. Amer. Vet. Med. Anim. Assn.*, 1992, **200**, 2005-2008.

- 10- BERGMAN PJ, McEWEN EG, KURZMAN ID, HENRY CJ, HAMMER AS, KNAPP DW. Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma: 48 cases (1991-1993). *J. Vet. Intern. Med.*, 1996, **10** (2), 76-81.
- 11- BLACKWOOD L, DOBSON JM. Radiotherapy of oral malignant melanomas in dogs. *J. Amer. Vet. Med. Anim. Assn.*, 1996, **209**, 98-102.
- 12- BUENROSTRO-SOLORZANO I, MAYAGOITIA AL, TRIGO-TAVERA FJ. Clinico-pathological study of six dogs with nasal carcinoma and adenocarcinoma: diagnosis and treatment. *Veterinaria Mexico*, 2003, **34** (1), 81-95.
- 13- BUSSE T. Carboplatin dose accounting for the renal and hematologic status of patients. *Clin. J. Oncol. Nurs.*, 2003, **7** (1), 104-105.
- 14- CALVERT AH, HARLAND SJ, NEWELL DR. Early clinical studies with cis-diammine -1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum II. *Cancer. Chemother. Pharmacol.*, 1982, **9**, 140-147.
- 15- CALVERT AH, HARLAND SJ, NEWELL DR. Phase I studies with carboplatin at the Royal Marsden Hospital. *Cancer Treatment Rev.*, 1985, **12**, 51-57.
- 16- CALVERT AH, NEWELL DR, GUMBRELL SO. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a single formula based on renal function. *J. Clin. Onc.*, 1989, **17**, 1748-1756.
- 17- CANETTA R, BRAGMAN K, SMALDENE L. Carboplatin: current status and future prospects. *Cancer Treatment Rev.*, 1988, **15**, 17-32.
- 18- CHASEN MR, EBRAHIM IO. Carboplatin hypersensitivity presenting as coronary vasospasm: a case report. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2002, **50** (5), 429-431.
- 19- CHAUVERGNE J, HOERNI B. Chimiothérapie anticancéreuse, 2<sup>e</sup> Ed. Collection ABC de Médecine, Masson Ed., 1992, Paris, 97p.
- 20- CHRISTIAN MC. The current status of new platinum analogs. *Semin. Oncol.*, 1992, **19**, 720-733.

- 21- CHUN R, GARRETT LD, HANRY LD. Cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma. Proc. Vet. Can. Soc. 21<sup>st</sup> Ann. Conf., 2001, 15.
- 22- CHUN R, KNAPP DW, WIDMER WR, DENICOLLA DB, GLICKMAN NW, KUCZEK T *et al.* Phase II clinical trial of carboplatin in canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder. J. Vet. Intern. Med., 1997, **11**, 279-283.
- 23- CHUN R, KNAPP DW, WIDMER WR. Cisplatin treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: 18 cases (1983-1993). J. Amer. Vet. Med. Anim. Assn., 1996, **209**, 1588-1591.
- 24- CHUN R, KURZMAN ID, COUTO CG. Cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma: a pilot study. J. Vet. Intern. Med., 2000, **14**, 495-498.
- 25- COLLAS G. Pathologie des cavités nasales et sinusales chez le chien et le chat. Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., 1996, **31** (6), 479-499.
- 26- COPELAND LJ, BOOKMAN M, TRIMBLE E. Clinical trials of newer regimens for treating ovarian cancer : the rationale for Gynecologic Oncology Group Protocol GOG 182-ICON5. Gynecol. Oncol., 2003, **90** (2), S1-7.
- 27- CORREA SS, MAULDIN GE, MAULDIN GN. Nasal tumors in dogs. A literature review and considerations for future research. Vet. Cancer Soc. Newsletter, 1998, **22** (1), 1-5.
- 28- CORREA SS, MAULDIN GN, MAULDIN GE, PATNAIK AK. Efficacy of cobalt-60 radiation therapy for the treatment of nasal cavity nonkeratinizing squamous cell carcinoma in the dog. J. Amer. Anim. Hosp. Assn, 2003, **39**, 86-89.
- 29- CRONIN K, PAGE RL, SPONDNICK G. Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. Vet. Radiol. Ultrasound, 1998, **39**, 51-56.
- 30- CUCHET C, CAUZINILLE L. Rémission sur un ostéosarcome ostéoblastique de l'axis traité chirurgicalement et par chimiothérapie. Point Vét., 1999, **30** (203), 659-665.
- 31- DALPIAZ O, AL RABI N, GALFANO A, MARTIGNONI G, FICARRA V, ARTIBANI W. Small cell carcinoma of the bladder: a case report and a literature review. Arch. Esp. Urol., 2003, **56** (2), 197-202.

- 32- DE JONGE ME, MATHOT RA, VAN DAM SM, BEIJNEN JH, RODENHUIS S. Extremely high exposures in an obese patient receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2002, **50** (3), 251-255.
- 33- DELISLE F. Tumeurs des cavités nasales et sinusales chez le chien. *Point Vét.*, 1995, **27**, 579-584.
- 34- DU BOIS A, LUCK HJ, MEIER W, ADAMS HP, MOBUS V, COSTA S *et al.* A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, **95** (17), 1320-1329.
- 35- EGORIN MJ, ECHO DAV, OLMAN EA. Prospective validation of a pharmacologically based dosing scheme for the *cis*-diamminedichloroplatinum (II) analogue diamminecyclobutanedicarboxylatoplatinum. *Cancer Res.*, 1985, **45**, 6502-6506.
- 36- ELFERINK F, VAN DER VIJGH WJF, KLEIN I. Pharmacokinetics of carboplatin after IV administration. *Cancer Treat. Rep.*, 1987, **71**, 1231-1237.
- 37- EVANS SM, GOLDSCHMIDT M, McCKEE LJ. Prognostic factors and survival after radiotherapy of intranasal neoplasms in dogs:70 cases. *J. Amer. Vet. Med. Anim. Assn.*, 1989, **194**, 1460-1463.
- 38- EVANS SM, HENDRICK M. Radiotherapy of feline nasal tumors. *Vet. Rad.*, 1989, **30** (3), 128-132.
- 39- FOSTER ES, CARRILLO JM, PATNAIK AK. Clinical signs of tumors affecting the rostral cerebrum in 43 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 1988, **2** (2), 71-74.
- 40- FOX LE. Carboplatin. *J. Amer. Anim. Hosp.*, 2000, **36**, 13-14.
- 41- FREEMAN KP, HAHN KA, DEE HARRIS F, KING GK. Treatment of dogs with oral melanoma by hypofractionated radiation therapy and platinum-based chemotherapy (1987-1997). *J. Vet. Intern. Med.*, 2003, **17**, 96-101.
- 42- FURUYA Y, TAKIHANA Y, ARAKI I, TANABE N, TAKEDA M. Pharmacokinetics of paclitaxel and carboplatin in a hemodialysis patient with metastatic urothelial carcinoma: a case report. *Gan To. Kagaku. Ryoho.*, 2003, **30** (7), 1017-1020.



- 43- GAVER RC, GEORGE AM, DEEB G. In vitro stability, plasma protein binding and blood cell partitioning of <sup>14</sup>C-Carboplatin. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1987, **20**, 271-276.
- 44- GAVER RC, GEORGE AM, DUCAN GF. The disposition of carboplatin in the beagle dog. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1988, **21**, 197-202.
- 45- GO, ADJEL. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *Jour. Clin. Oncology*, 1999, **17**, 409-422.
- 46- GONCALVES A, BRAUD AC, VIRET F, GENRE D, GRAVIS G, TARPIN C *et al.* Phase I study of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in combination with carboplatin in patients with advanced solid tumors. *Anticancer. Res.*, 2003, **23** (4), 3543-3548.
- 47- HAHN KA, KNAPP DW, RICHARDSON RC, MATLOCK CL. Clinical response of nasal adenocarcinoma to cisplatin chemotherapy in 11 dogs. *J. Amer. Vet. Med. Anim. Assn.*, 1992, **200** (3), 355-357.
- 48- HAHN KA, McENTEE MF, DANIEL GB, LEGENDRE AM, NOLAN ML. Hematologic and systemic toxicoses associated with carboplatin administration in cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1997, **58**, 677-679.
- 49- HAHN KA, ROHRBACH BW, LEGENDRE AM. Hematologic changes associated with weekly low-dose cisplatin administration in dogs. *Vet. Clin. Pathol.*, 1997, **26**, 29-31.
- 50- HALL EJ. Chemotherapeutic agents from the perspective of the radiation biologist. *In Radiobiology for the radiobiologist*. Philadelphia, JB Lippincott, 1994, 224, 302-304.
- 51- HARPER P. Update on gemcitabine/carboplatine in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 2003, **30** (4 suppl 10), 2-12.
- 52- HEATH JA, TURNER CD, POUSSAINT TY, SCOTT RM, GOUMNEROVA L, KIERAN MW. Chemotherapy for progressive low-grade gliomas in children older than ten years: the dana-farber experience. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2003, **20** (7), 497-504.

- 53- HELFAND SC, HAMILTON TA, HUNGERFORD LL. Comparison of three treatments for transitional cell carcinoma of the bladder in the dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assn.*, 1994, **30**, 270-275.
- 54- HENRY CJ, BREWER WG, TYLER JW, BRAWNER WR, HENDERSON RA, HANKES GH *et al.* Survival in dogs with nasal adenocarcinoma: 64 cases (1981-1995). *J. Vet. Intern. Med.*, 1998, **12**, 436-439.
- 55- HENSING TA, PETERMAN AH, SCHELL MJ, LEE JH, SOCINSKI MA. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer*, 2003, **98** (4), 779-788.
- 56- HOLMBERG DL. Sequelae of ventral rhinotomy in dogs and cats with inflammatory and neoplastic nasal pathology : a retrospective study. *Canadian. Vet. J.*, 1996, **37** (8), 483-485.
- 57- HONG SH. Intracavitary carboplatin chemotherapy in a malignant mesothelioma dog. *J. of Vet. Clinics*, 2001, **18** (2), 167-169.
- 58- HOSKINS PJ, SWENERTON KD, PIKE JA, LIM P, AQUINO-PARSONS C, WONG F *et al.* Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2003, **21** (18), 3495-3501.
- 59- HUTSON CA, DEGEN LA, RACKEAR DG. Preliminary results of carboplatin toxicity and efficacy in 12 canines and 4 felines. *Proc. Vet. Canc. Soc. 10th Ann. Conf.*, 1990, 87-88.
- 60- KAMBAYASHI T, RI M, YANAGIHARA K, MIYAHARA R, BANDO T, HASEGAWA S *et al.* A case of endobronchial squamous cell lung cancer successfully treated with weekly chemotherapy of carboplatin and paclitaxel. *Gan To. Kagaku. Ryoho.*, 2003, **36** (6), 841-844.
- 61- KARIYA S, AOJI K, KUYAMA K, AKAGI H, FUKAZAWA M, NISHIZAKI K. Mant fibrous histiocytoma of the parotid gland. *Auris Nasus Larynx*, 2003, **30** (3), 315-318.
- 62- KISSEBERTH WC, VAIL DM, JEGLUM KA. Evaluation of carboplatin in tumor-bearing cats: a phase I study from the Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG). *Proc. Vet. Can. Soc. 16<sup>th</sup> Ann. Conf.*, 1996, 21.

- 63- KLOFT C, SIEGERT W, JAEHDE U. Individualised dosing strategy for high-dose carboplatin in patients with germ cell cancer. *Br. J. Cancer*, 2003, **89** (5), 787-794.
- 64- KNAPP DW, RICHARDSON RC, CHAN TCK. Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J. Vet. Intern. Med.*, 1994, **8**, 273-278.
- 65- KNAPP DW, SCHMIDT BR, WIDMER WR. Preliminary results of carboplatin/piroxicam therapy in canine transitional cell carcinoma. *Proc. Vet. Can. Soc. 17<sup>th</sup> Ann. Conf.*, 1998, 89.
- 66- KNOX RJ, FRIEDLOS F, LYDALL DA. Mechanism of cytotoxicity of anticancer platinum drugs: evidence that cis-diammine dichloroplatinum (II) and cis-diammine -(1,1-cyclobutane dicarboxylato) platinum (II) differ only in the kinetics of their interaction with DNA. *Cancer Res.*, 1986, **46**, 1972-1979.
- 67- KOELLER JM, TRUMP DL, TUTSCH KD. Phase I clinical trial and pharmacokinetics of carboplatinum (NSC 241240) by single monthly 30-minute infusion. *Cancer*, 1986, **57**, 222-225.
- 68- KRAEGEL SA, MADEWELL BR, SIMONSON E. Osteogenic sarcoma and cisplatin chemotherapy in dogs: 16 cases (1986-1989). *J. Amer. Vet. Med. Anim. Assn.*, 1991, **199**, 1057-1059.
- 69- KUNTZ CA, DERNELL WS, POWERS BE, WITHROW S. Extraskkeletal osteosarcomas in dogs: 14 cases. *J. Amer. Anim. Hosp. Assn.*, 1998, **34**, 26-30.
- 70- KUTEN A, ANACAK Y, ABDAL-BORTNYAK R, CHETVER L, ZEN AL DEEN I, DAOUD K. Neoadjuvant radiotherapy concurrent with weekly paclitaxel and carboplatin and followed by surgery in locally advanced non-small-cell cancer. *Am. J. Clin. Oncol.*, 2003, **26** (2), 184-187.
- 71- LADUE TA, DODGE R, PAGE RL, PRICE GS, HAUCK ML, THRALL DE. Factors influencing survival after radiotherapy of nasal tumors in 130 dogs. *Vet. Rad. Ultrasound*, 1999, **40** (3), 312-317.
- 72- LAING EJ, BINNINGTON AG. Surgical therapy of canine nasal tumors: a retrospective study (1982-1986). *Canadian Vet. J.*, 1988, **29** (10), 809-813.
- 73- LANA SE, DERNELL WS, LARUE SM, LAFFERTY MJ, DOUPLE EB, BREKKE JH *et al.* Slow release cisplatin combined with radiation for the treatment of canine nasal tumors. *Vet. Rad. Ultrasound*, 1997, **38** (6), 474-478.

- 74- LANGENBACH A, ANDERSON MA, DAMBACH DM, SORENMO KU, SHOFER FD. Extraskelatal osteosarcomas in dogs: a retrospective study of 169 cases (1986-1996). *J. Amer. Anim. Hosp. Assn.*, 1998, **34**, 113-120.
- 75- LANORE D, DELPRAT C. Chimiothérapie anticancéreuse. Collection Abrégés Vétérinaires, Masson-PMCAC, Paris, 2002, 161 p.
- 76- LEYVRAZ S, OHNUMA T, LASSUS M; Phase I study of carboplatin in patients with advanced cancer, intermittent intravenous bolus, and 24-hour infusion. *J. Clin. Onc.*, 1985, **3**, 1385-1392.
- 77- LIBRA M, SORIO R, BUONADONNA A, BERETTA M, STEFANOVSKI P, TOFFOLI G *et al.* Cisplatin may be a valid alternative approach in ovarian carcinoma with carboplatin hypersensitivity. Report of three cases. *Tumori.*, 2003, **89** (3), 311-313.
- 78- MACKEAGE MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Saf.*, 1995, **13**, 233-238.
- 79- MAGNOL JP, MARCHAL T, DELISLE F *et al.* Cancérologie clinique du chien. Pairault, Lezay, 1998, 437 p.
- 80- MAKINO H, TAJIRI T, ONDA M, SASAJIMA K, MIYASHITA M, NOMURA T *et al.* Effectiveness of postoperative chemotherapy using carboplatin (CBDCA) and surgery against an esophageal small cell carcinoma. *Dis. Esophagus.*, 2002, **15** (3), 237-241.
- 81- MARKMAN M. Optimizing primary chemotherapy in ovarian cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2003, **17** (4), 957-968.
- 82- MAULDIN GN, MATUS RE, WITHROW SJ. Canine osteosarcoma treatment by amputation versus amputation and ajuvant chemotherapy using doxorubicin and cisplatin. *J. Vet. Intern. Med.*, 1988, **2**, 177-180.
- 83- MAULDIN GN, MELEO KA. Combination carboplatin and radiotherapy for nasal tumors in dogs. *Proc. Vet. Can. Soc. 14<sup>th</sup> Ann. Conf.*, 1995, 129-130.

- 84- McENTEE MC, PAGE RL, HEIDNER GL, CLINE JM, THRALL DE. A retrospective study of 27 dogs with intranasal neoplasms treated with cobalt radiation. *Vet. Rad.*, 1991, **32** (3), 135-139.
- 85- MELUCH AA, GRECO FA, GRAY JR, THOMAS M, SUTTON VM, DAVIS JL. *et al.* Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer J.*, 2003, **9** (4), 251-260.
- 86- MONTAGUT C, MARMOL M, REY V, ORDI J, PAHISSA J, ROVIROSA A *et al.* Activity of chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel in a recurrent mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus. *Gynecol. Oncol.*, 2003, **90** (2), 458-461.
- 87- MONTELLA L, VARDANEGA A, PERIN B, ZAPPALA C, BONCIARELLI G. Hemorrhagic peritoneal carcinomatosis treated with a weekly schedule of carboplatin and paclitaxel. A case report. *Tumori.*, 2003, **89** (3), 336-339.
- 88- MOORE AS, CARDONA A, SHAPIRO W. Cisplatin for treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder or urethra: a retrospective study of 15 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 1990, **4**, 148-152.
- 89- MOORE MP, GAVIN PR, KRAFT SL, DEHAAN CE, LEATHERS CW, DORN RV. MR (magnetic resonance), CT (computed tomography) and clinical features from four dogs with nasal tumors involving the rostral cerebrum. *Vet. Rad.*, 1991, **32** (1), 19-25.
- 90- MORRIS JS, KUNN KJ, DOBSON JM, WHITE RA. Effects of radiotherapy alone and surgery and radiotherapy on survival of dogs with nasal tumors. *J. Small Anim. Pract.*, 1994, **35**, 567-573.
- 91- MORRIS JS, KUNN KJ, DOBSON JM, WHITE RA. Radiological assessment of severity of canine nasal tumors and relationship with survival. *J. Small Anim. Pract.*, 1996, **37**, 1-6.
- 92- MULLER C. Les tumeurs des cavités nasales. Proceedings congrès AFVAC Paris 2002.
- 93- MULVIHILL A, BUDNING A, JAY V, VANDENHOVEN C, HEON E, GALLIE B *et al.* Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma. *Arch. Ophthalmol.*, 2003, **121** (8), 1120-1124.



- 94- MUTAFOGLU-UYSAL K, KARGI A, SARIOGLU F, OLGUN N, KOVANLIKAYA A. Malignant pleural mesothelioma in a child: long-term survival with ICE-WAC chemotherapy regimen. *Turk. J. Pediatr.*, 2002, **44** (3), 244-247.
- 95- MUTCH DG. Gemcitabine combination chemotherapy of ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2003, **90** (2), S16-20.
- 96- NORRIS AM, LAING EJ, VALLI VEO. Canine bladder and urethral tumors: a retrospective study of 115 cases (1980-1985). *J. Vet. Intern. Med.*, 1992, **6**, 145-153.
- 97- NORTHRUP NC, ETUE SM, RUSLANDER DM, RASSNICK KM, HUNO DL, BENGTON A *et al.* Retrospective study of orthovoltage radiation therapy for nasal tumors in 42 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2001, **15**, 183-189.
- 98- O'BRIEN MG, WITHROW SJ, STRAW RC. Recent advances in the treatment of canine appendicular osteosarcoma. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 1993, **15**, 939-946.
- 99- OBATA H, AOKI Y, WATANABE M, MATSUSHITA H, YAHATA T, FUJITA K *et al.* Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy for recurrent endometrial cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, 2003, **8** (1), 53-55.
- 100- OGILVIE GK, MOORE AS. *Manuel pratique de cancérologie vétérinaire*. Masson-Point Vétérinaire, Paris, 1997, 539 p.
- 101- OGILVIE GK, MOORE AS. *Feline Oncology: a comprehensive guide to compassionate care*. Veterinary Learning System, Tton, 2001, 503 p.
- 102- OGILVIE GK, STRAW RC, JAMESON VJ, WALTERS LM, LAFFERTY MH, POWERS BE *et al.* Evaluation of single agent chemotherapy for the treatment of osteosarcoma metastases in the dog. *Vet. Cancer Soc. Newsletter*, 1992, **16** (2), 1-5.
- 103- OLDENBURG J, ALFSEN GC, LIEN HH, AASS N, WAEHRE H, FOSSA SD. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J. Clin. Oncol.*, 2003, **21** (17), 3310-3317.

- 104- ORSKI J, TELESINSKA D, CURYLO A, GRODZICKI T. Cardiac tamponade as the first clinical manifestation of squamous cell carcinoma. *Przegl. Lek.*, 2002, **59** (2), 121-124.
- 105- OTTAIANO A, TAMBARO R, GREGGI S, PRATO R, DI MAIO M, ESPOSITO G *et al.* Safety of cisplatin after severe hypersensitivity reactions to carboplatin in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Anticancer. Res.*, 2003, **23** (4), 3465-3468.
- 106- PAGE RL, McENTEE MC, GEORGE SL, WILLIAMS PL, HEIDNER GL, NOVOTNEY CA *et al.* Pharmacokinetic and phase I evaluation of carboplatin in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 1993, **7**, 235-240.
- 107- PATNAIK AK. Canine extraskeletal osteosarcoma and chondrosarcoma: a clinicopathologic study of 14 cases. *Vet. Pathol.*, 1990, **26**, 46-55.
- 108- PATNAIK AK. Canine sinonasal neoplasms: clinicopathological study of 285 cases. *J. Amer. Anim. Hosp. Assn.*, 1989, **25**, 103-114.
- 109- PHILLIPS B. Severe, prolonged bone marrow hypoplasia secondary to the use of carboplatin in an azotemic dog. *J. Amer. Vet. Med. Assn.*, 1999, **215** (9), 1250-1253.
- 110- PIERAS E, PALOU J, SALVADOR J, ROSALES A, MARCUELLO E, VILLAVICENCIO H. Management and prognosis of transitional cell carcinoma superficial recurrence in muscle-invasive bladder cancer after bladder preservation. *Eur. Urol.*, 2003, **44** (2), 222-225.
- 111- PORCARO AB, ANTONIOLLI SZ, MAFFEI N, BELTRAMI P, BASSETTO MA, CURTI P. Management of testicular seminoma advanced disease. Report of 14 cases and review of the literature. *Arch. Ital. Urol. Androl.*, 2002, **74** (2), 81-85.
- 112- PORCARO AB, ANTONIOLLI SZ, SCHIAVONE D, MAFFEI N, BASSETTO MA, CURTI P. Management of clinical stage I testicular pure seminoma. Report of 42 patients and review of the literature. *Arch. Ital. Urol. Androl.*, 2002, **74** (2), 77-80.
- 113- RASSNICK KM, RUSLANDER DM, COTTER SM, AL-SARRAF R, BRUYETTE D, GAMBLIN RM *et al.* Use of carboplatin for treatment of dogs with malignant melanoma: 27 cases (1989-2000). *J. Amer. Vet. Med. Anim. Assn.*, 2001, **218**, 1444-1448.

- 114- ROCHA TA, MAULDIN GN, PATNAIK AK, BERGMAN PJ. Prognostic factors in dogs with urinary bladder carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.*, 2000, **14** (4), 486-490.
- 115- RODRIGUEZ CO, KRAEGEL SA, PEATSON AE. A phase II trial of carboplatin in canine neoplasms. *Proc. Vet. Canc. Soc. 12th Ann. Conf.*, 1992, 59.
- 116- RODRIGUEZ-GALINDO C, WILSON MW, HAIK BG, LIPSON MJ, CAIN A, MERCHANT TE *et al.* Treatment of metastatic retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2003, **110** (6), 1237-1240.
- 117- ROSE PG, FUSCO N, SMREKA M, MOSSBRUGER K, RODRIGUEZ M. Successful administration of carboplatin in patients with clinically documented carboplatin hypersensitivity. *Gynecol. Oncol.*, 2003, **89** (3), 429-433.
- 118- SALVINELLI F, CASALE M, VINCENZI B, SANTINI D, DI PECO V, FIRRISI L *et al.* Bilateral irreversible hearing loss associated with the combination of carboplatin and paclitaxel chemotherapy: a unusual side effect. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2003, **22** (1), 155-158.
- 119- SCHRAMA JG, DE BOER MM, BAARS JW, SCHORNAGEL JH, RODENHUIS S. Palliative chemotherapy after failure of high-dose chemotherapy in breast cancer: toxicity and efficacy. *Anticancer. Res.*, 2003, **23** (3), 2795-2800.
- 120- SHAPIRO W, FOSSUM TW, KITCHELL BW. Use of cisplatin for the treatment of appendicular osteosarcoma in dogs. *J. Amer. Vet. Med. Anim. Assn.*, 1988, **4**, 507-511.
- 121- SHAPIRO W, KITCHELL BE, FOSSUM TW. Cisplatin for treatment of transitional cell and squamous cell carcinomas in dogs. *J. Amer. Vet. Med. Anim. Assn.*, 1988, **193**, 1530-1533.
- 122- SIMPSON D, DUNN C, CURRAN M, GOA K. Oxaliplatin : a review of its use in combination therapy for advanced metastatic colorectal cancer. *Drugs*, 2003, **63** (19), 2127-2156.
- 123- STRAW RC, WITHROW SJ, RICHTER SL. Amputation and cisplatin for treatment of canine osteosarcoma. *J. Vet. Intern. Med.*, 1991, **5**, 205-210.



- 124- SUZUKI H, SHIRANE K, NASU H, MUTO O, NAKAGAWA T, OGAWA J. A case of recurrent lung cancer successfully treated with vinorelbine and cisplatin/carboplatin. *Gan To. Kagaku. Ryoho.*, 2003, **30** (7), 881-884.
- 125- TAKAHASHI H, KUSANAGI H, YAMAGUCHI F, YOSHIDA D, TERAMOTO A. A study of usefulness of chemotherapy in long-term survival choroid plexus carcinoma case of childhood. *Gan. To. Kagaku. Ryoho.*, 2002, **29** (10), 1849-1852.
- 126- TAKAI N, UTSUNOMIYA H, KAWANO Y, NASU K, NARAHARA H, MIYAKAWA I. Complete response to radiation therapy in a patient with chemotherapy-resistant ovarian clear cell adenocarcinoma. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2002, **267** (2), 98-100.
- 127- THAMM DH, MAULDIN EA, EDINGER DT, LUSTGARTEN C. Primary osteosarcoma of the synovium in a dog. *J. Amer. Anim. Hosp. Assn.*, 2000, **36**, 326-331.
- 128- THEON AP, MADEWELL BR, HARB MF, DUNGWORTH DL. Megavoltage irradiation of neoplasms of the nasal and paranasal cavities in 77 dogs. *J. Amer. Vet. Med. Anim. Assn.*, 1993, **202** (9), 1469-1475.
- 129- THEON AP, RODRIGUEZ C, MADEWELL BR. Analysis of prognostic factors and patterns of failure in dogs with malignant oral tumors treated with megavoltage irradiation. *J. Amer. Vet. Med. Anim. Assn.*, 1997, **210**, 778-784.
- 130- THEON AP, VANVECHTEN MK, MADEWELL BR. Intratumoral administration of carboplatin for treatment of squamous cell carcinomas of the nasal plane in cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1996, **57**, 205-210.
- 131- THOMPSON JP, ACKERMAN N, BELLAH JR, BEALE BS, ELLISON GW. <sup>192</sup> Iridium brachytherapy, using an intracavitary afterload device for treatment of intranasal neoplasms in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1992, **53**, 617-622.
- 132- THOMPSON JP, FUGENT MJ. Evaluation of survival times after limb amputation with and without subsequent administration of cisplatin, for treatment of appendicular osteosarcoma in dogs: 30 cases (1979-1990). *J. Amer. Vet. Med. Anim. Assn.*, 1992, **200**, 531-533.

- 133- THRALL DE, HARVEY CE. Radiotherapy of malignant nasal tumors in 21 dogs. J. Amer. Vet. Med. Anim. Assn., 1983, **183**, 663-666.
- 134- THRALL DE, McENTEE MC, NOVOTNEY C, HAUCK ML, PAGE RL. A boost technique for irradiation of malignant canine nasal tumors. Vet. Rad.Ultrasound, 1993, **34** (4), 295-300.
- 135- TIDWELL AS, JOHNSON KL. Computed tomography-guided percutaneous biopsy in the dog and cat: description of technique and preliminary evaluation in 14 patients. Vet. Rad. Ultrasound, 1994, **35** (6), 445-456.
- 136- TYCZKOWSKA K, PAGE RL, RIVIERE JE. Determination of carboplatin in canine plasma by liquid chromatography with ultraviolet-visible detection and confirmation by atomic absorption spectroscopy. J. Chromatogr., 1990, **527**, 447-453.
- 137- VAIL DM, KURZMAN ID, GLAWE PC, O'BRIEN MG, CHUN R, GARRETT LD *et al.* STEALTH liposome-encapsulated cisplatin (SPI-77) versus carboplatin as adjuvant therapy for spontaneously arising osteosarcoma (OSA) in the dog: a randomized multicenter clinical trial. Cancer Chemother. Pharmacol., 2002, **50** (2), 131-136.
- 138- WAGNER L, HILL DA, FULLER C, PEDROSA M, BAHKTA M, PERRY A *et al.* Treatment of metastatic rhabdoid tumor of the kidney. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 2002, **24** (5), 385-388.
- 139- WALLACE J, MATTHIESEN DT, PATNAIK AK. Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 89 dogs. Vet. Surg., 1992, **21**, 337-341.
- 140- WEINMANN M, JEREMIC B, BAMBERG M, BOKEMEYER C. Treatment of lung cancer in elderly part II : small cell lung cancer. Lung Cancer, 2003, **40** (1), 1-16.
- 141- WHITE R, WALKER M, LEGENDRE AM, HOOPEES J, SMITH J, HORTON SB. Development of brachytherapy technique for nasal tumors in dogs. Am. J. Vet. Res., 1990, **51** (8), 1250-1256.
- 142- WITHROW SJ. Cryosurgical therapy for nasal tumors in the dog. J. Amer. Anim. Hosp. Assn, 1982, **18**, 585-589.

- 143- WOOD CA. Preliminary report on the use of carboplatin in cats. *Vet. Cancer Soc. Newsletter*, 1995, **11** (2), 9.
- 144- WOOD CA, MOORE AS, FRIMBERGER AE. Phase I Evaluation of carboplatin in tumor-bearing cats. *Proc. Vet. Can. Soc. 16<sup>th</sup> Ann. Conf.*, 1996, 39-40.
- 145- WOOD CA. Combination coarse fractionation radiation therapy and carboplatin chemotherapy for treatment of feline oral squamous cell carcinoma: an interim analysis. *Vet. Cancer Soc. Newsletter*, 1998, **22** (4), 1-2.
- 146- WORMER RB. Problems and controversies in the management of childhood sarcomas. *Br. Med. Bull.*, 1996, **52**, 826-843.
- 147- YANG L, DOUPLE EB. Carboplatin enhances the production and persistence of radiation-induced DNA single-strand breaks. *Radiation Res.*, 1995, **143**, 302-308.
- 148- YANG L, DOUPLE EB. Irradiation enhances cellular uptake of carboplatin. *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.*, 1995, **33** (3), 641-646.
- 149- YOSHIZAWA H, TANAKA J, KAGAMU H, MARUYAMA Y, MIYAO H, ITO K *et al.* Phase I/II study of daily carboplatin, 5-fluorouracil and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer*, 2003, **89** (5), 803-807.

# Le carboplatine en chimiothérapie vétérinaire : revue bibliographique et application à 11 cas de tumeurs des cavités nasales chez le chien

NOM et Prénom : Muller née Fleurisson Claude

## Résumé :

Les tumeurs des cavités nasales sont peu fréquentes et représentent 2 % de l'ensemble des tumeurs du chien mais près de 80 % des tumeurs de l'appareil respiratoire. Cette étude vise à évaluer la réponse à une chimiothérapie au carboplatine chez 11 chiens atteints de tumeurs des cavités nasales (dont 10 étaient des tumeurs carcinomateuses). Le carboplatine est prescrit en chimiothérapie palliative sur des tumeurs invasives. Le stade tumoral est déterminé par tomодensitométrie (stade I : localisation nasale unilatérale, II : tumeur bilatérale et/ou ostéolyse, III : extension orbitaire et/ou cérébrale), et chaque tumeur est histologiquement identifiée. Notre étude regroupe 6 tumeurs de stade II et 5 de stade III. Une rhinotomie a été pratiquée dans 7 cas. Tous les chiens ont par ailleurs reçu une radiothérapie par mégavoltage (dose totale délivrée : 36 Gray). Le carboplatine est utilisé à 300 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Aucun effet secondaire notable n'est observé. En stade II, les survies moyenne et médiane sont respectivement de 17,3 et 13,5 mois et en stade III, 9,2 et 11 mois. Nos résultats suggèrent un intérêt de la chimiothérapie palliative par le carboplatine dans les tumeurs nasales de stade avancé.

Mots clés : Tumeur- Cavité nasale- Sinus- Carboplatine- Chimiothérapie- Soin palliatif- Carnivores- Chien

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Pr. F. Crespeau

Assesseur : Pr. C. Degueurce

Invités : Mme Françoise Delisle

M Patrick Devauchelle

Adresse de l'auteur :

11 rue des Bleuets

59840 Pérenchies

# Carboplatin in veterinary chemotherapy: bibliographic review and study on 11 cases of nasal tumours in dogs

SURNAME : Muller - Fleurisson

Given name : Claude

## Summary:

Nasal tumours are uncommon and represent less than 2% of all canine neoplasms but nearly 80% of respiratory tumours. The purpose of this retrospective study was to investigate the response of 11 dogs with nasal tumours (10 carcinomas) treated by megavoltage radiotherapy and carboplatin with or without surgery, between 1999 and 2002. The carboplatin was used as palliative chemotherapy for invasive nasal tumours. All the tumours were staged by CT and histologically identified (staging scale was I: intra-nasal unilateral tumor, II: bilateral tumours with or without osteolysis, III: orbital and/or cerebral extension). In our study, 6 tumours were in stage II and 5 were in stage III. Surgery was performed in 7 cases. All dogs received megavoltage radiotherapy protocol with a total cumulative dose of 36 Gray. Carboplatin was given ( $300 \text{ mg/m}^2$ ) every 3 weeks. Chemotherapy with carboplatin was well tolerated without life-threatening side effects. The average and median survival times for stage II tumours were 17,3 months and 13,5 months respectively, and 9,2 months and 11 months for stage III tumours respectively.

Our results suggest an interest of palliative chemotherapy using carboplatin, specifically for invasive nasal tumours.

Keywords: Tumour- Nasal- Sinusal- Carboplatin- Chemotherapy- Palliative care- Carnivores- Dog

Jury :

President : Pr.

Director : Pr. F. Crespeau

Assessor : Pr. C. Degueurce

Guests : Mme Françoise Delisle

M Patrick Devauchelle

Author's address:

11 rue des Bleuets

59840 Pérenchies

