

I: OSTEOSARCOMA

Desde el punto de vista quirúrgico



DR. GABRIEL RAMÍREZ **DR. VICTOR HUGO AHUMADA TORRES**, **DR. HECTOR VILLEGAS GOMEZ**, **DR. LUIS TOLEDO FLANDEZ**, **DRA. CORA VILLALBA** **DR. JUAN DI PAOLO**.
Hospital Veterinario de Especialidades Bruselas, S. C. ramirez@bruselas.com.mx

INTRODUCCION

El osteosarcoma, también denominado sarcoma osteogénico ó sarcoma periostial es un tumor del hueso que produce hueso(2) Es más común en perros que en gatos(2,4,6).

El osteosarcoma es el tumor óseo más común del perro (1) y su frecuencia alcanza entre el 80 y 90 % (2,6). Es de alto grado de malignidad y se desarrolla principalmente en las metáfisis de los huesos largos (fig. 1), aunque puede afectar a los huesos planos y a tejidos blandos.

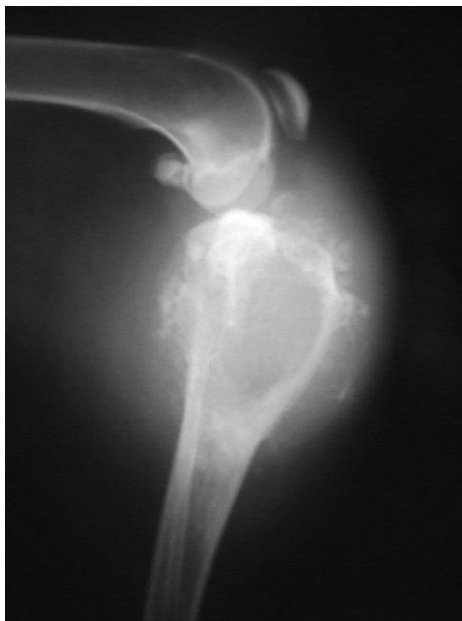


Figura 1. Los osteosarcomas se desarrollan en las metáfisis de los huesos largos

El osteosarcoma es un tumor maligno primario del esqueleto apendicular que se caracteriza por la formación directa de tejido óseo por las células del tumor. La clasificación histológica de tumores óseos de la Organización Mundial de la Salud separa los osteosarcomas en tumores centrales (medulares) y superficiales (periféricos) y reconoce varios subtipos dentro de cada grupo(3).

La localización de los tumores está limitada al hueso de origen, aunque pueden observarse metástasis locales no contiguas dentro del mismo hueso, que indican un pronóstico más grave. Aproximadamente un 77% de los osteosarcomas se localizan en los huesos largos(3).

En el momento del diagnóstico, se recomienda realizar exámenes radiográficos ya que la metástasis es comúnmente encontrada en el parénquima pulmonar, en otros huesos u otros sitios distales en 10% a 20% de los pacientes; del 85% al 90% de estas metástasis se encuentran en los pulmones. El segundo sitio más común de metástasis es otra región ósea. Cuando se presentan múltiples metástasis óseas, el pronóstico es extremadamente grave(3) (Fig. 2, 3, 4, 5 y 6).



Figura 2 y 3. La metástasis de osteosarcomas son encontradas principalmente en el parénquima pulmonar, cuando es encontrada en otros tejidos simultáneamente, el pronóstico es grave.

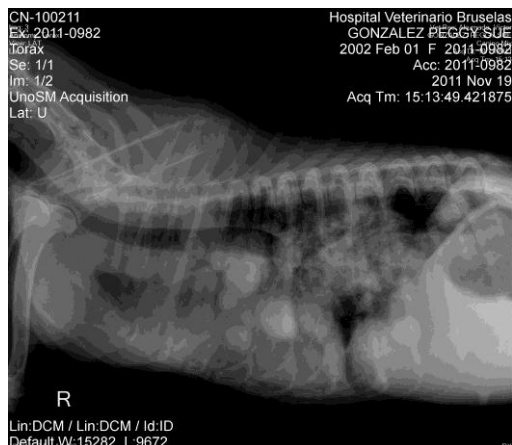


Figura 4 y 5. En la actualidad los estudios radiográficos digitales permiten una mejor visualización con mayor detalle de los campos pulmonares para observar metástasis pulmonares.

El término recurrente, significa que el cáncer ha regresado (recurrido) después de haber sido tratado. Puede regresar a los tejidos donde comenzó inicialmente o puede regresar a otra parte del cuerpo(3).

Los machos se afectan con una frecuencia ligeramente mayor que las hembra (2), a excepción del San Bernardo que afecta más a las hembras que a los machos(4)

La incidencia más alta se da en perros de 8 años, con un rango de 1 a 15 años, aunque se ha diagnosticado en cachorros de 6 meses de edad (2).

Los perros de talla grande y gigante con un peso mayor de 20 Kg. son los mayormente afectados. El rápido crecimiento temprano y el aumento del stress sobre los miembros que deben soportar ese peso podrían explicar ese riesgo mayor(6). Se presenta con mayor frecuencia en el boxer, gran danés, san bernardo, setter irlandés, collie y pastor alemán (2,4,6).

Las razas de perros con riesgo importante de sufrir osteosarcoma son, además de las ya indicadas, golden retriever, doberman y galgo afgano. El riesgo en las razas gigantes varía de 61 a 185 veces el riesgo de las razas pequeñas (2).

Un 77% de los osteosarcomas se originan en los huesos largos (radio ulna, húmero, tibia peroné, y fémur principalmente) y un 23% en los huesos planos (2). El 24% se encuentra en el esqueleto axial, con el 50% localizado en la cabeza - el boxer es la raza que se afecta con más frecuencia por sarcomas osteogénicos del cráneo y el otro 50% en las costillas y vértebras (32%). Es uno de los tumores más frecuentes de la pared torácica y, por lo general, se presenta en la unión costochondral ; representa el 12% de los tumores mandibulares y maxilares; en la columna vertebral es el tumor más frecuente. Los sarcomas osteogénicos extraesqueléticos son raros (2).

HISTOLOGIA

Los osteosarcomas son tumores que presentan numerosas células inmaduras y polimorfas junto a las trabéculas óseas, así como células gigantes matrices alineadas al azar con osteonecrosis y/o producción de nuevo hueso (6). Es un tumor maligno en el que la estroma de las células fusiformes que proliferan produce hueso osteoide o inmaduro (6).

Su aspecto es muy heterogéneo y a efectos didácticos y de clasificación se subdividen en tipos: osteoblástico, condrobástico, fibroblástico, osteoclástico, mal diferenciado y telangiectásicos.

Según algunos autores es factible confundirlos histológicamente con condrosarcomas, fibrosarcomas y hemangiosarcomas; sobre todo con técnicas citológicas o en biopsias muy pequeñas.

PRESENTACIÓN CLINICA

En la práctica diaria el paciente puede presentar claudicación de comienzo rápido durante un período de 2 a 5 días, tumefacción localizada alrededor de la lesión, principalmente en algunos de los huesos largos principalmente en la región del hombro, carpos y rodillas(2). En ocasiones, fiebre y anorexia (5).

El signo mas precoz es dolor y claudicación insidiosa y transitoria que con el tiempo se vuelve persistente y grave; poco después del inicio del dolor se origina una inflamación palpable, seguida de una hipertrofia visible de la zona afectada (2). Todo esto referido a su localización en las extremidades, pues lógicamente en las otras localizaciones su patogenia va ligada a sus características, pudiendo dar síntomas muy variados por la simple compresión de los tejidos adyacentes, deformaciones, dolor, dificultad respiratoria, síntomas neurológicos, etc. Recordemos que su velocidad de crecimiento es rápida y generalmente en la zona se encuentra gran cantidad de tejido blando tumefacto.

METASTASIS

La metástasis se localiza principalmente hacia los pulmones en un tanto por ciento muy elevado, que varía dependiendo de los estudios y autores consultados (2), aunque durante los estadios iniciales solo se observa un 10 % metástasis pulmonar (1). Hay que tener presente que la mayoría de perros con osteosarcomas aparecen libres de metástasis pulmonar si estas se valoran mediante radiografías o ultrasonografías a pesar del hecho de que los focos metastásicos microscópicos existen (2).

También se han descrito metástasis óseas así como a otros tejidos.

Por otra parte, sobre el 15% de los perros con osteosarcomas tienen metástasis en el ganglio linfático regional además de la diseminación hematológica a los pulmones (2).

DIAGNOSTICO

Basado en la anamnesis, síntomas, y radiografías se puede emitir un diagnóstico presuntivo, pero este no podrá ser definitivo sin tener en cuenta otras patologías y, sobre todo, el resultado histopatológico de una biopsia bien realizada.

Diagnóstico Diferencial

Se deben tener en cuenta:

- otros tumores óseos primarios (Fig. 4)
- otros tumores primarios no óseos con localización en huesos.
- tumores metastásicos (de próstata, de glándula mamaria) que pueden metastatizar a huesos, tanto planos como largos.
- osteomielitis por fractura abierta, herida penetrante o infección sistémica (Fig. 5).
- micosis sistémicas (coccidiosis, blastomycosis).
- otras osteopatía metabólicas.



Fig. 4. Los tumores primarios en un alto porcentaje se localizan en las metáfisis, no afectan a huesos adyacentes ni afectan articulaciones, no hay fístula y su consistencia es muy dura, hipertérmica, de voluminoso crecimiento y exagerado dolor.

El patrón radiográfico es de rayos de sol, gran destrucción ósea, gran producción ósea y respeto a las articulaciones y huesos adyacentes.



Fig. 5. La diferencia de una osteomielitis es el patrón radiográfico periosteal en empalizada y no en rayos de sol, sin embargo es osteomielitis crónicas esto no es válido. En una osteomielitis se observará fístula y secreción por la herida y es posible que exista historia de trauma o pelea. En las osteomielitis crónicas se observará estratificación de la corteza antigua y necrótica además de la nueva corteza externa o periostio hiperplásico.

Por otro lado el cáncer óseo se ha asociado en algunos casos a fracturas antiguas, interferencia con implantes metálicos, suponiendo que la irritación crónica podría tener un rol importante en el desarrollo del tumor (4,6). Se menciona que la causa de la aparición de los tumores en zonas metafisiarias es debido a un trauma cíclico en la zona debido a la locomoción normal del perro (4).

Después de un diagnóstico presuntivo establecido deberá realizarse un estudio radiográfico de la columna vertebral y tórax para determinar la presencia de metástasis en hueso y en pulmones respectivamente(1).

Radiografía

Las radiografías revelan lesiones solitarias con áreas proliferativas o los dos tipos. La corteza está erosionada por el hueso neoplásico, que se extiende más allá de la superficie. El margen de la lesión está pobremente definido (2).

Con la observación detenida de las placas Rx podemos detectar las siguientes alteraciones

- a. cambios de densidad (disminución y aumento) a nivel de médula ósea.
- b. Aumento de densidad en tejidos blandos.
- c. localización metafisaria o metafisodiafisaria.
- d. osteólisis de cualquier tipo: difusa, localizada o quística.
- e. osteoproliferación perióstica con un patrón radiográfico de empalizada (pudiendo confundirse con una osteomielitis), donde la historia clínica y el examen clínico son útiles para iniciar la diferenciación del diagnóstico.
- f. interrupción de la cortical (osteoclastosis).
- g. larga zona de transición.
- h. lesión que se concreta en un único segmento óseo, sin traspasar el límite de la articulación.
- i. Proliferación periostial con un patrón radiográfico en forma de rayos de sol (osteoblastosis).
- j. Fracturas en el área tumoral, es necesario diferenciar una fractura patológica de una fractura antigua en la que es casi imposible observar remoción cortical, tan solo proliferación de callo periosteal(4)

El triángulo de Codman es la estructura que se observa sobre el periostio que une la superficie sana con la proliferativa. Mucho tiempo se habló de éste como un patrón normalmente encontrado en las neoplasias óseas, esto ya se ha descartado, pues existen tumores altamente malignos que por su rápida formación no dan el tiempo necesario para que éste se forme, pues gobierna la osteoclastosis en esa zona(4).

A pesar de que los sarcomas osteogénicos son altamente malignos es importante conocer el tiempo de aparición de la entidad patológica así como tratar de visualizar en un futuro inmediato el avance del tumor. Para esto es útil el localizar si existe zonas de esclerosis perineoplásicas, a mayor esclerosis, menor el avance, y viceversa, a menor esclerosis mayor la malignidad de el tumor(4).

El estudio radiográfico no brinda un diagnóstico definitivo de un osteosarcoma, fibrosarcoma o condrosarcoma, siempre debe ser imprescindible el estudio histopatológico, el cual será el único documento válido para colocar un diagnóstico como definitivo(4).

Biopsia Ósea

El diagnóstico definitivo de cualquier tumor sólo se obtiene mediante el estudio histopatológico de una biopsia tomada de forma adecuada. Una biopsia tomada de forma indebida puede poner en peligro el procedimiento para salvar la extremidad (si se presentaran complicaciones serias como podrían ser fracturas, hematomas, expansión local del tumor, infecciones e incremento del dolor)(2). La toma de biopsias, incluye un manejo mayor en el caso, ya que es un manejo quirúrgico y el tiempo es vital. Los procedimientos en laboratorio para la descalcificación de la muestra y la valoración por

un patólogo, puede tomar entre 7 y 14 días para obtener el diagnóstico, lo cual no es lo mejor teniendo en cuenta que se trata de una patología de alta velocidad de desarrollo(4).

Además hay que tener en cuenta en los tumores de hueso las siguientes consideraciones:

- los datos epidemiológicos, de anamnesis y del reconocimiento clínico son la mayoría de las veces suficientes para emitir el diagnóstico presuntivo de "tumor de hueso primario".
- el conocer la naturaleza histológica exacta, es decir, el clasificarlo conforme a su origen, tipo y grado histológico tiene poca importancia con respecto a la decisión terapéutica.
- una buena categorización histológica necesita biopsias tomadas con técnicas adecuadas y ello no se consigue de forma fácil, es decir biopsiar un hueso no es un acto quirúrgico tan simple pues necesita preparación, anestesia y cuidados especiales.

Tener en cuenta todos estos factores a la hora de tomar la decisión de realizar una biopsia incisional . Una opción válida ante tumores de huesos es la realización de una cirugía rápida y radical con posterior biopsia, esto se conoce como biopsia escisional.

Punción con Aguja Fina

La punción con aguja fina es una técnica de recolección de tejido bastante útil poco sofisticada donde el resultado es conocido en algunas horas después del procedimiento. Al momento de la punción la aguja debe llegar hasta la médula ósea o hueso esponjoso, nunca tomar la muestra del periostio, pues seguramente será una muestra insuficiente o con presencia de reacción inflamatoria. La punción con aguja brinda un diagnóstico exacto, y 7 a 15 días más rápido que la biopsia (4) (Fig. 6.)

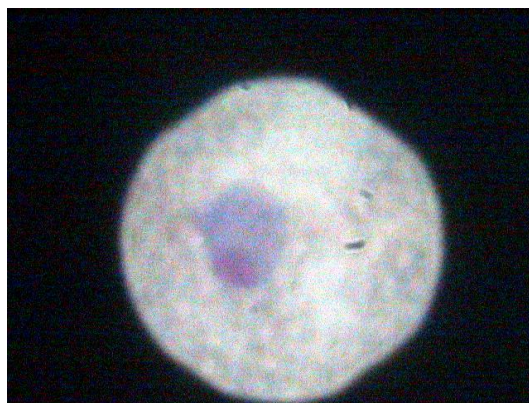


Fig. 6. La punción de aguja fina, si es bien realizada se obtendrá información muy valiosa en minutos.

SÍNDROME PARANEOPLÁSICO

Con la presencia de neoplasias, se relaciona como causa secundaria grave la aparición de metástasis, sin tener en cuenta que se pueden presentar un sin número efectos remotos y poco específicos conocidos como síndrome paraneoplásico. Este síndrome se presenta por la liberación de hormonas polipeptídicas producidas por el tumor y repartidas por vía circulatoria a órganos (4) que aún no se conoce la causa por la cual se desarrolla una respuesta que genera las alteraciones metabólicas produciendo más daño que el mismo tumor que las produjo(7) (Fig. 7).



Fig. 7. Paciente con dolor generalizado por síndrome paraneoplásico (presentó decaimiento, anorexia, emaciación y caquexia, finalmente falleció por insuficiencia respiratoria)

Signos Principales

- ✗ Polidipsia poliuria
- ✗ Fiebre persistente
- ✗ Caquexia con o sin anorexia
- ✗ Dolores esqueléticos por descalcificación
- ✗ Mucosas hiperémicas, neuroglicopenia con o sin cetonuria(7).

Otros signos

Signos neurológicos
Osteopatías hipertróficas
Hiperglicemia Hipoglucemia
Defectos en la producción de eritropoyetina así como de ACTH
Anormalidades hemostáticas (coagulación intra vascular diseminada, leucocitosis, trombocitopenia, hiperproteinemia)
Síndrome nefrótico (4).

TRATAMIENTO

Quirúrgico

Consiste en la extracción del cáncer mediante una cirugía. El tratamiento de elección para perros con osteosaromas es la amputación, la que puede ser radical o bien con intento de conservar el miembro en los casos de osteosarcomas en las extremidades. Si el cáncer se ha diseminado a ganglios linfáticos, éstos serán removidos (disección de ganglios linfáticos)(2).

1) Amputación

El tratamiento quirúrgico mediante amputación únicamente es paliativo; alivia el dolor pero no prolonga la vida del animal.

El tiempo de sobrevida media en perros con osteosarcoma apendicular tratados con amputación solamente es de aproximadamente 6 meses (1)

La cirugía consiste en eliminar todo el segmento óseo afectado, lo que implica una cirugía larga, difícil y claramente limitante para el desenvolvimiento normal de la funcionalidad del paciente pues habitualmente son perros de razas grandes deportivas y muy activos (Fig 8, 9, 10 y 11).

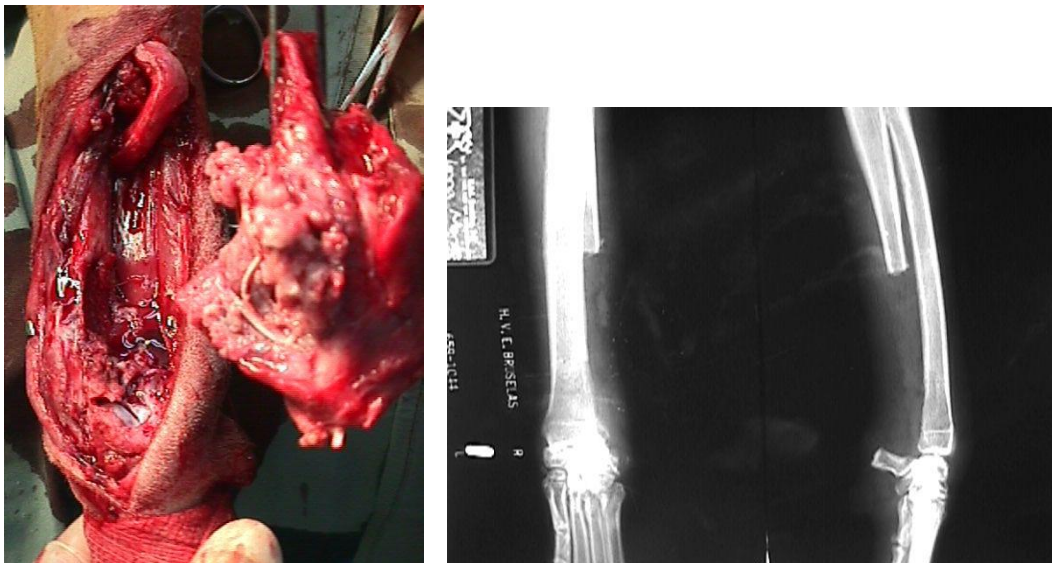


Fig. 8 y 9. Cuando el sarcoma se encuentra en la ulna este tipo de cirugía conservadora puede ser una alternativa, el riesgo es alto de tener recurrencia y es una cirugía de relativa facilidad.



Fig. 10 y 11. Cuando el sarcoma se encuentra en el radio el tratamiento llega a ser mucho más complicado ya que se elimina la articulación y se busca hacer la panartrosdesis carpiana.

El tratamiento radical para localizaciones en huesos distintos a las extremidades y de buen abordaje quirúrgico sí es factible: costotomía (en costillas), mandibulectomía (en mandíbula) y eliminación quirúrgica con trepanación (en cráneo); estas localizaciones, más raras, en huesos planos tienen un mejor pronóstico en reacción a las localizaciones en los huesos largos de las extremidades (2).

Conservador

Un nuevo camino terapéutico para perros con osteosarcoma está siendo actualmente utilizado cuando la amputación está contraindicada (por otras afecciones ortopédicas como displasias, o neuromusculares) o por no autorización del propietario que tampoco desea la eutanasia, en el cual se intenta una cirugía conservadora que consiste en conservar el miembro de los perros afectados. En lugar de la amputación el hueso afectado es resecaado y un aloinjerto es usado para reemplazar el hueso neoplásico. Esta opción mejora la calidad de vida del paciente al suprimir el dolor sin necesidad de eliminar una extremidad, pero no está carente de graves complicaciones como osteomielitis y recidivas del tumor que en la mayoría de los casos conducen a una amputación posterior.

Radioterapia

Consiste en el uso de Rayos X en dosis altas para eliminar las células tumorales. La radioterapia tampoco es efectiva pues la radio sensibilidad es baja, la respuesta es lenta y la curabilidad es poca o ninguna. No obstante se utiliza como tratamiento paliativo (2):

- para disminuir el dolor cuando el propietario rehúsa la amputación y tampoco autoriza la eutanasia.
- como coadyuvante de la cirugía antes de la intervención quirúrgica conservadora, es decir como radioterapia prequirúrgica.
- como radioterapia posquirúrgica en los casos de cirugía descompresiva de tumores vertebrales cuando la eliminación total no es factible.

Sin embargo otros autores postulan que la mayoría de los perros son eventualmente eutanasiados dentro de los 3 a 4 meses del diagnóstico inicial a causa de fracturas patológicas (por ejemplo después de la radioterapia el tumor no es doloroso, con la posterior reanulación de la actividad normal del miembro y teniendo como consecuencia una fractura del área), osteomielitis o por que lesiones metastásicas se desarrollan (1).

Quimioterapia

Consiste en la administración de medicamentos para eliminar células cancerosas. Dentro del tratamiento de tumores sólidos existen aproximadamente 40 drogas antineoplásicas, de las cuales solo 15 son utilizadas rutinariamente. El Cisplatino (cis-diamminedichloroplatinum II) es de las drogas relativamente nuevas; su mecanismo de acción es actuar sobre residuos de guanidina y con esto interferir con el DNA. de las células en constante mitosis. La eliminación de esta droga se lleva a cabo mediante dos fases: 1.- rápida: en la cual se elimina el 90% aproximadamente en 1 hora; y 2.- lenta: donde se elimina el 10% restante en aproximadamente 5 días. La vía de eliminación es renal, lo cual puede generar nefrotoxicidad, ya que en el túbulo renal es secretado y puede acumularse, cual trae consigo una fosforilización oxidativa incompleta, disminución en la producción de energía y necrosis de los túbulos. Otros problemas colaterales a la administración de esta droga serían vómito, diarrea, depresión de médula ósea y ototoxicidad (4).

La quimioterapia puede tomarse en forma oral, o puede administrarse en el cuerpo por medio de una aguja en una vena o músculo. La quimioterapia se dice que es un tratamiento sistémico porque el medicamento se introduce al torrente sanguíneo, viaja a través del cuerpo y puede eliminar células cancerosas en todo el cuerpo. La quimioterapia con más de un medicamento se llama quimioterapia de combinación (4).

Los lineamientos generales para la utilización de esta droga que se prefieren son:

- 1.- Administrar por vía endovenosa S.S.F. al 0.9 %.
- 2.- Administración de diuréticos osmóticos como el manitol (solo cuando se haya hecho una administración previa de líquidos).
- 3.- Utilizar antieméticos como la metoclorpramida, clorpromazina en caso de requerirse.
- 4.- No se deben utilizar agujas de aluminio para su infusión, ya que se precipita y pierde su efecto.
- 5.- Continuar con la sobrehidratación después de la administración(4).

Se debe tener cuidado con la administración de esta droga en pacientes con alteraciones eritrocíticas (menores a 3,200/microlitro); alteraciones plaquetarias (menores a 100,000/microlitro); uremia; alteraciones ácido-base y electrolíticas. Además de que es

un producto que solo se debe de utilizar en perros, ya que en gatos ha demostrado ser muy tóxico(4).

Dado el alto grado de metástasis del osteosarcoma la utilización de quimioterapia se utiliza frecuentemente (4), a pesar de que los resultados son pocos satisfactorios.

Algunas veces la quimioterapia se inyecta directamente en el área donde se encuentra el cáncer (quimioterapia regional). En el caso de osteosarcoma, la cirugía se emplea con frecuencia para extraer el tumor local y la quimioterapia se administra entonces para eliminar cualquier célula cancerosa que haya quedado en el cuerpo. La quimioterapia que se administra después que se ha extraído el cáncer en la cirugía se llama quimioterapia adyuvante. La quimioterapia se puede administrar también antes de la cirugía para reducir el cáncer permitiendo así su extracción durante la cirugía. Este tipo de quimioterapia se conoce como quimioterapia neoadyuvante(3).

El ciplastin es la droga más usada, a pesar de su toxicidad. Se aplica tras la amputación con inyecciones espaciadas a los 21 días.

La adriamicina es menos efectiva, pero se utiliza alternándola con la ciplastina para evitar la toxicidad de esta.

La carboplatina también ha demostrado ser útil pues tiene menor toxicidad renal que la ciplastina pero por contra es altamente mielosupresiva y de precio elevado para su aplicación en veterinaria.

Mixto

El tratamiento mediante la combinación de la amputación con quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia también son insatisfactorios (2). La probabilidad de curación del osteosarcoma con terapia combinada de radioterapia más inmunoterapia es de 0 a 29 . No obstante se continua investigando en terapia combinada y parece ser que los resultados empiezan a ser optimistas (2).

Así es que a pesar del pronóstico grave la escisión quirúrgica es la mejor alternativa a la eutanasia.

ASPECTOS GENERALES DE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

Los ensayos clínicos aleatorios han establecido que tanto la quimioterapia adyuvante como la neoadyuvante son eficaces en la prevención de recaídas en pacientes con tumores ocultos no metastáticos(3).

OSTEOSARCOMA LOCALIZADO:

Los ensayos clínicos aleatorios han establecido que la quimioterapia adyuvante es eficaz en prevenir la recaída o recurrencia en pacientes con tumores primarios localizados

resecables. Un ensayo aleatorio ha indicado que no existe diferencia en la supervivencia sin enfermedad entre una cirugía inmediata seguida de quimioterapia adyuvante y la quimioterapia preoperatoria(3).

Algunos ensayos de una sola vertiente, evaluaron la función de la quimioterapia administrada tanto en forma preoperatoria como postoperatoria. Algunos de estos ensayos evaluaron la necrosis del tumor primario después de la quimioterapia y usaron esta información para determinar la terapia subsiguiente. Los protocolos de quimioterapia actualmente en uso incluyen combinaciones de los siguientes agentes: metotrexato de dosis elevada, doxorubicina, ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida, etopósido y carboplatino. En general, la tasa de supervivencia sin recaída oscila entre 50% y 80% en estos ensayos. Un ensayo aleatorio no encontró diferencia alguna en el tiempo de supervivencia entre dos fármacos administrados a corto plazo y regímenes poliquimioterapéuticos, a pesar de que la supervivencia libre de episodios en ambas vertientes fue menor del 50%(3).

El grado de cirugía necesario para realizar una ablación completa del tumor primario depende de varios factores que deben evaluarse individualmente. Cuando se piensa realizar procedimientos para preservar las extremidades (remoción del tumor maligno óseo sin amputación y reemplazo de huesos o articulaciones con aloinjertos o dispositivos artificiales), la biopsia debe hacerla el mismo cirujano que vaya a realizar la operación, ya que el lugar donde se hagan las incisiones resulta crítico, y es preferible una biopsia con aguja que una biopsia de incisión abierta. Se ha evaluado procedimientos como la rotoplastia y de preservación de la extremidad tanto por su resultado funcional como por su efecto en la supervivencia(3). No existe diferencia en cuanto a la supervivencia general entre los pacientes cuya extremidad fue amputada y aquellos en los que se preservó(3). Los procedimientos para la preservación de extremidades solo deben planearse cuando la clasificación preoperatoria del cáncer indica que es posible lograr márgenes quirúrgicos adecuados. Si el examen patológico del espécimen quirúrgico muestra márgenes inadecuados, debía considerarse la amputación inmediata, especialmente si la respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria fue precaria. La quimioterapia preoperatoria aumenta el número de pacientes susceptibles de someterse a una operación que preserve la extremidad en vez de amputarla. Para los pacientes que reciben quimioterapia antes de la cirugía, el grado de necrosis tumoral observado después de la operación es un buen indicador de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia general.[La quimioterapia (administrada intravenosa o intraarterialmente) se da preoperatoriamente en un intento de aumentar la capacidad de llevar a cabo un procedimiento que preserve la extremidad](3).

Opciones de tratamiento:

Las opciones de tratamiento para el osteosarcoma de alto grado no metastático y completamente resecable son:

1. La gran mayoría de los pacientes recibe quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) seguido de cirugía de extirpación (amputación, preservación de la extremidad, o rotoplastia) seguida de quimioterapia adyuvante postoperatoria. En algunos ensayos, el tipo de quimioterapia adyuvante postoperatoria lo determina el grado de necrosis observado en el tumor primario(3).

2. Quimioterapia preoperatoria (ya sea sistémica o intraarterial) seguida de cirugía de extirpación (amputación, preservación de la extremidad, o rotoplastia). Después de la cirugía se hace una evaluación patológica del tumor para determinar el grado de respuesta a la quimioterapia inicial. Si el tumor respondió según se determinó patológicamente por el grado de necrosis, se continúa con el régimen de quimioterapia preoperatoria; si el tumor no respondió, se puede emplear otro régimen(3). Este método no ha sido examinado en un ensayo aleatorio.

En el caso de lesiones que no pueden ser extirpadas, actualmente se pueden usar quimioterapia intensiva de combinación y radiación de dosis elevadas, muy bien colimada y localizada.

OSTEOSARCOMA METASTÁTICO:

Osteosarcoma metastático o no resecable al momento del diagnóstico.

En el pasado, la tasa de supervivencia sin progresión para pacientes con osteosarcoma metastático o no resecable ha sido menor de 20%. Estudios posteriores observaron que la tasa de supervivencia era superior al 40% en pacientes con enfermedad pulmonar metastásica. El pronóstico en estos pacientes parece ser más favorable cuando hay metástasis pulmonar unilateral en vez de bilateral, y cuando hay pocos ganglios y lóbulos afectados. Los pacientes con metástasis óseas tienen un pronóstico reservado. Es necesario llevar a cabo un tratamiento agresivo que incluya la resección quirúrgica de la enfermedad primaria, la metastásica o ambas al momento del diagnóstico o después de administrar regímenes poliquimioterapéuticos intensivos. Todos los pacientes deben recibir poliquimioterapia intensiva independientemente de que las lesiones primarias y metastásicas sean resecables quirúrgicamente o no(3).

Las opciones de tratamiento que son enfoques aceptados incluyen:

1. Quimioterapia preoperatoria seguida de ablación quirúrgica del tumor primario y resección de la enfermedad metastásica. Esto va seguido de quimioterapia postoperatoria de combinación. Los regímenes quimioterapéuticos que se han empleado en el tratamiento de osteosarcoma metastático incluyen metotrexato de dosis elevada, doxorubicina, ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida, etopósido y carboplatino(3).
2. Ablación quirúrgica del tumor primario y de las metástasis, cuando sea posible, seguida de quimioterapia de combinación. Los regímenes quimioterapéuticos que se han empleado en el tratamiento de osteosarcoma metastático incluyen metotrexato de dosis elevada, doxorubicina, ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida, etopósidos y carboplatino.

OSTEOSARCOMA RECURRENTE

El osteosarcoma reaparece con mayor frecuencia en el pulmón. Los pacientes con osteosarcoma recurrente limitado a los pulmones deben ser evaluados para determinar la posibilidad de resección quirúrgica, pues, a veces, pueden ser curados con resección quirúrgica agresiva con quimioterapia o sin ella(3). La capacidad de lograr una resección completa de la enfermedad recurrente es el factor de pronóstico más importante en la primera recidiva, con una tasa de supervivencia de los 3 a los 5 años de entre 20% y 40% después de una completa resección de tumores pulmonares metastáticos. La tasa de supervivencia a 5 años después de resección pulmonar metastásica es de 23% a 31%. Los factores que indican mejor resultado incluyen cuatro nódulos pulmonares o menos, metástasis pulmonares unilaterales e intervalos más largos entre la resección del tumor primario y las metástasis. El pronóstico es reservado en pacientes con metástasis óseas que tienen osteosarcoma metastático recidivante o progresivo no resecable. El resultado después de la recaída en los pacientes que tienen recurrencia local es más precario que el de los pacientes que tienen recaída solo con metástasis. La selección de tratamiento adicional depende de muchos factores incluso el sitio de recidiva y el tratamiento primario previo, así como las consideraciones individuales de cada paciente(3). Si el cáncer ha regresado solamente a los pulmones, el tratamiento podría consistir en cirugía para extraer el cáncer de los pulmones con o sin quimioterapia. Si el cáncer ha regresado a otras partes además de los pulmones, el tratamiento podría consistir en quimioterapia de combinación(3).

El tratamiento de elección sigue siendo el quirúrgico.

PRONOSTICO

Hay que discutir con el propietario qué cirugía adoptar con base en el mal pronóstico, a los cuidados y tratamientos postoperatorios y a las diferencias considerables de costos entre una amputación, una cirugía conservadora y a cualquiera de estas dos técnicas quirúrgicas con o sin aplicación de quimioterapia , radioterapia o ambas.

La única característica que constantemente predice los resultados es la respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria. Los pacientes cuyo tumor primario muestra un grado de necrosis mayor de 95% después de la quimioterapia inicial tienen un pronóstico más favorable que aquellos con menor porcentaje de necrosis(3).

El pronóstico siempre es grave para los osteosarcomas que afectan las extremidades y ligeramente mejor para los que afectan a los huesos del cráneo (3); por eso éste, depende básicamente de la localización del tumor y de la rapidez en adoptar una solución terapéutica agresiva. Pacientes con enfermedad localizada tienen mucho mejor pronóstico que aquellas con enfermedad metastásica. El sitio donde se encuentra el tumor primario es un factor de pronóstico significativo en la enfermedad localizada. Los tumores primarios de esqueleto axial tienen los mayores riesgos de progresión y muerte. La posibilidad de reseca el tumor da el pronóstico a futuro mas importante porque ese tumor es muy resistente a la terapia por radiación

La probabilidad de recuperación (pronóstico) y la elección de tratamiento dependerán del tamaño, localización, tipo y etapa del cáncer (que tanto se ha diseminado el cáncer),

por cuanto tiempo ha tenido síntomas el paciente, que tanto del cáncer se ha eliminado por quimioterapia y la edad del paciente, los resultados de los exámenes de sangre y otros, y su estado de salud en general.

Pacientes con osteosarcoma como segunda neoplasia maligna compartirán el mismo pronóstico que los pacientes con enfermedad recién diagnosticada si son tratados agresivamente con cirugía y quimioterapia con múltiples agentes.

Ha habido otras numerosas características identificadas que sirven de pronóstico en pacientes con osteosarcoma convencional localizado de alto grado. Estos incluyen la edad del paciente, el tamaño del tumor, el tipo de lesión, la expresión del factor vascular de crecimiento endotelial, niveles de lactato deshidrogenasa, el nivel de fosfatasa alcalina. Un número de factores de pronóstico potencial han sido identificados pero no han sido probados en un gran número de pacientes humanos. Estos incluyen velocidad de división de las células tumorales, pérdida de la heterocigoidía del gen RB, pérdida de la heterocigoidía de el locus P53(3), aumento de la expresión de la glicoproteína P, presencia de anticuerpos contra proteínas del choque calórico, y súper expresión del C-erb2. Ninguno de ellos puede pronosticar uniformemente las consecuencias.. El único factor que es consistentemente predictivo de la consecuencia es la respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria. Pacientes con necrosis mayores del 95% en el tumor primario después de quimioterapia inductiva tienen un mejor pronóstico que aquellos con menores aumentos de la necrosis(3).

Más del 20 % de los pacientes tendrán metástasis detectable radiográficamente para el diagnóstico, con el pulmón sitio más común de asiento(3). El pronóstico para pacientes con aparición de enfermedad estará determinado en gran parte por el sitio(s) y el número de metástasis y la posibilidad quirúrgica de reseca la enfermedad metastásica. Pacientes que han tenido una ablación quirúrgica completa del tumor primario y del metastásico (cuando este esta confinado al pulmón) seguido de quimioterapia pueden conseguir un período de sobrevida de más de 1 año, aunque en conjunto la sobrevida que permanece libre de consecuencias es de alrededor de un 20 % de los pacientes con enfermedad metastásica diagnosticada (3). El pronóstico parece más favorable para los pacientes con metástasis pulmonar unilateral, más que para cuando es bilateral, y para pacientes con pocos nódulos tomados comparados con pacientes con muchos nódulos .

MANEJO DEL PROPIETARIO DE UN PACIENTE CON CÁNCER ÓSEO.

Todo medico veterinario debe conocer la importancia de la relación propietario-mascota al momento que se ha diagnosticado cáncer óseo y un tratamiento debe ser instaurado. Esta relación es tan importante que usualmente determina el tratamiento apropiado para cada paciente. Entonces veremos que los factores relacionados con el propietario juegan un papel muy importante en la determinación del tratamiento a implementar(1). El clínico debe discutir todas las opciones de tratamiento con el dueño enfatizando los beneficios y los riesgos de una quimioterapia, un procedimiento quirúrgico y de la importancia del tiempo para tomar una decisión y actuar.

El propietario rechazará una amputación al no saber que su mascota podrá caminar sin dolor, el sufrimiento será para la gente que convive al rededor del amputado, sin embargo el amputado tendrá vida normal. El médico deberá evaluar esto ante los dueños antes de realizar la amputación(4). También la opción de eutanasia deberá ser mencionada en este momento como opción inmediata, u opción si el tratamiento no da resultado. La decisión la debe de tomar el propietario, nunca el médico veterinario el cual debe de mediar como consejero nunca como un juez. El propietario no quiere cargar con la responsabilidad de una eutanasia pues se siente culpable. El médico deberá de razonar con el propietario y hacerle ver después de que el propietario ha sido el primero en hablar de eutanasia de que esta justificada y cuando el dueño lo decida darle todo el apoyo(4).

Existen algunos propietarios que se aferran a la vida de su compañero a tal grado de que existe sufrimiento entre los miembros de la familia donde habita la mascota, cuando el sufrimiento en ellos es mayor que en el paciente la eutanasia esta justificada y apoyada por el médico(4), esto facilitará que el propietario no guarde sentimiento de culpa y sea menor la pena que lo embarga en ese momento de decisión.

El pronóstico siempre es grave para los osteosarcomas que afectan las extremidades y ligeramente mejor para los que afectan a los huesos del cráneo (41,44); entonces este dependerá básicamente de la localización del tumor y de la rapidez en adoptar una solución terapéutica agresiva.

CONCLUSIÓN

El Cáncer ha sido por muchos siglos la enfermedad mas preocupante para el médico y la mas terrible dolencia para el paciente, hoy en día y a pesar de la tecnología y el desarrollo de nuevos fármacos, no se ha obtenido la clave para poder curarlo, tan solo llegar a controlarlo o reducirlo.

El cáncer en hueso es una de las neoplasias mas agresivas existentes y a pesar de cientos de procedimientos químicos, biológicos, y físicos, no cabe la menor duda que el tratamiento mas eficaz dentro del pequeño porcentaje de éxito que este tiene, viene a ser la escisión quirúrgica y total del mal en forma agresiva y sin demora, es por eso que el procedimiento que mas se recomienda es:

- a. Diagnostico precoz por medio de radiografías.
 - a. Al tener un estudio radiográfico que en un alto porcentaje y con la experiencia debida no existirá el temor a la equivocación.
- b. Si existiera una pequeña duda, biopsiar.
 - a. la punción de aguja fina debe de llegar hasta medula ósea, en tumores iniciales el citopatólogo reportará un proceso inflamatorio y difícilmente hablará de un proceso neoplásico, esto puede causar confusión y perder tiempo preciso en el tratamiento.
- c. Si continúa la duda

- a. Hacer un biopsia con el suficiente tejido para así obtener el diagnóstico definitivo.
- d. Observar los hallazgos radiográficos básicos en una neoplasia ósea.
 - a. Diferenciando perfectamente el comportamiento de una osteomielitis, reparación ósea y de una neoplasia, habrá que proceder al tratamiento quirúrgico en el que se amputa el miembro hasta retirar el ganglio próximo al tumor.
 - b. En la opinión particular de los autores, el esperar resultados de histopatología o el pensar en tratamientos prequirúrgicos de quimio o radioterapia, hacen perder tiempo valioso que puede redundar en una metástasis y disminuir severamente la sobre vida del paciente.
- e. Al tener el diagnóstico radiográfico (que no es el definitivo),
 - a. Se revisará tórax, abdomen y función hepática del paciente, en caso de metástasis
 - b. Hablar claramente con el dueño.
 - c. tener la aceptación del propietario a una amputación.
- f. Sin metástasis
 - a. su sobre vida va de 2 meses a 6 años
- g. Con metástasis
 - a. su sobre vida será de alrededor de los seis meses.
- h. La decisión de amputación o eutanasia
 - a. Cuando el dueño esta consciente de la neoplasia el tomará la decisión.
 - b. dependiendo de la agresividad y situación del tumor se podrá hablar de sobre vida aproximada.
- i. Después de la amputación
 - a. los controles radiográficos y de laboratorio clínico se realizaran cada 30 a 60 días dependiendo de la agresividad del tumor y del comportamiento del paciente.
 - b. la cooperación del cliente es de suma importancia para saber hasta qué punto se podrá mantener al paciente sin ocasionar daño moral en la familia.
- j. El dueño es el único que puede decidir la eutanasia, nunca el medico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.Couto, Guillermo C., Nelson, Richard W., Small Animal Internal Medicine, 1998.
- 2.Revista Clínica de Pequeños Animales (revista oficial de AVEPA), volumen 7, N° 14, Octubre / diciembre 1997, pag. 227-235.
- 3.www.cancernet.nci.nih.gov/cancerlinks.html.
- 4.Revista AMMVEPE, volumen 1, N° 5, septiembre/octubre de 1996.
- 5.Resúmenes del XXIII Congreso de la Asociación Mundial de Médicos Veterinarios de Pequeñas Animales, tomo 1, octubre 1998.
- 6.Gregory K.,Antony S., Managin in the veterinary Cancer Patient,1995.
- 7.Novedades en Diagnostico y Terapéutica Veterinaria en Pequeños Animales, Noviembre del 2000

II: OSTEOSARCOMA CANINO

Lo mas reciente.

Introducción

El Osteosarcoma canino (OSA) es una neoplasia maligna, muy agresiva localmente y altamente metastásica de origen mesenquimatoso que produce osteoide y es responsable de aproximadamente 85% de todos los tumores óseos primarios del perro (1, 2, 3, 4). A pesar de lo anterior, el Osteosarcoma representa tan solo el 5% de todas las neoplasias observadas en ésta especie lo que lo hace un tumor más bien infrecuente el cuál es además grandemente heterogéneo con respecto a su localización, sitios de metástasis, imagen radiológica, subtipos histopatológicos, progresión y respuesta al tratamiento (3).

Epidemiología.

Las neoplasias esqueléticas primarias son relativamente frecuentes en caninos y raras en felinos. El osteosarcoma representa el 80% de las neoplasias óseas primarias en razas grandes y gigantes con una media de 7 años, mientras que en perros pequeños contituye el 43% de las neoplasias esqueléticas, con una media de presentación a los 10 años. Puede afectar el esqueleto apendicular o axial, pero con mayor incidencia se localiza en las metáfisis de los huesos largos, particularmente fémur y tibia.

Etiología

El OSA es un tumor de origen desconocido. Se ha propuesto que puede derivar de daños repetidos sobre la fisis ya que se ha observado una alta incidencia de OSA en la región metafisaria de perros de raza grande en los que la fisis de cierra de modo tardío aunque pruebas recientes no apoyan esta teoría. Otras causas potenciales incluyen transmisión vírica, factores nutricionales y predisposición genética (5). Se han identificado alteraciones en la codificación de los genes Rb y TP53 en humanos y perros con OSA. Estos genes codifican para una proteína que funciona como reguladora en la proliferación celular, la reparación del ADN y la muerte celular programada (apoptosis) (6).

Se ha descrito OSA asociado a la colocación de implantes metálicos, microtraumatismos en las metáfisis de huesos largos, procesos osteomielíticos y también se ha relacionado con otras alteraciones óseas como infartos y quistes óseos. Se ha documentado OSA inducido por radiaciones y pueden

vincularse con protocolos que incluyen dosis de radiación superiores a 3.5 Gy por fracción.

Un estudio reciente en 683 perros de la raza Rottweiler, demostró que la gonadectomía temprana (antes de 1 año) incrementa el riesgo de desarrollar Osteosarcoma (2).

Incidencia

Como ocurre con muchas otras neoplasias del perro el OSA tiende a hacerse presente principalmente en pacientes de edad media a avanzada (de 7 a 10 años de edad) aunque se ha detectado un segundo pico de incidencia en perros jóvenes de entre 18 a 24 meses de edad (2, 3, 7). Existe una correlación positiva entre la altura del individuo, el peso y la presentación de Osteosarcoma siendo más frecuente el OSA apendicular en razas grandes. Apenas un tercio de pacientes con OSA apendicular pesan menos de 40 Kg. por lo que no resulta sorprendente que razas como el Rottweiler, Gran Danés, Greyhound, San Bernardo, Setter Irlandés, Pastor Alemán y Cobrador Dorado se vean afectadas con mayor frecuencia, siendo de hecho la forma apendicular la más frecuentemente observada en la especie constituyendo al menos el 75% de los casos de OSA canino (2, 3, 7). Las razas pequeñas también pueden desarrollar OSA en las extremidades pero el riesgo de hacerlo es veinte veces menor que en las razas grandes y gigantes. En cambio, están predispuestos a desarrollar la forma axial menos frecuente de la enfermedad (aproximadamente el restante 25% de los casos de OSA) (5, 7). Existe una muy ligera predisposición sexual a favor de los machos con un rango de presentación de 1.5:1 en relación a las hembras (2).

El OSA del esqueleto apendicular se localiza en la región metafisaria de los huesos largos. Los miembros torácicos se afectan 1.7 veces más a menudo que los pélvicos. Las dos localizaciones más frecuentes del OSA son la zona distal del radio (23.1% de los casos de OSA) y la proximal del húmero (18.5%). En miembros pélvicos, el OSA se presenta con igual frecuencia en la tibia y fémur. El fémur es la localización más frecuente en los perros que pesan menos de 15 kg.

El 25% de los casos de Osteosarcoma afectan el esqueleto axial. De la estadística antes mencionada, el 50% afecta a la mandíbula (27%), maxilar

(22%), columna vertebral (15%), cráneo (12%), Costillas (10%), cavidad nasal (9%) y pelvis (5%) (8).

Diagnóstico

La mayoría de pacientes con OSA son presentados a consulta por claudicación aguda o crónica con hinchazón de los tejidos blandos de la extremidad afectada típicamente distal al codo o proximal a la rodilla, con frecuencia pobremente responsiva a terapia (2, 9). Los signos clínicos en los casos de OSA axial dependen de la localización de la lesión primaria: hiporexia, disfagia, exoftalmia, ptialismo, epistaxis, parapáresis y disnea son los signos que se observan con mayor frecuencia (6).

El primer paso diagnóstico en pacientes sospechosos de OSA es radiografiar la zona afectada realizando estudios de calidad en los que se observa una lesión de apariencia agresiva, primariamente lítica, esclerótica, con lisis de hueso cortical y producción de neohueso dentro de la masa o por debajo del periostio. Puede observarse un aspecto de rayos solares en el periostio o elevación perióstica produciendo el triángulo de Codman pero no es un signo radiográfico patognomónico. Los estudios radiográficos no diferencian entre Osteosarcoma y otras neoplasias primarias de hueso. El Osteosarcoma no suele invadir espacios articulares, pero el hueso vecino puede presentar irritación perióstica y la tumefacción de tejido blando puede ser extensa (10).

El diagnóstico diferencial radiográfico de los tumores óseos primarios incluye osteomielitis micótica, osteomielitis bacteriana, quistes óseos atípicos y metástasis de otros tumores.

Las radiografías torácicas para evaluar los pulmones por enfermedad metastásica siempre se indican antes del tratamiento. La sobrevida de los perros con lesiones metastásicas visibles (> 1 cm de diámetro) no tiende a prolongarse con la quimioterapia y se justifica un pronóstico grave en extremo. Se obtienen tres proyecciones radiográficas del tórax (lateral izquierda-lateral derecha, lateral derecha-lateral izquierda y ventrodorsal o dorsoventral) para optimizar la detección de la enfermedad metastásica pulmonar. En ocasiones, es difícil distinguir las metástasis de las estructuras vasculares observadas en secciones transversas.

Cuando la reseña, la anamnesis, el examen físico y los hallazgos radiológicos son compatibles con un tumor óseo primario, se puede optar por realizar amputación sin biopsia preoperatoria.

La biopsia ósea requiere sedación y anestesia local o general y puede efectuarse con el trépano de Michele o aguja de Jamshidi para biopsia de médula ósea. El trépano de Michele permite obtener un núcleo de hueso más grande, pero puede predisponer a una fractura patológica. Para las lesiones no palpables, se puede utilizar guía fluoroscópica para verificar la colocación de la aguja antes del muestreo ⁽⁶⁾.

La probabilidad de diagnosticar un Osteosarcoma con exactitud, utilizando el trépano de Michele o aguja de Jamshidi, es del 83%. El diagnóstico con aguja de biopsia, de hueso reactivo o tumor diferente del Osteosarcoma, debería ser interpretado con cautela.

Los sarcomas óseos en ocasiones son diagnosticados mediante citología, la cual es poco confiable, por que las células de sarcoma no son exfoliadas con facilidad.

La aspiración con aguja fina es más sencilla en las lesiones óseas destructivas. Los aspirados ecoguiados de las lesiones óseas identifican la existencia de neoplasias en cerca del 70% de los casos. Si bien la aspiración con aguja fina ecoguiada permite el diagnóstico y evita la necesidad de una biopsia tisular, un resultado negativo o inespecífico no descarta la existencia del tumor ⁽¹⁰⁾.

El examen histopatológico de la lesión escindida, se realiza posterior a la cirugía, incluso si se ha practicado una biopsia preoperatoria. La apariencia microscópica del Osteosarcoma es variable.

El tumor consiste en células fusiformes malignas que producen osteoide y en ocasiones, hueso (osteoblásticas). Dado que la distribución del osteoide es aleatoria, éste puede ser no identificado en muestras obtenidas con agujas. Los Osteosarcomas que producen abundancia de cartílago son denominados *condroblásticos*. También se presentan variantes fibroblásticas y osteoclasticas (que contienen numerosas células gigantes). Los subtipos telangiectásicos se caracterizan por grandes espacios llenos de sangre, revestidos por células tumorales y pueden parecerse a un Hemangiosarcoma óseo. La mayoría de los Osteosarcomas caninos son osteoblásticos o contienen una combinación de una o más variantes microscópicas ^(8, 10).

Dos sistemas de estadificación, adaptados de oncología humana, se han utilizado para el Osteosarcoma canino (**Tabla 1 y 2**). Muchos perros en el momento de la presentación tienen tumores de alto grado, que se extienden más allá del periostio sin enfermedad metastásica detectable (estadio T2M0 o IIB).

Tabla 1

Estadificación de los tumores óseos caninos y felinos de la Organización Mundial para la Salud (OMS)	
T: Tumor primario	
<ul style="list-style-type: none"> • T0 Sin evidencia de tumor • T1 Tumor confinado dentro de la médula y la corteza • T2 Tumor que se extiende fuera del periostio 	
Los tumores múltiples deben ser clasificados de manera independiente	
M: Metástasis distante	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ M0 Sin evidencia de metástasis distantes ▪ M1 Metástasis distantes presentes (especificar sitios) 	

De Owen LN: TNM Classification Of Tumours in Domestic Animals. World Health Organization, Geneva, 1980.

Tabla 2

Estadificación quirúrgica del sarcoma musculoesquelético humano		
Estadio	Grado	Sitio
IA	Bajo (G ₁)	Intracompartimental [*] (T ₁)
IB	Bajo (G ₁)	Extracompartimental ^{**} (T ₂)
IIA	Alto (G ₂)	Intracompartimental [*] (T ₁)
IIB	Alto (G ₂)	Extracompartimental ^{**} (T ₂)
III	Cualquiera (G)	Cualquiera (T)
Metástasis regional o distante		

* Intracompartimental refiere a los tumores confinados al espacio intraóseo o intraarticular

** Extracompartimental refiere a los tumores fuera del periostio y dentro del tejido blando circundante.

De Enneking WF, et al; A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop 1980.

Tratamiento

El tratamiento de elección para los perros con OSA del esqueleto axial, requiere tanto de la resección quirúrgica del tumor, como el tratamiento de las micrometástasis. La cirugía, a menos que se combine con quimioterapia, se considera una medida simplemente paliativa. Por otro lado la quimioterapia, sin cirugía no ofrece mejoras en la supervivencia, si se compara con otros protocolos paliativos ⁽⁶⁾.

Con base a un sistema de resección tumoral, adaptado de pacientes humanos con neoplasias musculoesqueléticas; la resección radical del tumor primario, está indicado para el tratamiento de los perros con Osteosarcoma axial. Consiste en la extirpación en bloque del tumor y el compartimento tisular entero. Se debe incluir un margen de seguridad de 1-3 cm sin presencia de células neoplásicas ⁽¹¹⁾.

La selección de la terapia, debe ser adaptada para cada paciente y debe tomar en cuenta la localización del tumor, el grado de proliferación cortical, destrucción ósea, presencia o ausencia de metástasis pulmonar al momento del diagnóstico y problemas médicos concurrentes. Cabe señalar, que es importante tomar en cuenta las expectativas de los propietarios; así como también, las limitaciones financieras existentes ⁽⁷⁾.

La tasa de supervivencia en perros con OSA tratados sólo con resección del tumor primario es aproximadamente de 4 meses, en perros tratados con cirugía y Cisplatino, amputación y Carboplatino o resección y Doxorubicina es de 1 año aproximadamente.

En una serie de 51 perros tratados con cirugía (mandibulectomía parcial), asociada o no con quimioterapia o terapia radiante, la tasa de supervivencia global de 1 año fue del 71% ⁽¹¹⁾.

Los dos objetivos principales, que se deben tomar en cuenta en el tratamiento del Osteosarcoma son:

1. Control del dolor.
2. Controlar o frenar la enfermedad metastásica.

Control del dolor

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) pueden ser inicialmente suficientes para el control del dolor y la mejora de la calidad de vida. (**Tabla 3**) En ocasiones se necesitan analgésicos más potentes o combinaciones para controlar el dolor, como agonistas mu parciales o agonistas-antagonistas, sustancias orales liberadoras de morfina, parches de fentanilo y fármacos adyuvantes, como antagonistas de N-metil- D aspartato (NMDA) y antidepresivos tricíclicos.

Las combinaciones de fármacos son más efectivos para el dolor refractario (efecto sinérgico o aditivo). La mediana de supervivencia (MS) para perros con OSA tratados solamente con analgésicos oscila entre 1 y 3 meses ⁽⁵⁾.

Tabla 3. Analgésicos orales y transdérmicos utilizado de modo paliativo en perros con osteosarcoma apendicular

ANALGÉSICO	DOSIS	INTERVALO
AINE		
Carprofeno	2.2. mg/kg	12 horas
Etodolaco	10-15 mg/kg	24 horas
Deroxibab	1-2 mg/kg	24 horas
Meloxicam	0.05-0.1 mg/kg	24 horas
Ketoprofeno	0.5-1 mg/kg	24 horas
Piroxicam	0.3 mg/kg	48 horas
AGONISTAS PARCIALES		
Butorfanol	0.55 mg/kg	1-2 horas
<i>Opioides</i>		
Morfina	0.5-1 mg/kg	8-12 horas
Parches de fentanilo	50 µg/ hora (10 a 20 kg)	72 horas
	75 µg/ hora (20 a 30 kg)	72 horas
	100 µg/hora (más 30 kg)	72 horas
<i>Otros</i>		
Codeína-paracetamol	0.5-2.0 mg/kg	6-8 horas
Amantadina	3 mg/kg	24 horas
Prednisona	0.5-1 mg/kg	12-24 horas
Amitriptilina	1-2 mg/kg	12-24 horas

Adaptado de Ehrhart N, Liptak JM: Tumores óseos y articulares. En Ettinger SJ, Feldman SE. Tratado de medicina interna veterinaria. Elsevier Saunders, 6° edición, Madrid España, 2007

Quimioterapia

La quimioterapia es la principal terapéutica utilizada en el tratamiento de cánceres sistémicos como tumores hematológicos malignos y metástasis sólidas. Para poder explotar el efecto que tienen las diferentes drogas quimioterapéuticas, es común combinar varios fármacos. Estos fármacos son seleccionados con base en los siguientes principios: debe ser activo contra el tipo de tumor en concreto, cada uno debe tener un mecanismo de acción diferente y no deben tener una toxicidad superpuesta.

En general, los quimioterapéuticos son más activos frente a las células que se están dividiendo activamente y se encuentran en una fase particular del ciclo celular. Durante el ciclo celular, las células pueden estar en mitosis (fase M), o

sintetizando ARN y proteínas (fases G_1 y G_2) o bien ADN (fase S, que ocurre entre G_1 y G_2). Las células también pueden salir del ciclo de actividad celular y entrar el G_0 , un periodo en que no existe actividad mitótica y no se ven afectadas por la quimioterapia. La proporción de células en fase G_1 , G_2 , S y M en comparación con aquellas en G_0 se conoce como *fracción de crecimiento*. La utilidad de la quimioterapia será máxima cuando los tumores tengan una fracción de crecimiento relativamente alta. Los tumores crecen más rápido cuando son pequeños. A medida que se desarrollan, el ritmo de crecimiento disminuye, ya que desciende la proporción de células en fase activa del ciclo celular, aumenta la pérdida de células y algunas mueren debido a circulación deficiente, nutrición escasa e hipoxia. Esta disminución de la fracción de crecimiento de los tumores con el tiempo se conoce como **crecimiento gompertziano** ⁽⁵⁾. Los tumores de mayor tamaño también pueden tener un aporte sanguíneo menor; por tanto, puede que los quimioterapéuticos no alcancen las células tumorales o no se consigan concentraciones citotóxicas. Además, pueden aparecer resistencias a la quimioterapia debido a mutaciones espontáneas que surgen en cada división celular con una frecuencia intrínseca de cada tumor. La probabilidad de que una mutación provoque resistencia está relacionada con el número de divisiones celulares que tienen lugar, siendo, por consiguiente, más probable la aparición de resistencias a la quimioterapia en los tumores grandes. Por tanto, cuanto mayor sea el número absoluto de células tumorales presentes, más alta será la probabilidad de que aparezcan clones resistentes. Es más ventajoso comenzar el tratamiento con tumores los más pequeños posibles, y en general, la quimioterapia será más eficaz después de una detección precoz o de un proceso de citoreducción como cirugía o radioterapia.

Es importante realizar un diagnóstico definitivo del tipo de tumor, el estadio clínico de la enfermedad y el estado general de salud del paciente. El diagnóstico histológico y el estadio son importantes para establecer un pronóstico y prescribir un plan de tratamiento. El pronóstico ayuda al cliente a orientar el objetivo del tratamiento. Se necesita un estadio del estado general de salud para conocer si existen otras condiciones que pueden afectar la esperanza de vida del paciente (enfermedades sistémicas), situaciones que es necesario resolver antes de comenzar la quimioterapia (enfermedades

subclínicas de las vías urinarias) o aspectos que son necesarios tener en cuenta antes de acometer un plan de tratamiento (enfermedades cardíacas o renales subclínicas).

La curación significa la erradicación de todas las células tumorales, la paliación se define como la mejora de la calidad de vida, con la posibilidad de aumento de la esperanza de vida, pero sin la expectativa de curación, se realiza a menudo cuando el pronóstico es malo y una toxicidad significativa no se puede justificar ante la corta esperanza de vida. Es común comenzar un tratamiento con intenciones curativas y más tarde transformarlo en un proceso paliativo.

Para determinar si un tratamiento es eficaz es necesario evaluar la respuesta en cada visita. Es importante evitar gastos y toxicidad innecesarios por continuar administrando un fármaco ineficaz, de modo que se ha de instaurar un tratamiento más eficaz. Los clínicos deben determinar el volumen del tumor midiéndolo en sus tres dimensiones, cuando sea posible y multiplicándolo las mismas. Si existen múltiples masas cada una de ellas debe ser medida y se debe determinar el volumen tumoral total. La respuesta al tratamiento se determina de la manera siguiente:

- Remisión clínica/respuesta completa (RC): no existe evidencia de tumor detectable mediante la exploración física sistemática y las técnicas de imagen, aunque no necesariamente es lo mismo que curación.
- Respuesta parcial (RP): disminución del volumen tumoral de más del 50% y no existen nuevas masas.
- Enfermedad estable (ES): disminución de menos del 50% o un aumento de menos del 10% de volumen tumoral.
- Enfermedad progresiva (EP): incremento del volumen tumoral superior al 10% o aparición de nuevas masas.

Los fármacos anticancerígenos más comunes se clasifican de la siguiente forma¹³:

- Agentes alquilantes: Se encuentran activas durante varias fases del ciclo celular y son más activos si se administran en dosis altas e intermitentes.
- Ciclofosfamida
- Clorambucil
- Melfan

- Cisplatino
- Carboplatino
- Antimetabolitos: Ejercen su actividad durante la fase S del ciclo celular y tiene mayor efecto si se administran en dosis bajas y repetidas o como una infusión intravenosa.
 - Citosina arabinosa
 - Metotrexato
 - 5- Fluorouracil (no se usa en gatos)
 - Azatriopina
- Antibióticos antitumorales: Actúan por varios mecanismos, el más importante es el daño al ADN producido por los radicales libres o por una topoisomerasa-II-mecanismo dependiente.
 - Doxorubicina
 - Bleomicina
 - Actinomicina D
 - Mitoxantrona
- Plantas alcaloides: Derivados de la planta *Vinca rosea* y la planta *Podophyllum peltatum*. Interfieren en la fase M, desorganizando el huso mitótico.
 - Vincristina
 - Vinblastina
 - Etoposide
- Agentes misceláneos: Como L-asparaginasa y Darcabazina (2)

Un incremento significativo del tiempo de sobrevida en perros con Osteosarcoma; se logra mediante la administración de Cisplatino, Doxorubicina o Carboplatino. La sobrevida media para todos los protocolos de quimioterapia detallados hasta el momento es de 1 año y ninguno de los esquemas es claramente superior.

El Cisplatino es el agente que más ha sido estudiado para el tratamiento de Osteosarcoma canino. El mecanismo de acción es similar al de otros agentes alquilantes; se une al ADN, promoviendo entrecruzamientos.

Un potente efecto adverso es su nefrotoxicidad. Si bien el mecanismo de la toxicidad renal no se comprende del todo, esta es acumulativa e irreversible.

La hidratación (pre y postratamiento) con solución salina es fundamental para amortiguar el daño renal; se han empleado protocolos de diuresis de 24 y 6 horas y ambos son seguros (**Tabla 4**). Para tales protocolos, se administra butorfanol por sus efectos antieméticos y sedantes. En general, el Cisplatino se dosifica a razón de 60-70 mg/m² de ASC a intervalos de 3 semanas y se recomiendan 2 a 6 aplicaciones. Otros efectos colaterales incluyen supresión de la médula ósea, anorexia y reducción del nivel de actividad.

Tabla 4. Protocolos de diuresis para minimizar la nefrotoxicidad asociada al empleo de cisplatino en el tratamiento de perros con osteosarcoma apendicular

PROTOCOLO	FASE I	FASE II	FASE III
6 horas	Suero salino, 18.3 mL/kg/h, 4 horas	Cisplatino durante 20 m	Suero salino, 18.3 mL/kg/h, 2horas
24 horas	Suero salino, 3.75 mL/kg/h, 7 horas	Cisplatino durante 16 h	Suero salino, 3.75 mL/kg/h, 6horas

Adaptado de Dernell WS et al: Tumors of the skeletal system. *In* Withrow SJ, MacEwen EG, editors: *Small animal clinical oncology*, ed 3, Philadelphia, 2001, WB Saunders

La Doxorubicina es similar en eficacia al Cisplatino. Es un antibiótico que se intercala con el ADN, deteriorando la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Se emplea en pacientes ambulatorios, en dosis de 30 mg/m² IV lenta. Se debe tener cautela con el catéter IV, ya que una extravasación mínima puede inducir necrosis tisular grave. La Doxorubicina puede causar una colitis hemorrágica intensa, esto aumenta el riesgo de septicemia debido a la destrucción de la barrera protectora de la mucosa frente a bacterias gramnegativas intestinales en el mismo momento en que el animal esta mielosuprimido. A estos animales se les debe administrar antibióticos además del tratamiento de soporte y sintomático. El uso de Doxorubicina se ha asociado a toxicidad miocárdica, aunque las arritmias son autolimitadas, pueden provocar colapso. La infusión debe ser detenida y comenzarse después a un ritmo inferior. La cardiotoxicidad crónica se debe a una dosis total acumulada de Doxirubicina superior a la indicada para cada individuo y conlleva a un pronóstico grave, el resultado final es una cardiomiopatía dilatada que puede evolucionar a una insuficiencia

cardiaca congestiva (ICC), aunque la cardiotoxicidad puede ocurrir con cualquier dosis acumulada, en especial se asocia a dosis acumulativas superiores a 180 mg/m², por este motivo se recomienda la realización de un ecocardiograma antes de empezar la quimioterapia, en especial en razas de alto riesgo. Los cambios electrocardiográficos son inespecíficos y nos son buenos indicadores de una lesión cardiaca inicial. El riesgo de cardiotoxicidad se reduce administrando el fármaco en infusión continua durante varias horas, usando Doxorubicina encapsulada en liposomas o tratando previamente al animal con un fármaco cardioprotector como dexrazoxano.

Como ambos agentes tienen diferente mecanismo de acción, su administración combinada puede redundar en un mejor tiempo de supervivencia. Se los empleó con seguridad en forma alternativa en perros con Osteosarcoma; sin embargo, la supervivencia no fue superior a la supervivencia comunicada para perros tratados con cualquiera de los dos por separado.

La administración concurrente redundaría en mayor intensidad de dosis para cada agente que la administración alternada y desde un punto de vista teórico puede ser más efectiva. Empero, ambos fármacos son mielosupresores y su administración concurrente no puede realizarse en las dosis usuales.

El Carboplatino, similar al Cisplatino, es un agente antineoplásico que contiene platino y que entrecruza al ADN para causar lisis de las células tumorales. El fármaco se desarrolló para uso humano buscando reducir los efectos adversos del cisplatino, incluyendo náusea, vómito, nefrotoxicidad y mielosupresión. El Carboplatino puede utilizarse en perros sin diuresis salina; sin embargo, es más costoso que el Cisplatino⁶.

Tabla 5. *Protocolos de quimioterapia utilizados en el tratamiento de Osteosarcoma*

Fármaco	Dosis	Intervalo	Número	Comentario
Cisplatino	70 mg/m ²	3 semanas	5	Vómitos, nefrotoxicidad, toxicidad GI, mielosupresión leve, nadir a los 10 días
Carboplatino	300 mg/m ²	3	4	Mielosupresión, toxicidad

Doxorrubicina	30 mg/m ²	3 semanas	5	GI, nadir a los 11-14 días
Cisplatino	50 mg/m ²	3 semanas	4	Anafilaxia, toxicidad GI y miocárdica, mielosupresión, nadir a los 10 días
Doxorrubicina	14 mg/m ²	3 semanas		Administrado en día 1
Carboplatino	300 mg/m ²	3 semanas	6	Administrado día 2
Doxorrubicina	30 mg/m ²	3 semanas		Administrados de manera alternada cada 3 semanas con 3 dosis cada uno para un total de 6 dosis

La nefrotoxicidad se puede reducir utilizando Carboplatino en lugar de Cisplatino o con la administración concomitante de Amifostina, que se utiliza en medicina humana para prevenir la nefrotoxicidad inducida por Cisplatino. La toxicidad gastrointestinal puede ocurrir en cualquier parte del tracto digestivo, los signos clínicos incluyen náuseas, vómitos, inapetencia, anorexia o diarrea, el tratamiento dependerá de la intensidad de los síntomas, en los animales inapetentes se puede intentar emplear alimentos más palatables o estimulantes del apetito como ciproheptadina, en caso de vómitos ocasionales es suficiente ayunar al paciente 24 horas y después introducir una dieta blanda en cantidades pequeñas muy frecuentes, la metoclopramida puede reducir la intensidad del vómito; en cuanto a los signos intensos se debe considerar el tratamiento con sueros intravenosos de soporte y antieméticos, como infusiones de metoclopramida a velocidad constante, clorpromacina u ondansetrón, el cisplatino es un emético potente y el uso de butorfanol inmediatamente después de su administración reduce tanto la incidencia como la intensidad del vómito.

Las resistencias a la quimioterapia pueden ser inherentes o adquiridas. Los fármacos pueden ser físicamente incapaces de alcanzar los tumores. Las células tumorales desarrollan resistencias espontáneas mediante mutaciones. El grado de mutaciones es más alto en los tumores que en los tejidos sanos debido a la inestabilidad genética característica de los cánceres. Las células tumorales también pueden desarrollar resistencias específicas. La exposición a

concentraciones farmacológicas subletales puede provocar la amplificación de genes de proteínas desintoxicantes. Aunque la quimioterapia combinada puede evitar las resistencias farmacológicas individuales, esto no evita el problema de las resistencias cruzadas a múltiples quimioterapéuticos no relacionados².

Radioterapia

Si bien el Osteosarcoma es un tumor relativamente radioresistente, la terapia radiante paliativa es una opción para perros no operados debido a condiciones patológicas concurrentes y presencia de enfermedad metastásica. El 70-80% de los casos logran analgesia o mejora funcional, con una duración mediana de respuesta de 70-150 días. Cuando existe evolución favorable; esta ocurre dentro de 1-2 semanas luego de iniciar la terapia radiante. Los tiempos de supervivencia en los perros que reciben terapia radiante paliativa son similares a los registrados en casos sometidos a amputación sola.

En general la radiación paliativa se administra los días 0, 7 y 21 mediante dos campos opuestos paralelos utilizando fotones de cobalto 60 en dosis de 8 a 10 Gy⁹.

Inmunoterapia

La inmunoterapia puede ser una terapia adyuvante en la quimioterapia estándar, ya que posee efectos antitumorales con mecanismos y toxicidades que no se superponen. El muramil tripéptido-fosfatidiletanolamina en capsulado en liposomas (L-MTP-PE) es una forma lipofílica sintética de una sustancia natural encontrada en las paredes de las células bacterianas. Actúa como inmunomodulador aumentando la actividad tumoricida de macrófagos y monocitos, incrementa los niveles de otras sustancias inmunomoduladoras, como factor de necrosis tumoral, proteína reactiva C, interleucina-1 e interleucina-6⁹.

Antiangiogénicos

Tradicionalmente, no se ha recomendado administrar terapia de mantenimiento para osteosarcoma; sin embargo, la utilización de quimioterapia metronómica como terapia antiangiogénica, o bien el uso de medicamentos antiangiogénicos como los inhibidores de los receptores de la tirosina kinasa R-PDGF y R-VEGF, puede tener un beneficio como mantenimiento para controlar el desarrollo de posible enfermedad residual microscópica después de haber sido terminado un protocolo con carboplatino o doxorubicina. Como terapia metronómica se

recomienda la utilización de agentes quimioterapéuticos alquilantes en dosis baja, como la ciclofosfamida (10 mg/m² PO cada 48 hrs) en conjunto con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), así como la utilización de inhibidores de la tirosina kinasa como el toceranib (Palladia) o masitinib (Kinavet) (13).

Las proteínas kinasa juegan un papel crítico en la transducción de señales en células normales y regulan una variedad de procesos celulares críticos como el crecimiento y diferenciación celular. Estas proteínas son activadas a través de la fosforilación. El proceso generalmente ocurre en respuesta a estímulos externos generados por factores de crecimiento que se unen, activando así a los receptores tirosina kinasa (RTKs). Como ejemplos de RTK están el receptor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), receptor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), receptor de crecimiento de células epidérmicas (EGF), receptor de células madre (c-kit), entre otros (13, 14).

Las neoplasias para crecer más de 2 mm requieren de la formación de vasos sanguíneos para poder sustentarse y desarrollarse, por lo que el proceso de angiogénesis es sumamente importante para el desarrollo del cáncer. La función normal de las proteínas kinasas también es crítica en el proceso de angiogénesis; dos RTKs críticos para este proceso son el R-VEGF y el R-PDGF.

En medicina veterinaria se han desarrollado inhibidores de bajo peso molecular de proteínas TK para uso en perros, el toceranib (Palladia) y el masitinib (kinavet). El toceranib inhibe los receptores c-kit, VEGF y PDGF. Masitinib es un inhibidor de bajo peso molecular aparentemente más específico que inhibe de manera primaria a c-kit, aunque también inhibe PDGF entre otros TKs. Esta mayor especificidad, le da la ventaja de ser potencialmente ser un fármaco más seguro de utilizar, sobre todo si es combinado con otras modalidades como quimioterapia; sin embargo su efecto antiangiogénico aparentemente es potencialmente menor en comparación con toceranib.

A pesar de estar indicado primariamente para el tratamiento de mastocitomas, otras neoplasias han sido tratadas en la actualidad y en estudios previos. Entre las neoplasias (con evidencia de enfermedad visible) donde se ha observado actividad biológica están el adenocarcinoma apócrino de las glándulas de los

sacos anales, adenocarcinoma nasal, osteosarcoma metastásico, carcinoma tiroideo, carcinoma de células escamosas, melanoma y carcinomas neuroendócrinos, entre otras. Debido a su actividad antiangiogénica, el toceranib es un fármaco con gran potencial en el tratamiento adyuvante a cirugía o quimioterapia de otras neoplasias en el caso de tener enfermedad residual microscópica o en neoplasias con alto riesgo de causar metástasis como hemangiosarcoma, osteosarcoma, otros sarcomas, melanoma y carcinomas. La dosis recomendada es de 3.25 mg/kg PO cada 48 horas ⁽¹⁵⁾.

Tanto el toceranib como masitinib pueden causar anorexia, vómito, diarrea y sangrado gastrointestinal. Los efectos mielosupresivos tienden a ser leves a moderados en la mayoría de los pacientes; sin embargo es necesario realizar hemogramas con cierta frecuencia durante el tratamiento con el fin de identificar algún problema ⁽¹⁶⁾.

Factores pronósticos

La actividad de la fosfatasa alcalina total tiene un particular interés como factor pronóstico, porque es cuantificable y es un análisis de rutina establecido. La fosfatasa alcalina osteoespecífica es un reflejo directo de la actividad osteoblástica y se encuentra en concentraciones elevadas en perros y humanos con Osteosarcoma. La actividad de la fosfatasa alcalina total y ósea en perros con Osteosarcoma fue medida en dos estudios independientes. Ambos trabajos demostraron que la hiperactividad de la fosfatasa alcalina total y osteoespecífica antes del tratamiento tenía asociación con periodos de sobrevida reducidos.

Discusión

El Osteosarcoma (OSA) es una neoplasia de rápido crecimiento y gran potencial metastásico, se caracteriza por poseer células mesenquimatosas malignas que producen matriz osteoide⁵. Es el tumor óseo más frecuente y supone el 85% de los tumores óseos que se diagnostican en el perro. El OSA también afecta al esqueleto axial y puede surgir en tejidos extraesqueléticos, como órganos viscerales, piel y glándula mamaria².

Las razas de perros con mayor incidencia de Osteosarcoma son: Bóxer, Golden Retriever, Pastor Alemán, Gran Danés, San Bernardo, Setter Irlandés y

Rottweiler. También afecta a razas pequeñas, pero la probabilidad de desarrollo del tumor en estas razas es 20 veces menor que en las grandes o gigantes²

La presentación clínica característica del Osteosarcoma axial, generalmente se observa en perros de raza mediana y grande, con un promedio de edad de 7 a 8 años, con un intervalo de peso que va de los 5 kg hasta los 55 kg y las hembras presentan mayor incidencia que los machos^{3, 5}.

El tratamiento de elección para los perros con OSA del esqueleto axial, requiere tanto de la resección quirúrgica tumor, como el tratamiento de las micrometástasis. La cirugía, a menos que se combine con quimioterapia, se considera una medida simplemente paliativa. Por otro lado la quimioterapia, sin cirugía no ofrece mejoras en la supervivencia, si se compara con otros protocolos paliativos⁶.

Por las razones anteriormente mencionadas, en este trabajo se discutirá el abordaje médico y terapéutico que se debe implementar cuando tenemos un paciente con diagnóstico presuntivo o definitivo de Osteosarcoma, haciendo especial hincapié en los protocolos quimioterapéuticos existentes y la opción terapéutica que representa la administración de Ácido Zoledrónico en pacientes con Osteosarcoma.

Similar a otros pacientes con cáncer, la evaluación inicial consiste en tres pasos, antes de recomendar un plan terapéutico: evaluación de la masa, determinación de la presencia de metástasis y evaluación de la condición general del paciente.

Dos factores importantes para determinar el tratamiento adecuado son el diagnóstico y la extensión de la invasión local de tejidos circundantes⁹.

Se debe realizar una biopsia ósea para establecer el diagnóstico. La aspiración con aguja fina (AAF), es una técnica mínimamente invasiva útil para el diagnóstico de sarcomas y para diferenciar tumores óseos primarios de metástasis de otras neoplasias y de osteomielitis micóticas o bacterianas.

Si los resultados de la citología no son concluyentes, se debe realizar una biopsia incisional bajo sedación del paciente y realizar el estudio histopatológico de la muestra para confirmar o descartar el diagnóstico.

La imagenología es necesaria para determinar la extensión del proceso y los tejidos afectados localmente. Se deben obtener radiografías de calidad de la

región afectada. La lesión es de apariencia agresiva y puede ser primariamente lítica, esclerótica, con lisis de hueso cortical y producción de neohueso dentro de la masa o por debajo del periostio. Puede observarse un aspecto de rayos solares en el periostio o elevación perióstica produciendo el triángulo de Codman pero no es un signo radiográfico patognomónico.

El segundo paso es estadificar el tumor para determinar el alcance de las metástasis locales y distantes. Si hay metástasis, el pronóstico empeora y desaparece cualquier posibilidad de cura con la cirugía sola.

Las radiografías torácicas para evaluar los pulmones por enfermedad metastásica siempre se indican antes del tratamiento. Se obtienen tres proyecciones radiográficas del tórax (lateral izquierda-lateral derecha, lateral derecha-lateral izquierda y ventrodorsal o dorsoventral) para optimizar la detección de la enfermedad metastásica pulmonar.

El tercer paso es evaluar la condición global del enfermo. Es importante determinar la condición corporal y el porcentaje de hidratación del paciente. Se indican hemograma, bioquímica y urianálisis. Los resultados de la patología clínica pueden revisarse por síndromes paraneoplásicos, los cuales pueden ayudar a determinar el diagnóstico final o pueden necesitar intervención terapéutica⁹.

El dolor en los pacientes con Osteosarcoma está producido por microfracturas, alteración del periostio debido a la extensión del tumor y fracturas espontáneas. Por las razones antes mencionadas, se debe implementar un tratamiento paliativo con el fin de controlar el dolor. En medicina veterinaria los AINES como el meloxicam son ampliamente usados en el manejo del dolor e inflamación. Como las neoplasias de hueso son extremadamente dolorosas, los analgésicos están incluidos en la terapia estándar para incrementar su calidad de vida ⁽¹²⁾.

Se indica cirugía como tratamiento de elección del Osteosarcoma axial para remover el tumor primario y lograr analgesia. La cirugía, a menos que se combine con quimioterapia, se considera una medida simplemente paliativa.

Con base a un sistema de resección tumoral, adaptado de pacientes humanos con neoplasias musculoesqueléticas; la resección radical del tumor primario, está indicado para el tratamiento de los perros con Osteosarcoma axial. Consiste en la extirpación en bloque del tumor y el compartimento tisular

entero. Se debe incluir un margen de seguridad de 1-3 cm sin presencia de células neoplásicas (11).

Una vez realizada la resección quirúrgica del tumor, se debe establecer un protocolo quimioterapéutico. Un incremento significativo del tiempo de supervivencia en perros con Osteosarcoma; se logra mediante la administración de Cisplatino, Doxorubicina o Carboplatino. La supervivencia media para todos los protocolos de quimioterapia detallados hasta el momento es de 1 año y ninguno de los esquemas es claramente superior.

La mediana de supervivencia de perros tratados con cirugía y quimioterapia es de 235 a 366 días, con una supervivencia a los 12 meses de entre el 33% y el 65% y a los 24 meses de entre el 16% y el 28%.

Protocolos de quimioterapia utilizados en el tratamiento de Osteosarcoma

Fármaco	Dosis	Intervalo	Número	Comentario
Cisplatino	70 mg/m ²	3 semanas	5	Vómitos, nefrotoxicidad, toxicidad GI, mielosupresión leve, nadir a los 10 días
Carboplatino	300 mg/m ²	3 semanas	4	Mielosupresión, toxicidad GI, nadir a los 11-14 días
Doxorrubicina	30 mg/m ²	3 semanas	5	Anafilaxia, toxicidad GI y miocárdica, mielosupresión, nadir a los 10 días
Cisplatino	50 mg/m ²	3 semanas	4	Administrado en día 1
Doxorrubicina	14 mg/m ²			Administrado día 2
Carboplatino	300 mg/m ²	3 semanas	6	Administrados de manera alternada cada 3 semanas con 3 dosis cada uno para un total de 6 dosis
Doxorrubicina	30 mg/m ²			

Se recomienda la administración de Ácido Zoledrónico (bifosfonato) cada 28 días; como terapia adyuvante para inhibir la actividad osteoclástica, ya que se ha comprobado que los bifosfonatos proporcionan significantes beneficios en metástasis óseas, disminuyendo complicaciones esqueléticas, reduciendo el dolor y controlando concentraciones elevadas de calcio en la sangre (4, 9).

El ácido zoledrónico está indicado en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor. Una vigorosa hidratación salina y una terapia para hipercalcemia debe iniciarse rápidamente y debe reponerse 2 litros/día de líquido para reemplazar la orina que se elimina. La hipercalcemia leve o

asintomática puede ser tratada con medidas conservadoras (hidratación salina con o sin diuréticos). Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente durante el tratamiento, pero la sobrehidratación debe evitarse en aquellos pacientes que padecen de insuficiencia cardíaca. La terapia diurética no debe ser empleada antes de corregir la hipovolemia. La seguridad y eficacia del ácido zoledrónico en el tratamiento de la hipercalcemia asociada con hiperparatiroidismo o con otra afección no relacionada con tumores no ha sido establecida.

La acción farmacológica principal del ácido zoledrónico es la inhibición de la resorción ósea. Aunque el mecanismo de la acción antiresortiva no ha sido completamente conocido, se cree que varios factores son los que contribuyen a esta acción. In vitro el ácido zoledrónico inhibe la actividad de los osteoclastos e induce la apoptosis de los mismos. El ácido zoledrónico también bloquea la resorción de los osteoclastos del hueso mineralizado y del cartílago a través de su unión al hueso, además inhibe el aumento de la actividad de los osteoclastos y la liberación de calcio óseo inducido por varios factores estimulantes liberados por los tumores.

Una vez terminado el protocolo quimioterapéutico se recomienda realizar estudios radiográficos control de campos pulmonares cada 2 o 3 meses, ya que la enfermedad metastásica es la principal causa de muerte en perros con Osteosarcoma.

El soporte nutricional en pacientes con cáncer o enfermedad metastásica; es de vital importancia, ya que contribuye a reducir o prevenir la toxicidad asociada con la terapéutica (radiación y quimioterapia) y a mejorar las alteraciones metabólicas inducidas por la enfermedad. La dieta a utilizar debe ser baja en carbohidratos solubles (incrementan la producción total de lactato y la necesidad de que el huésped destine energía para la conversión a glucosa), alta en proteínas (previene su deficiencia) y grasas (debido a que las células tumorales tienen dificultad para utilizarlas y además la caquexia se acompaña por pérdida de grasa corporal). Se pueden utilizar dietas comerciales como n/d o a/d y en pacientes que sólo acepten alimento casero es importante complementarla con ácidos grasos omega 3 (inhiben el crecimiento del tumor y promueven la función inmunitaria), la dieta se deberá administrar de acuerdo a los requerimientos nutricionales de un perro sano y ajustarlos cuando se realice

una cirugía, haya sepsis o pérdida de peso. En pacientes que presentan anorexia se debe ofrecer un alimento más palatable o utilizarse temporalmente un estimulante del apetito, en dado caso de la quimioterapia sea la causante de la anorexia, ésta debe suspenderse hasta que el consumo de alimento se normalice.

1. Barger, A., Use of Alkaline Phosphatase Staining to Differentiate Canine Osteosarcoma from Other Vimentin-positive Tumors, Departments of Veterinary Pathology and Veterinary Clinical Medicine (LPD, TF), College of Veterinary Medicine, University of Illinois, Urbana, IL, 2005, 42: 161-165.
2. Chun, Ruthanne, Common Malignant Musculoskeletal Neoplasms of Dogs and Cats, *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 2005, 35: 1155-1167.
3. Gayathri, Thevi, S, Prognostic and predictive biomarkers of canine osteosarcoma, *The Veterinary Journal*, 2010, 185: 28-35.
4. Spugnini, E, Zoledronic acid for the treatment of appendicular osteosarcoma in a dog, *Journal of Animal Small Practice*, 2009, 50: 44-46.
5. Ettinger SJ, Feldman SE. *Tratado de Medicina Interna Veterinaria*. Elsevier Saunders, 6° edición, Madrid España, 2007; 708-712, 721-732, 761-768.
6. Kirpensteijn, Jolle, TP53 Gene Mutations in Canine Osteosarcoma, Department Of Clinical Sciences Of Companion Animals and Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine , Utrecht University, The Netherlands, 2008, 37:454-460.
7. Henry, Carolyn, Osteosarcoma in Dogs, *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association*, 2007.
8. Meuten D, *Tumors in Domestic Animals*. Blackwell Publishing, 4 Edición, Iowa 2002, 263-277.
9. Foale, Rob, *Small Animal Oncology*, Saunders Solutions in Veterinary Practice, 2010, 14: 142-150.
10. Slatter D, *Tratado de Cirugía en pequeños animales*, Inter-Médica, 3 edición, Buenos Aires, 2006, 2806-2816.
11. Wallace, B., *Cancer in dogs and cats. Medical and surgical management*, 1 edición, William's and Wilkins, Estados Unidos, 1998, 229-235.
12. Merlos, I., Santoscoy, C., Efectos del Meloxicam sobre el Osteosarcoma, *Vanguardia Veterinaria*, Editorial Antártida, Núm. 30, Año 4, noviembre-diciembre 2008, 26-30.

13. Alvarez, Francisco, Terapias Dirigidas contra el Cáncer: Inhibidores de las Proteínas Tirosina Kinasa (TKs) en Medicina Veterinaria, 2010.
14. Chand, Khanna, Catching Cancer by the Tail: New Perspectives on the Use of Kinase Inhibitors, American Association for Cancer Research, 2009.
15. Yancey, M, Pharmacokinetic properties of toceranib phosphate (Palladia_, SU11654), a novel tyrosine kinase inhibitor, in laboratory dogs and dogs with mast cell tumors, Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 33: 162-171.
16. Cheryl, A, Ulti-Center Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Study of oral Toracenib Phosphapte (SU11654), a Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, for the Treatment of Dogs with Recurrent (Either Local or Distant) Mast Cell Tumor Following Surgical Excision, 2009, 15: 3856-3865.

NEOPLASIA MUSCULOESQUELÉTICA: OSTEOSARCOMA CANINO

EPIDEMIOLOGÍA

Las neoplasias esqueléticas primarias son relativamente frecuentes en caninos y raras en felinos. El osteosarcoma representa el 80% de las neoplasias óseas primarias en razas grandes y gigantes con una media de 7 años, mientras que en perros pequeños contituye el 43% de las neoplasias esqueléticas, con una media de presentación a los 10 años. Puede afectar el esqueleto apendicular o axial, pero con mayor incidencia se localiza en las metáfisis de los huesos largos, particularmente fémur y tibia.

ETIOLOGÍA

La etiología es desconocida, pero se han buscado explicaciones para la predisposición de su localización metafisaria. El hueso metafisario de los sitios mas afectados, se desarrolla a partir de cartílago fisario de crecimiento rápido, lo que predispondría la carcinogénesis. También se ha postulado que constituiría un riesgo la fatiga ocasionada por la carga sobre la metáfisis ósea.

Existen osteosarcomas asociados a fracturas, sobretodo presentándose pasados unos 5 años y en fracturas que han resultado complicadas (osteomielitis, uniones demoradas, etc)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El motivo de consulta más frecuente es claudicación o tumefacción del miembro afectado con semanas a meses de evolución. En ocasiones la aparición de la

inflamación es aguda, lo que lleva a presumir un problema ortopédico no tumoral, con el consiguiente retraso en el diagnóstico y tratamiento definitivo de la neoplasia.

Al examen físico se encuentra una tumefacción dolorosa en el área involucrada, con o sin compromiso de partes blandas.

Puede aparecer una atrofia muscular por desuso, cuando la claudicación es de larga data.

Aunque solo el 10% de los perros inicialmente presentan metástasis pulmonar, se sabe que el 98% de los perros con osteosarcoma tienen micro metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico. Otros sitios frecuentes de metástasis incluyen hueso, hígado y tracto gastrointestinal.

DIAGNÓSTICO

La reseña, anamnesis y radiografías en general son suficientes para el diagnóstico presuntivo.

En las radiografías se aprecia un patrón osteolítico o mixto en la metáfisis del hueso afectado, y no suelen invadir la articulación pero el hueso vecino puede mostrar irritación perióstica. La tumefacción de los tejidos blandos suele ser importante.

Una aspiración con aguja fina (PAAF) suele ser suficiente para establecer el diagnóstico definitivo. Aunque la ausencia de células malignas en este método no descarta el diagnóstico y se debe recurrir a la biopsia.

Los dos diagnósticos diferenciales principales a realizar son la osteomielitis bacteriana (complicación de implantes metálicos) y la micótica (blastomicosis, coccidiomicosis)

Previo al tratamiento se indican las radiografías torácicas para detectar la enfermedad metastásica pulmonar.



TRATAMIENTO

Debido a la naturaleza agresiva del tumor, los tratamientos propuestos buscan mejorar y prolongar la vida del paciente, pero no son curativos.

Los protocolos quimioterápicos incluyen cisplatino, doxorubicina o carboplatino. Para todos los protocolos la supervivencia promedio asciende a un año, aunque el Cisplatino es el que ha sido más estudiado.

Está indicada la cirugía del miembro afectado para remover el tumor primario y obtener la analgesia que mejore la calidad de vida. Las técnicas incluyen amputación, salvataje del miembro e implantación de prótesis. La técnica a aplicar depende de varios factores, que incluyen pericia del cirujano, tamaño del animal, enfermedades ortopédicas o neurológicas concurrentes y decisión del propietario.

La técnica más utilizada es la amputación del miembro, dado que en la mayoría de los casos el post operatorio es satisfactorio, con una rápida adaptación por parte del paciente a deambular en tres miembros, y aceptación por parte del propietario.

La mayoría de los pacientes son candidatos a la amputación, con excepción de aquellos demasiado pesados (razas gigantes), o con tumores en miembros anteriores donde el contralateral no se encuentra en condiciones de soportar el 47% del peso corporal, u aquellos con enfermedad degenerativa articular en alguno de los miembros restantes.

Para los tumores localizados en miembro anterior, lo indicado es realizar la escapulectomía a fin de minimizar la recurrencia de tumores humerales proximales. Por el mismo motivo, se realiza la desarticulación coxofemoral en miembro posterior.

Existe la posibilidad de colocar una prótesis del miembro amputado, lo que constituye una ventaja en aquellos que han sufrido un daño extenso de tejidos blandos o no están en condiciones de recargar el peso del cuerpo en tres miembros, sea por tamaño o enfermedades concurrentes.

La sobrevida media luego de la amputación es de unos 4 meses, mientras que la combinación con cisplatino asciende la sobrevida a 18 meses en promedio.

La radioterapia se ha probado en aquellos animales que no son candidatos a la amputación o el dueño no lo autoriza. El osteosarcoma es relativamente resistente a la radioterapia, pero su utilización ha dado resultados en la reducción del dolor local y la sobrevida es similar a la amputación del miembro (promedio 4 meses).

El salvataje del miembro afectado es una técnica relativamente reciente, en la que se están avocando los estudios. Los candidatos a esta técnica serían aquellos con pocas posibilidades de deambular correctamente luego de la amputación, y cuando los propietarios la rechazan. Se han obtenido resultados relativamente satisfactorios en perros con osteosarcoma del radio distal que afecte menos del 50% del hueso. En lugar de ser amputado, el hueso afectado se reseca y se sustituye por un aloinjerto óseo. También se los trata con quimioterapia (cisplatino o carboplatino) y tienen una función casi normal. Los tiempos de sobrevida son similares a aquellos tratados con amputación+cisplatino.

PRONÓSTICO

El pronóstico de esta enfermedad siempre es grave. Sin embargo se pueden tener en cuenta algunos factores pronósticos que colaboren en la toma de decisiones.

- La respuesta al tratamiento es mala si hay enfermedad metastásica clínicamente evidente en la consulta inicial
- En 162 pacientes tratados solo con amputación, los de 7 a 10 años de vida tuvieron mayor sobrevida que los más jóvenes y los mayores de 10 años.
- Se ha observado que el tiempo requerido para detectar la enfermedad metastásica pulmonar en las radiografías, es menor cuanto mayor es el tamaño del tumor primario.

FUENTES CONSULTADAS

6

Couto G. **Neoplasias Seleccionadas en perros y gatos**. En: Couto. Medicina interna en Animales Pequeños. 2º ed 2000. Intermédica. Pág. 1225

Fossum TW. **Otras enfermedades de huesos y articulaciones: Neoplasias Óseas**. En Fossum, Cirugía en Pequeños Animales. 2º ed Intermédica Pág. 1255

Garzotto C, Berg J. **Sistema músculo esquelético**. En Slatter: Tratado de Cirugía en Pequeños Animales. 3º ed Intermédica. Pág. 2806