



Universidad
Zaragoza



TRABAJO FIN DE GRADO DE VETERINARIA

**Osteosarcoma canino: A propósito de dos casos
clínicos.**

**Canine Osteosarcoma: Considering two clinical
cases.**

Autor:

Marta Gimeno Gallego

Director:

Alberto García Barrios

Ponente:

M^a de Carmen Marca Andrés

Facultad de Veterinaria-Universidad de Zaragoza

Curso: 2018/2019

ÍNDICE

I) Resumen.....	Pág. 2
II) Abstract.....	Pág. 3
III) Introducción.....	Pág. 4
○ Etiología.....	Pág. 5
○ Factores epidemiológicos.....	Pág. 5
○ Clasificación Anatómica.....	Pág. 6
○ Diagnóstico.....	Pág. 8
○ Factores Pronóstico	Pág. 12
○ Tratamiento.....	Pág. 14
Tratamiento quirúrgico.....	Pág. 14
Amputación.....	Pág. 14
Cirugía de salvamento de la extremidad.....	Pág. 15
Tratamiento quimioterápico.....	Pág. 16
Tratamiento paliativo.....	Pág. 17
Radioterapia.....	Pág. 17
Bifosfonatos.....	Pág. 18
Analgesia farmacológica.....	Pág. 19
Inmunoterapia.....	Pág. 20
IV) Justificación y Objetivos	Pág. 21
V) Material y Métodos	Pág. 21
○ Casos Clínicos.....	Pág. 22
VI) Resultados y Discusión.....	Pág. 26
VII) Conclusiones.....	Pág. 28
VIII) Valoración Personal y Agradecimientos	Pág. 30
IX) Bibliografía.....	Pág. 31

RESUMEN/ABSTRACT



RESUMEN

La Oncología veterinaria ha sufrido un gran avance en los últimos años. A pesar de no disponer en la actualidad un registro de la casuística real, se estima que prácticamente 1 de cada 4 perros (25%) y 1 de cada 6 gatos (17%) puede llegar a desarrollar alguna patología oncológica en algún momento de su vida, y que prácticamente el 50% de perros mayores de 10 años fallecerán como consecuencia del desarrollo de una enfermedad neoplásica.

El osteosarcoma (OSA) es el tumor maligno primario de hueso más frecuente tanto en perros como en humanos aunque existen diferencias principalmente en la edad de presentación. Aproximadamente corresponde entre el 85-95% de las lesiones neoplásicas óseas) y se caracteriza por presentar un carácter agresivo, de rápido crecimiento y gran potencial metastásico que se desarrolla a partir de las células mesenquimales precursoras de células óseas. Su localización más frecuente reside en el esqueleto apendicular, aunque puede aparecer en zonas de esqueleto axial e incluso extraesqueléticas.

El diagnóstico del OSA debería incluir una buena anamnesis, técnicas de diagnóstico por imagen y estudios citológicos e histopatológicos de la lesión.

El tratamiento del OSA debe realizarse de una manera multimodal y debería basarse principalmente en cirugía (con preservación o no de la zona afectada) asociada a otras terapias como quimioterapia y/o analgesia (en aquellos casos en que sea necesaria).

Se presentan dos casos clínicos de OSA canino con diferente localización anatómica en los que la forma de enfrentarse al tratamiento puede influir en la supervivencia y mejoría de calidad de vida del paciente.

Palabras clave: oncología veterinaria, osteosarcoma canino, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

Veterinary oncology has undergone a great advance in the last years. In spite of not currently having a record of the actual cases, it is estimated that practically 1 in 4 dogs (25%) and 1 in 6 cats (17%) can develop some oncological pathology at some point in their lives, and that practically 50% of dogs older than 10 years will die as a result of the development of a neoplastic disease.

Osteosarcoma (OSA) is the most common primary malignant bone tumor both in dogs and humans although there are some differences in the age of presentation. It approximately corresponds to 85-95% of bone neoplastic lesions) and is defined by an aggressive character, rapid growth and great metastatic potential that develops from mesenchymal cells precursors of bone cells. Its most frequent location is in the appendicular skeleton, although it can appear in areas of axial skeleton and even extraskkeletal

The OSA diagnosis should include a good anamnesis, diagnosis by image techniques for imaging, cytological, and histopathological studies of the lesion.

The treatment of OSA should be performed in a multimodal manner and should be based mainly on surgery (with or without preservation of the affected area) associated with other therapies such as chemotherapy and / or analgesia (in those cases where it is necessary).

Two clinical cases of canine OSA with different anatomical location are presented in which the way of approaching the treatment can influence the survival and improvement of the quality of life of the patient.

Keywords: veterinary oncology, canine osteosarcoma, diagnostic, treatment.

INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

La oncología en medicina veterinaria ha sufrido un gran avance en los últimos años. A día de hoy, no existe una base de datos que nos permita conocer la casuística oncológica real en veterinaria, sin embargo, son muchos los estudios que indican que prácticamente 1 de cada 4 perros (25%) y 1 de cada 6 gatos (17%) pueden llegar a desarrollar una patología oncológica en algún momento de su vida, y que prácticamente 1 de cada 2 (50%) perros mayores de 10 años fallecerán como consecuencia del desarrollo de una enfermedad neoplásica (1).

Por ese motivo, se plantea la realización de este trabajo de fin de grado (TFG) basado en una patología oncológica como es el osteosarcoma canino (OSA) que se presenta como la principal neoplasia en el sistema musculoesquelético, y cuyo estudio permite extrapolar los medios diagnósticos y terapéuticos entre la medicina humana y veterinaria.

El **osteosarcoma (OSA)** es el tumor maligno localizado a nivel esquelético más frecuente en la especie canina (aproximadamente entre el 85-98% de las lesiones neoplásicas óseas) (2, 3), que se caracteriza por un comportamiento agresivo, de rápido crecimiento y gran potencial metastásico, desarrollado a partir de las células mesenquimales precursoras de células óseas (4).

Al igual que en el perro, el OSA representa el tumor esquelético más común en la especie felina (en edad media y avanzada) aunque con un comportamiento biológico diferente al de la especie canina, en cuanto a la capacidad metastásica a distancia (inferior al 10%) y al pronóstico favorable que presenta planteando la cirugía como único pilar de tratamiento (5,6).

Así mismo, se han descrito casos de OSA en otros mamíferos como caballos, vacas, erizos africanos, conejos, cerdos de guinea así como en pájaros y peces (7).

Por ese motivo, se plantea la realización de este trabajo de fin de grado (TFG) basado en una patología oncológica como es el osteosarcoma canino (OSA) que se presenta como la principal neoplasia en el sistema musculoesquelético, y cuyo estudio permite extrapolar los medios diagnósticos y terapéuticos entre la medicina humana y veterinaria.

ETIOLOGÍA

La mayoría de los osteosarcomas son de etiología desconocida, sin embargo, algunos autores mencionan la existencia de varios factores que predisponen al desarrollo de esta patología, como son los implantes protésicos, infecciones u osteomielitis crónica, tumores previos y radiaciones ionizantes (posterior a tratamientos de radioterapia a dosis elevadas) (8,9). Se ha observado también que la presencia de una sobreexpresión del gen P53 aparece con mayor frecuencia en el desarrollo del osteosarcoma apendicular, pudiendo sustentarse como un factor genético predisponente (3). Además, se ha evidenciado una posible correlación con el desarrollo de OSA en animales esterilizados de forma temprana antes del primer año de vida (10).

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

A pesar de ser una enfermedad de etiología aparentemente desconocida, se han observado determinados factores epidemiológicos que pueden favorecer el desarrollo de esta neoplasia.

Peso y Raza:

El OSA es una neoplasia que se asocia principalmente a razas de tamaño grande (25-45 Kg) y gigantes (>45 Kg) en el 80-95% de los casos, donde el tumor se desarrolla principalmente a nivel del esqueleto apendicular (11). Existen además una serie de razas con mayor predisposición como son el Rottweiler, Pastor Alemán, Bóxer, Doberman, Gran Danés y Lebre Escocés entre otras (tabla 1). En particular, para el Lebre Escocés, se ha demostrado una incidencia de OSA en torno al 15% con un riesgo de heredabilidad dominante del 69 % (14, 15). En un porcentaje mucho más bajo (alrededor del 5%) puede presentarse en animales con peso inferior a los 15 Kg, y se localiza principalmente en el esqueleto axial (14).

Breed	Polish theoretical distribution of 10 000 dogs No. (%)	Affected with osteosarcoma (n=112) No. (%)	Odds ratio (OR)	95% confidence interval (95% CI)	p-value
Mongrel	3096 (31.0)	12 (10.7)			
Rottweiler*	146 (1.5)	22 (19.6)	16.5	10.1, 27.0	<0.001
German Sheppard	727 (7.3)	8 (7.1)	1.0	0.5, 2.0	0.986
American Staffordshire	270 (2.7)	5 (4.5)	1.7	0.7, 4.2	0.234
Golden retriever*	152 (1.5)	5 (4.5)	3.0	1.2, 7.5	0.030
Pointers*	119 (1.2)	5 (4.5)	3.9	1.5, 9.7	0.010
Boxer	293 (2.9)	5 (4.5)	1.5	0.6, 3.8	0.387
Doberman*	106 (1.1)	4 (4.5)	3.3	1.3, 9.5	0.030
Giant schnauzer*	63 (0.6)	4 (4.5)	5.8	2.1, 16.3	0.010
Labrador retriever	295 (2.9)	3 (2.7)	0.9	0.3, 2.9	0.999
Cane corso*	28 (0.3)	3 (2.7)	9.8	2.9, 32.7	0.003
Caucasian shepherd*	33 (0.3)	3 (2.7)	8.3	2.5, 27.5	0.007
Collie*	51 (0.5)	3 (2.7)	5.4	1.7, 17.5	0.022
Miniature schnauzer	248 (2.5)	3 (2.7)	1.1	0.3, 3.4	0.758

Tabla 1: Predisposición racial del osteosarcoma canino. Tomada de (4)

Edad y Sexo:

Tanto en perros como en humanos, el OSA presenta una distribución bimodal asociada a la edad con un pico de incidencia en dos edades distintas (Imagen 1). En perros, un primer pico de incidencia se presenta con mayor frecuencia en perros de mediana edad (entre los 6 y los 10 años) con un 80% de los casos ocurriendo en animales por encima de los 7 años y un 50 % de estos en perros mayores de 9 años. El segundo pico de incidencia (mucho menor) que corresponde con el 6-8% de los casos ocurre en perros por debajo de los 3 años (4, 17). (Imagen 1).

Esta característica de presentación en animales adultos lo diferencia del OSA en humanos, donde se presenta principalmente en personas jóvenes, y el 70-75% de los casos aparecen en personas entre los 10 y 25 años (18, 19).

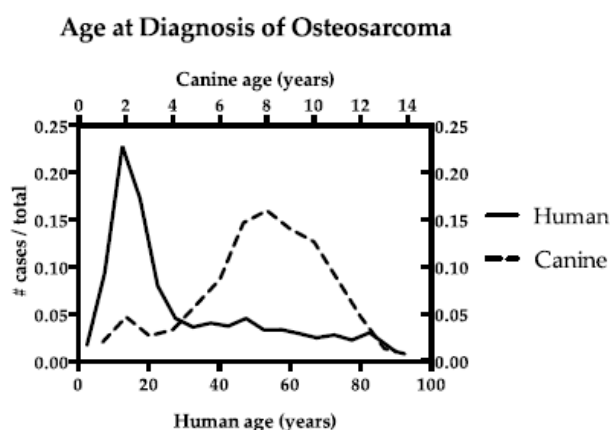


Imagen 1: Pico de incidencia del OSA en perro. Tomada de (8)

No hay predilección por sexo, aunque algunos estudios defienden que los machos tienen más probabilidad de desarrollar OSA que las hembras con una relación de 1.5:1 respectivamente (20, 21). Además, en determinadas razas como el Rottweiler, los animales sometidos a gonadectomía temprana (antes del primer año de edad) independientemente del sexo, presentan un 25% más de riesgo de desarrollar un OSA en comparación con los individuos sexualmente intactos (11, 22, 23).

CLASIFICACION ANATÓMICA

El OSA canino se presenta localizado en el esqueleto apendicular en prácticamente el 65% de los casos, siendo las extremidades anteriores 2 veces más propensas a desarrollar la enfermedad en comparación con las posteriores. El porcentaje restante se divide en localización en el esqueleto axial (cráneo, columna y pelvis entre otras) en un 28.5 %, y en localización primaria extraesquelética (órganos viscerales) en un 7.5 % (11, 24). (Imagen 2)

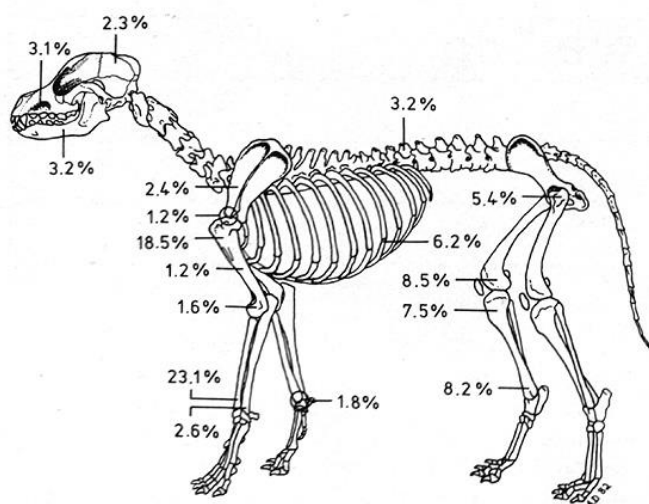


Imagen 2: Localización de OSA en perro. Imagen tomada de http://cal.vet.upenn.edu/projects/saortho/chapter_74/74f1.jpg

Osteosarcoma del esqueleto apendicular:

El OSA apendicular es la localización más frecuente (alrededor del 65% de los casos) de este tipo de neoplasia ósea en el perro. Esta neoplasia presenta una mayor casuística en animales de tamaño grande-gigante y un mayor tropismo por las extremidades anteriores (ratio 2:1 con respecto a las extremidades posteriores), y generalmente en los huesos largos de dichas extremidades (entre el 56-86% de los casos).

Como regla general, el OSA apendicular se localiza en la metáfisis de los huesos largos y en particular “lejos del codo” (húmero proximal y radio distal) y “cerca de la rodilla (fémur distal y tibia proximal) aunque no en todos los casos (3, 25, 26).

Osteosarcoma del esqueleto axial:

El OSA axial se presenta en un 27% de los casos, siendo la segunda localización más frecuente de esta neoplasia. Dentro del esqueleto axial, son las localizaciones rostrales las que presentan un mayor tropismo (mandíbula, 22%; maxilar 15 %, cráneo 14 % y cavidad nasal 9%), seguido de columna y costillas en un 15 y 10 % respectivamente y por ultimo un bajo porcentaje en zona pélvica (3%) (20).

Osteosarcoma extraesquelético:

El OSA extraesquelético es la presentación menos frecuente de este tipo de neoplasia, con una casuística aproximada del 7.5 %, donde se han detectado localizaciones en piel y tejido subcutáneo, hígado, pulmón, bazo y otras (17, 20, 25, 27).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del OSA se basa en varios pilares incluyendo el examen físico, pruebas de diagnóstico por imagen (radiografía, ecografía, Tomografía axial computerizada (TAC) o resonancia magnética (RM)), y diagnóstico citológico y anatomopatológico.

Examen físico:

La presentación clínica de este tipo de lesiones es variable, ya que depende de la localización primaria de la neoplasia.

Para presentaciones en el **esqueleto apendicular**, la aparición de cojera aguda- crónica progresiva (que responde parcialmente a tratamiento médico sintomático), la tumefacción e inflamación sólida de la zona afectada (Imagen 3) o la presencia de micro-fracturas espontáneas no patológicas son los signos clínicos con los que suelen presentarse estos animales en la consulta. El dolor en estos pacientes suele ir asociado a las posibles micro-fracturas presentes o a las alteraciones del periostio inducidas por la osteólisis de la cortical por la extensión de la neoplasia desde el canal medular (28, 29).



Imagen 3: Tumefacción en ED de un perro con sospecha de posible lesión neoplásica. Imagen propia.

En **localizaciones axiales**, los signos clínicos serán dependientes de la ubicación, pudiendo aparecer hinchazón localizada con o sin disfagia (ubicación oral), exoftalmos o dificultad para abrir la boca (localización mandibular y/u ocular) o incluso signos neurológicos e hiperestesia (localización vertebral/ medular).

En estos casos, generalmente los animales se pueden presentar con dificultad y dolor en la masticación, epifora e incluso deformación facial en casos más avanzados (18).

En otras localizaciones extraesqueléticas, los síntomas estarán asociados a la localización del tumor (digestivos, urinarios, etc.) (23).

Diagnóstico por imagen:

Radiografía:

El examen radiográfico es una técnica fundamental y básica como primera línea de diagnóstico en aquellos casos sospechosos de lesiones óseas (ya sean o no neoplásicas), que nos permitirá estimar la localización de la lesión, las estructuras afectadas y el tipo de crecimiento de la lesión. El osteosarcoma puede producir tanto lisis como proliferación ósea y a menudo se acompaña de un componente lesional de tejidos blandos. Las características radiológicas de una lesión agresiva (lesiones no siempre patognomónicas de un proceso tumoral) son la destrucción de la corteza ósea, reacción perióstica y una separación mal definida entre hueso normal y anormal (Imagen 4). En determinadas circunstancias se puede observar la presencia de fracturas patológicas. Sin embargo, en muchas ocasiones, radiográficamente no se observan este tipo de artefactos radiológicos, pero la anamnesis y la ausencia de trauma conocido deben hacer sospechar de la presencia de una lesión neoplásica.

Alguna característica que suele ser más frecuente en el OSA es la presencia de lesión ósea en solo un lado de articulación (lesiones monostóticas) y la presencia del “triángulo de Codman” que produce la elevación del periostio en la zona periférica del tumor (Imagen 5).

Otros cambios radiográficos del OSA pueden ser pérdida del patrón fino trabecular en la metáfisis, una zona de transición difusa en la periferia de la extensión medular de la lesión o zonas punteadas de lisis fina. Se pueden observar cualquiera o una forma combinada de estos cambios, dependiendo del tamaño, el subtipo histológico, localización y duración de la lesión (23).

Aun así, hay que tener cautela a la hora de interpretar estas lesiones radiológicas ya que puede confundirse con otras patologías a nivel óseo: cuadros infecciosos o fúngicos (osteomielitis bacteriana / fúngica) e incluso tumores óseos secundarios (27).



Imagen 4 y 5: Lesión perióstica de hueso afectado por OSA (izda) y triangulo de Codman (dcha). Imágenes tomadas de <https://argos.portalveterinaria.com/noticia/5281/articulos-archivo/nutricion-y-cancer-i.html> y <https://www.slideshare.net/cesar7154/semiologia-osea-radiologica> respectivamente.

Tomografía axial computerizada: El diagnóstico de OSA mediante técnicas de imagen más avanzadas (TAC, RM), puede ser de utilidad en aquellas lesiones cuya imagen radiográfica no permite obtener un diagnóstico certero e incluso puede tener un papel esencial para valorar la extensión tanto local como a distancia de la enfermedad (27).

Citología:

La citología es una técnica diagnóstica rápida, sencilla, económica y poco invasiva que nos permite establecer un diagnóstico presuntivo de OSA, pudiendo diferenciarlo al menos de otras lesiones agresivas no neoplásicas a nivel óseo (osteomielitis bacteriana, fúngica o parasitaria y quistes óseos).

Para una correcta punción citológica, se recomienda la sedación del paciente y el posterior rasurado y desinfección de la zona a puncionar. Se suele utilizar una aguja del calibre 18 justo en el lugar donde se encuentra la lesión, pudiendo utilizar como guía, técnicas de diagnóstico por imagen (principalmente ecografía).

Pese a la consistencia firme de la masa, la aguja suele atravesar el hueso con facilidad debido a la destrucción ósea asociada, y aunque en ocasiones, esta técnica no permite identificar el tipo de tumor, sí que permite observar poblaciones celulares con diversos criterios de malignidad.

El OSA generalmente es un tumor altamente exfoliativo de células mesenquimales grandes e inmaduras, que producen osteoide (matriz de color rosáceo) y es considerado por muchos citopatólogos como un tumor de células redondas con forma plasmocitoide, sin las típicas células mesenquimales con citoplasma alargado (Imagen 6).

La precisión del diagnóstico citológico oscila entre un 71-92%; y en ocasiones su puede asociar a estudios de fosfatasa alcalina para alcanzar una mejor precisión (27–30).

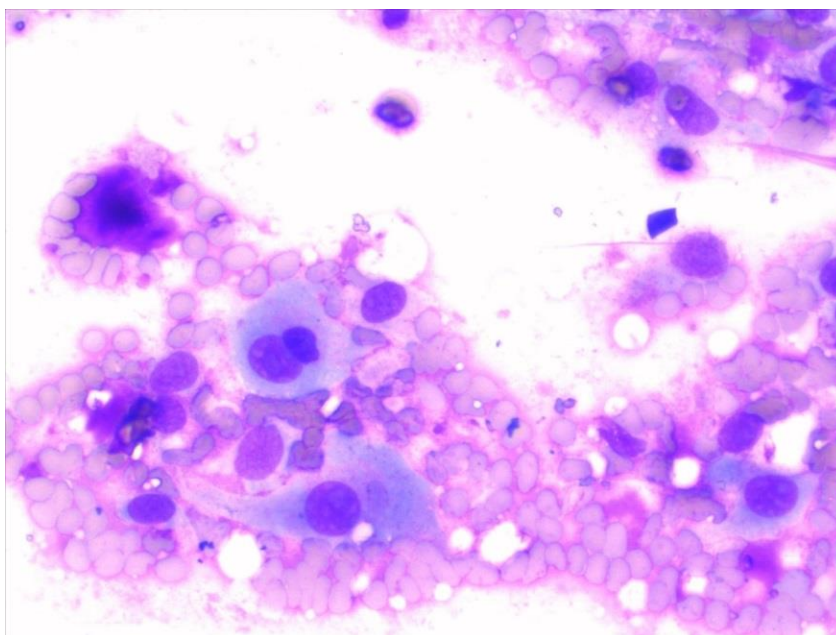


Imagen 6: Citología compatible con OSA cedida por Onkos diagnóstico citológico

Biopsia de tejido (Anatomopatología):

Si las características clínicas y radiológicas son típicas para OSA, sobre todo si hay poca posibilidad de infección fúngica o bacteriana o si el propietario no accede a que el tratamiento este basado en un diagnostico presuntivo, se puede considerar la confirmación mediante diagnostico histológico después del tratamiento quirúrgico de la enfermedad local (amputación o conservación de la extremidad).

Si se necesita la confirmación histológica antes del tratamiento de intervención en aquellos casos en los que existen lesiones atípicas, o en localizaciones poco comunes está indicado realizar una biopsia de tejido, que puede llevarse a cabo mediante técnicas abiertas, cerradas o excisionales.

La ventaja de la **técnica abierta** es que se puede recoger una muestra de tejido más grande, lo cual mejora la probabilidad de un diagnóstico histológico certero, sin embargo, es una técnica que presenta inconvenientes sobretodo postquirúrgicos debidos a tumefacción e inflamación de la zona, así como a posibles complicaciones infecciosas. En cuanto a la **técnica cerrada**, es la más utilizada en la clínica, pudiendo utilizar una aguja “Michele Trephine” o una “Jamshidi”. La diferencia entre ambas es que la primera (Michele Trephine) permite obtener un tamaño de muestra más grande y una mayor precisión en el diagnóstico (93%) respecto a la segunda (Jamshidi), sin embargo tiene un mayor riesgo de fractura en el momento de realización de la biopsia (28, 32).

En cualquier caso, si la muestra es tomada previa a la cirugía, el trayecto de biopsia se considerara contaminado con células tumorales y deberá ser retirado durante la cirugía (32).

FACTORES PRONÓSTICO

Diversos estudios han indicado que determinados factores parecen estar asociados a un peor pronóstico y tiempos de supervivencia más cortos (28). En el caso del OSA, los factores que van a condicionar el pronóstico son el aumento del tamaño del tumor (33–35), el alto grado y alto índice mitótico (36) y la localización anatómica (37). Además, la edad puede ser un factor asociado a una mayor mortalidad (marcada en animales con diagnóstico en edades tempranas y en animales mayores asociadas a patologías concomitantes) pero no a un mayor riesgo de metástasis (27). Otros factores que van a condicionar el desarrollo del tumor y el tiempo de supervivencia son: edad temprana, actividad de la fosfatasa alcalina, metástasis en pulmón y linfonodos y localización proximal humeral del tumor. (Tabla 2)

La fosfatasa alcalina es un marcador que se mide en el suero del animal y puede ser efectivo para proporcionar un pronóstico en perros con OSA apendicular. Valores altos de fosfatasa alcalina antes de la cirugía están asociados con la destrucción y envejecimiento del hueso y dado que en el osteosarcoma causa estos daños, es muy útil para valorar el pronóstico. De la misma manera, en los animales que ya han sido operados del tumor primario y siguen manteniendo niveles elevados de fosfatasa alcalina se han relacionado con un desarrollo de metástasis temprano frente a aquellos en los que este valor disminuye post quirúrgicamente (39, 40).

La localización humeral proximal está asociada a un periodo de supervivencia más corto en comparación con otras localizaciones en las que puede aparecer el osteosarcoma. Una de las razones por las cuáles esta localización tiene un peor pronóstico es el diagnóstico tardío, ya que los signos clínicos no son muy evidentes. De la misma manera, la localización carpiana y tarsocrural parece ser la de mejor pronóstico.

Por otro lado, se ha observado que los perros menores de 5 años viven menos, así como los perros más mayores, pero en estos últimos no puede ser realmente valorable ya que con edades muy avanzadas presentan otros problemas a parte del tumor, de manera que no se sabe si la menor supervivencia está realmente asociada a la edad avanzada o a problemas que complican la situación.

Los perros que presentan metástasis en el momento del diagnóstico tienen el peor pronóstico, aunque este será variable en función de la localización de la metástasis y de si se plantea alguna terapia. Así, los perros con metástasis en hueso presentaron tiempos de supervivencia mayores (132 días) que los que presentaron metástasis en pulmón (59 días) u otro tipo de tejido blando (19 días) (40).

Existen además factores pronósticos moleculares como la glicoproteína p53. En algunos estudios se ha encontrado una correlación directa entre el índice p53 (frecuencia de tinción p53 e intensidad) y parámetros clínicos, con lo que se puede concluir que es un indicador pronóstico del OSA (41). Otro marcador pronóstico molecular es la enzima COX2, enzima inducible responsable de la actividad tumorogénica de las prostaglandinas la cual se valora mediante pruebas inmunocitoquímicas a partir de una muestra de biopsia del tejido afectado (43, 44).

Tabla 2. Factores que condicionan el pronóstico del osteosarcoma apendicular	
Edad	< 5 años viven menos y cuanto mayor es la edad peor es el pronóstico.
Volumen tumoral	> Mayor volumen y diámetro del tumor asociado a aumento del número metástasis
Grado	Tumores de alto grado tienen peor pronóstico
Localización	- Localización carpiana mejor pronóstico - Localización escapular: peor pronóstico - Localización proximal del humero: peor pronóstico
Fosfatasa Alcalina (ALKP)	Valores por encima de rango en el diagnóstico o si su valor no disminuye después de cirugía

Tabla 2: Modificada de (25).

TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento para el OSA van a depender principalmente del estadio en el que se encuentra el paciente y el grado de colaboración del propietario. Por eso en el tratamiento podemos plantear diferentes opciones de tratamiento entre los que podremos incluir tratamiento paliativo, quirúrgico y/o quimioterápico.

TRATAMIENTO QUIRURGICO

El tratamiento quirúrgico (tanto si es amputación como con preservación de la zona afectada) es el método de elección para el tratamiento del OSA.

AMPUTACIÓN

La amputación es el tratamiento de elección en aquellos pacientes que presentan tumores óseos en huesos largos, especialmente aquellos que presentan OSA (40), cuyo objetivo radica en la completa resección del tumor primario de forma que permita conseguir el control local y eliminar la fuente del dolor del paciente, mejorando así la calidad de vida. Así mismo, se busca frenar la velocidad de metástasis al limitar la vehiculización de células a otras zonas.

La amputación debe realizarse de forma completa en la extremidad anterior (incluyendo escápula), con desarticulación coxofemoral en el caso de tumores en tibia, fémur medio o distal o con resección completa en bloque del acetábulo en lesiones localizadas en fémur proximal (44–47). Las complicaciones postoperatorias se presentan en contadas ocasiones, solo aquellas razas que tienen el eje de gravedad más bajo (Labrador, Rottweiler, etc.) tardan un poco más en recuperarse que las que tienen el eje de gravedad más alto (Dogo alemán, Galgo) (48).

De la misma manera, la opción quirúrgica opción es probablemente la mejor para controlar el dolor refractario de la radioterapia, la administración de bifosfonatos y la analgesia multimodal, o para aquellos casos en los que hay una fractura patológica.

Tras la amputación como único tratamiento el promedio de supervivencia es de unos 4-7 meses. En muchos casos se observa que la metástasis progresa de manera más rápida después de realizar la amputación. Este fenómeno puede ser explicado por la denominada resistencia concomitante tumoral, cuya existencia ha sido demostrada en varios estudios realizados con ratones y humanos.

Esto se explica de la siguiente manera: los animales con tumores óseos primarios son resistentes al crecimiento de metástasis debido a la supresión de la angiogénesis a nivel sistémico. Sin embargo, tras la amputación se incrementa la liberación de sustancias proangiogénicas que facilitan la progresión de la enfermedad. Esta es la principal razón por la que se indica la quimioterapia adyuvante con el fin de prevenir la progresión postoperatoria de micrometástasis y se justifican las investigaciones sobre el uso de terapias antiangiogénicas (49).

CIRUGIA DE SALVAMENTO DE LA EXTREMIDAD

Pese a lo bien tolerada que está la amputación en la mayoría de pacientes con OSA, el dueño en ocasiones no acepta esta cirugía porque la ve demasiado agresiva y es en estos casos en los que se puede optar por una cirugía de salvamento de la extremidad. Para poder realizar una cirugía sin amputación de la extremidad (salvamento de la extremidad) deben de cumplirse una serie de criterios: tumor que no afecte a más del 50% del hueso; con afección de tejidos blancos que no involucre 360°; ausencia de fractura patológica o de lesiones edematizadas.

El osteosarcoma localizado en el radio distal es el que ofrece mejor pronóstico en términos de funcionalidad de la extremidad con esta técnica quirúrgica. Casi todas las técnicas que se han descrito con este propósito implican la resección del hueso afectado y parte de los tejidos blandos circundantes.

Dentro de las opciones quirúrgicas que se pueden plantear para la cirugía de salvamento de la extremidad incluyen la técnica de resección distal del radio (50), técnicas de aloinjerto cortical (que fue la primera técnica descrita) (21), endoprotesis con acero inoxidable, uso de aloinjertos pasteurizados en suero salino a 65°C durante 40 minutos (20, 35), transposición cubital (51) y distracción por osteogénesis (52).

Las complicaciones que pueden presentarse incluyen la recidiva tumoral local (hasta en la tercera parte de los casos) e infección postoperatoria crónica (hasta en el 40% de los casos) que requiere la administración de antibioterapia crónica. Curiosamente los pacientes con infecciones de este tipo tienen una supervivencia mayor que los que no las padecen (14-16 meses). Se puede concluir que la cirugía de salvamento de la extremidad seguida de quimioterapia se asocia con tiempos de supervivencia similares a los de los pacientes que son sometidos a amputación y quimioterapia (53).

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Aunque la amputación de la extremidad, como ya se ha mencionado anteriormente es el tratamiento de elección del tumor primario, uno de los principales problemas asociados al osteosarcoma es la enfermedad metastásica (resistencia concomitante tumoral), de ahí que este recomendado el uso de la quimioterapia sistémica tras la amputación.

Existen hoy en día varios protocolos (ya sean como monoterapia o combinados) que puedan aplicarse en el tratamiento de esta enfermedad. (Tabla 3)

El protocolo recomendado en la actualidad es la administración de derivados del platino, principalmente Cisplatino (a dosis de 60-70 mg/m² IV cada 3 semanas durante 6-8 ciclos)(55, 56) y Carboplatino (300mg/m² IV cada 3 semanas, 4-6 tratamientos). A pesar de estas opciones, se tiende al uso de Carboplatino por presentar un riesgo de menor de nefrotoxicidad (33). Otros de los fármacos utilizados en el tratamiento del OSA es la Doxorrubicina (a dosis de 30 mg/m² cada 21 días durante 4-6 tratamientos) y la Gemcitabina (300 mg/m² IV cada 7 días, 3 semanas y una de descanso). El uso de Doxorrubicina puede ser una buena elección en aquellos casos en los que el propietario limita los recursos (siempre y cuando sea consciente de los efectos secundarios de esta) (27).

A pesar de los protocolos descritos, ninguna de las distintas combinaciones (Carboplatino y Doxorrubicina simultáneos o alternados, o Carboplatino y Gemcitabina) consigue mayores tiempos de supervivencia que el Carboplatino como agente único.

Así mismo, tampoco se observan mejores resultados aumentando el número de ciclos que se administran al animal, independientemente del protocolo utilizado, consiguiendo los mismos tiempos de supervivencia y libres de enfermedad. En todos los casos, entre un 50 y un 70 % de los animales desarrollaron metástasis a distancia, situándose la supervivencia media en torno a un año, con un 20% de animales vivos a los 2 años (56).

Además, se evaluó la toxicidad de la administración simultanea de quimioterapia metronómica y convencional (a dosis máximas toleradas), observándose un aumento en la toxicidad cuando se administraba Carboplatino y Piroxicam/Ciclofosfamida simultáneamente sin aumentar el tiempo de supervivencia (57). Un estudio publicado en 2015 comparaba el tratamiento tras la quimioterapia con Piroxicam/Ciclofosfamida o con Piroxicam/Ciclofosfamida/Toceranib, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos al comparar intervalo libre de enfermedad o supervivencia, situándose estos en los mismos intervalos de los publicados con la administración única de quimioterapia (38% animales vivos al año y 16% a los dos años) (58).

En varios estudios, dentro de ensayos clínicos prospectivos se evaluó la tasa de respuesta de las metástasis de OSA a Toceranib. En este caso, no se observaron mejores tasas de respuesta, consiguiendo tan solo un 17% de enfermedad estable siendo el resto enfermedad progresiva, concluyendo que la administración de Toceranib no mejora la respuesta en el OSA metastásico (58).

Tabla 3. Protocolos de quimioterapia más utilizados			
Fármaco	Dosificación	Tiempo libre de enfermedad	Supervivencia
Cisplatino	60-70 mg/m ² cada 21 días por un total de 2-6 tratamientos	6-8 meses	45% el primer año; 20% el segundo año; promedio: 325 días
Carboplatino	300 mg/m ² cada 21 días por un total de 4-6 tratamientos	4-8 meses	34-37% el primer año; 18-22% el segundo año; promedio: 207-321 días
Doxorrubicina	30 mg/m ² cada 14 o 21 días por un total de 5 dosis	No evaluado	35-50% el primer año; 9-17% el segundo año; promedio: 240-366 días
Combinaciones			
Carboplatino 175 mg/m ² día 1 y doxorrubicina 15 mg/m ² día 2 Repetir ciclo cada 21 días (4 ciclos en total)		6 meses	Promedio: 235 días
Doxorrubicina 30 mg/m ² día 1 y cisplatino 60 mg/m ² día 21 Repetir el ciclo cada 3 semanas (4 ciclos en total)		-	Promedio: 300 días
Carboplatino 300 mg/m ² día 1 y doxorrubicina 30 mg/m ² día 21 Alternados cada 3 semanas durante 3 ciclos (6 tratamientos en total)		7-8 meses	48% el primer año; 18% el segundo año; promedio: 258-320 días
Carboplatino 300 mg/m ² seguido 4 horas después de una infusión de gemcitabina, administrada en 20 minutos Repetir cada 21 días (4 ciclos en total)		7 meses	30% el primer año; 11% el segundo año; promedio: 279 días

Tabla 3. Protocolos de quimioterapia para OSA más utilizadas. Tomada de (25).

TRATAMIENTO PALIATIVO

Los casos de osteosarcoma que no contemplan la opción de la amputación cuentan con un tratamiento paliativo que combina varias terapias y cuyo objetivo es el control del dolor del paciente mediante varias opciones como pueden ser radioterapia, terapia analgésica y/o el uso de aminobifosfonatos.

RADIOTERAPIA

El objetivo de la radioterapia en el tratamiento del OSA canino suele plantearse como un tratamiento paliativo cuyo objetivo es reducir la inflamación local, reducir el dolor, disminuir la progresión de las lesiones metastásicas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con este tipo de neoplasia (60, 61).

La tasa de respuesta en el control del dolor oscila entre un 50 y un 92% de los casos con un tiempo medio de respuesta entre la primera y la tercera semana de tratamiento y con una duración de la analgesia que varía entre los 2 y los 4 meses. La radiación puede disminuir el dolor del osteosarcoma como consecuencia de una destrucción directa de las células tumorales y células inflamatorias y mediante la reducción de la destrucción ósea por osteoclastos

Los protocolos radioterápicos más utilizados son aquellos en los que se plantea el uso de dos dosis de 8G en días sucesivos (protocolo rápido) o bien el uso de dosis semanales de 8G durante 3-4 semanas. El primer protocolo al ser más corto en el tiempo ,implica menos procedimientos anestésicos, menos costes y más facilidades para los dueños (27).

La radioterapia paliativa en estos casos no se asocia con efectos secundarios de tipo agudo, de manera que no se reduce la calidad de vida de los pacientes. Los efectos secundarios que pueden observarse son de tipo tardío como alopecia y despigmentación en la zona radiada. Además la presencia de metástasis pulmonares no es una contraindicación al tratamiento de radioterapia paliativa, siempre y cuando el paciente no muestre signos clínicos relacionados con su enfermedad metastásica (61).

El tiempo de supervivencia de pacientes tratados con radioterapia paliativa se estima en torno a 9 meses, de manera que la radioterapia es uno de los procedimientos terapéuticos a tener en cuenta en aquellos pacientes cuyo propietario desecha la amputación (16).

El uso de radioterapia ha generado controversia en el tratamiento del OSA, ya que se pensaba que esta neoplasia era resistente al efecto de la radiación.

Sin embargo, son varios los estudios que han mostrado una buena respuesta clínica tras el tratamiento radioterápico, e incluso se ha demostrado que el uso combinado con cisplatino genera un efecto sinérgico en la muerte de las células neoplásicas locales. En la actualidad se están desarrollando nuevas técnicas de radioterapia que incluyen radiación intraoperatoria, el uso de radionúclidos y radiocirugía estereotáctica con resultados esperanzadores (62).

BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son una familia de fármacos cuya utilización en el OSA se debe a una terapia con fines paliativos. Estos fármacos están especialmente recomendados para tratar la hipercalcemia relacionada con el tumor, la inhibición de la metástasis ósea, el alivio del dolor y el aumento de calidad de vida de los pacientes.

La formulación química que presentan permite que se unan al hueso expuesto en estas lesiones, induciendo mediante diferentes vías la apoptosis de los osteoclastos que entran en contacto con el fármaco (63).

Los fármacos de esta familia presentan diferentes potenciales de acción siendo el Zolendronato uno de los más potentes (64) y el Pamidronato el más económico y utilizado en la clínica diaria (65). Éste es seguro a una dosis de 1-2 mg/kg administrada vía intravenosa 1 vez al mes, y hasta en el 50% de los pacientes tratados se consigue un buen control del dolor que suele durar 2-3 meses. El Fosamax® (ácido aledronico o comúnmente llamado Aledronato) administrado por vía oral (a dosis de 10mg/perro en ayunas seguido de comida a los 30 minutos) también se puede plantear como alternativa de tratamiento debido a su bajo coste, aunque es poco usado debido a que posee una baja biodisponibilidad en la especie canina (66). En los estudios realizados se ha visto que la combinación de bifosfonatos combinados con quimioterapia proporciona mejoras en la progresión de la enfermedad. El Pamidronato produce paliación del dolor así como resorción ósea, mientras que el tratamiento con Zoledronato se ha visto que es mejor para tratar tumores en las extremidades (27).

ANALGESIA FARMACOLÓGICA

En cuanto al uso de analgésicos para el tratamiento paliativo del OSA, se recomienda utilizar un tratamiento multimodal. En estadios tempranos de la enfermedad un tratamiento con AINEs (preferiblemente los que tienen mayor afinidad para COX-2, ya que tienen menos efectos secundarios) solamente suele ser suficiente para neutralizar el dolor. Cuando el tratamiento solamente utilizando AINE no es suficiente para calmar el dolor, se suele añadir fármacos de la familia de los opiáceos, siendo el Tramadol®, uno de los más utilizados (67).

Además de estas opciones, existen otras alternativas para el control del dolor como son la Amantadina, la Gabapentina o Acetaminofeno combinado con codeína. Estos últimos son muy utilizados en la clínica diaria y todos ellos muestran buenos resultados frente al dolor.

Otras alternativas que ayudan al control del dolor pero que sin embargo, no inhiben la actividad osteoclástica que provoca la actividad del hueso son el uso de corticoides (no junto a AINEs), antidepresivos tricíclicos, analgesia epidural y acupuntura (27).

Actualmente se ha publicado como el tratamiento con Mavacoxib (antiinflamatorio inhibidor de la familia COX2 de larga duración) puede resultar citotóxico para líneas celulares de osteosarcoma canino y humano induciendo apoptosis e inhibiendo la migración de sus células, independientemente de los niveles de COX2 (69, 70).

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia se utiliza como terapia combinada con quimioterapia para potenciar los efectos antitumorales sin aumentar la toxicidad.

La gran mayoría de las inmunoterapias investigadas actualmente solo han servido para ampliar el tiempo de supervivencia del paciente en comparación con el tratamiento estándar, de manera que todavía se encuentra en periodo de prueba. No obstante, las investigaciones continúan sobre cómo aprovechar mejor el sistema inmune para combatir las posibles metástasis desarrolladas a partir del OSA. Se han barajado diferentes opciones de inmunoterapia como vacunas, interleukina 2, transferencias de células T, observando resultados esperanzadores con la inmunoterapia a base de BCG (Bacilo Calmette-Guerin) (70).

Este tipo de inmunoterapia se ha estado investigando durante muchos años como modulador inmune con actividad antitumoral tras la observación de que las personas que morían de tuberculosis tenían una menor incidencia de cáncer. En medicina humana es muy utilizado como tratamiento frente al cáncer de vejiga. En los estudios realizados a pacientes con osteosarcoma (la mayoría sin metástasis) tratados con BCG intravenosa a intervalos variables, se vio un retraso en el desarrollo y la progresión de la metástasis, de manera que los perros que recibieron BCG tuvieron tiempos de supervivencia más largos en comparación con un grupo control que no recibió(70). Los efectos inmunobiológicos de BCG podrían estar asociados con la activación de monocitos circulantes o macrófagos tisulares en órganos reticuloendoteliales que actúan sobre las células tumorales.

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS



JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El Osteosarcoma canino es el principal tumor primario localizado a nivel del esquelético en perros y gatos, aunque con diferente forma de presentación y pronóstico, y la forma en la que se aborda el diagnóstico y tratamiento de esta neoplasia puede ser determinante tanto para el tiempo de supervivencia como para la calidad de vida del animal. Por esta razón, me pareció interesante enfocar este TFG en profundizar en una patología de presentación en la clínica oncológica.

Los objetivos de este trabajo son:

1. Realizar una revisión bibliográfica bien documentada y actualizada sobre el Osteosarcoma canino.
2. Realizar un estudio basado en dos casos clínicos de Osteosarcoma canino con diferente localización anatómica y diferente protocolo de tratamiento.
3. Asistir a las consultas de medicina general y oncología realizadas por mi director de TFG, el Dr. García Barrios, para conocer los aspectos clínicos y la metodología de trabajo en la consulta, generalista o de especialidad, pudiendo acceder al archivo de pacientes oncológicos, y concretamente en los referentes a este trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo de este TFG, se ha realizado una extensa revisión bibliográfica sobre el tema principal del mismo, el Osteosarcoma canino, accediendo a archivos, publicaciones y libros con referencia oncológica de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza, así como el uso de aplicaciones informáticas como Science Direct, Scopus y plataformas de búsqueda como Pubmed.

Así mismo, los casos clínicos han sido facilitados por el centro de trabajo de mi director de TFG, donde además he podido realizar parte de mi formación de prácticas externas, y alguna de las imágenes citológicas facilitadas por el Dr. Ciguenza Del Ojo.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1

El primer caso planteado se trata de un paciente canino de 13 años, hembra esterilizada de raza cruce de Galgo y 26,8 Kg en el momento de la primera visita. El animal acude a la consulta por la presencia de una herida localizada en la zona del tarso de la extremidad izquierda en la que el animal presenta lamido excesivo y continuado. En la exploración, se observa una herida ligeramente supurativa que se sospecha pueda estar siendo causada por una erosión continuada de la zona. En el resto de la exploración se observa una disminución en la capacidad de apoyo de la extremidad posterior izquierda con ligero retraso de la propiocepción en esta. Los propietarios además comentan que la notan visiblemente más apática de lo normal que achacan a la edad.

Debido a la sintomatología del animal, se procede a realizar radiografías (Rx) de columna (proyección VD y LL) y de la extremidad afectada (proyección LL), donde además de la presencia de una ligera discoespondilosis a nivel vertebral, se observa un patrón de pérdida de definición ósea localizada en la zona de la epífisis proximal de la tibia (compatible con un patrón osteolítico). Ante la sospecha de un patrón de destrucción ósea cuyo diagnóstico diferencial incluye lesiones compatibles con proceso infeccioso, fúngico, parasitario y/o neoplásico, se comenta con los propietarios las opciones terapéuticas y diagnósticas a seguir, prefiriendo el tratamiento profiláctico con antibiótico (Clindamicina a 10mg/kg cada 12 horas) y analgésico (Carprofeno a 2mg/kg cada 12 horas) durante 3 semanas, rechazando la toma de muestras de la lesión.

Una vez finalizado el tratamiento inicial, el paciente regresa a consulta y pese a una leve mejoría en la sintomatología clínica mientras ha tomado el tratamiento, se observa la presencia de una ligera tumefacción en la extremidad afectada. Se realiza una Rx de control donde se observa un empeoramiento en las lesiones osteolíticas comparadas con la Rx inicial (Imagen 7 flecha). Al observar la presencia de tumefacción y el avance de la lesión osteolítica, se plantea



Imagen 7: Rx LL de EP del paciente del caso 1.

de nuevo la toma de muestra mediante citología, a lo cual los dueños acceden, pero esta no es concluyente de posible enfermedad neoplásica.

Debido a la evolución en la imagen radiográfica, signos clínicos (la cojera remite parcialmente pero no así la inflamación) y edad del animal, se sospecha de una posible enfermedad neoplásica ósea, por lo que se recomienda a los propietarios la toma de una muestra de biopsia para su estudio anatomopatológico.

Se cita a la paciente para la toma de biopsia ósea, realizando a su vez bajo sedación profunda una nueva toma de muestra citológica. En este caso, la citología muestra la presencia de numerosas células de origen mesenquimal y varios criterios de malignidad compatibles con el diagnóstico de una neoplasia en ósea. Aun así, se decide la toma de muestra de biopsia cerrada para su estudio anatomopatológico, cuyo resultado confirma la presencia de una lesión compatible con osteosarcoma canino.

Con el diagnóstico definitivo y el estadiaje inicial realizado (solo hay presencia de enfermedad neoplásica en la extremidad sin lesiones metastásicas aparentes en otras zonas), se plantea a los propietarios las diferentes opciones terapéuticas posibles:

- Amputación + Quimioterapia

- Tratamiento paliativo.

Los propietarios finalmente optan por la opción de tratamiento paliativo, ya que descartan la opción quirúrgica, planteando una terapia multimodal mediante la combinación de quimioterapia y analgesia para control de posible enfermedad metastásica y del dolor respectivamente.

La combinación pauta desde el principio para este animal fue la administración de Doxorubicina intravenosa (un total de 5 ciclos a dosis de 30 mg/m² cada 2 semanas) como agente quimioterápico (que a pesar de no ser el de elección se utilizó para reducir costes y por la facilidad para su obtención) combinado con Mavacoxib (2 mg/kg PO mensual) como agente analgésico.

Durante todo el tratamiento quimioterápico, tanto los controles hematológicos (hemograma y bioquímica básicos) como ecográficos y radiográficos a nivel torácico/ abdominal se encuentran dentro de la normalidad, no siendo así a nivel de la extremidad afectada donde la tumefacción va en aumento.

Tras 5 sesiones de quimioterapia y viendo que existía riesgo de cardiotoxicidad (mediante estudio ecocardiográfico), se planteó no continuar con doxorubicina y administrar terapia antiangiogénica mediante la combinación de Mavacoxib y Clorambucilo (2mg/m² lunes, miércoles y viernes).

A los 8 meses del diagnóstico, el animal acude a consulta por la presencia de una fractura patológica de la extremidad afectada, y debido al mal pronóstico del animal, los propietarios plantearon la eutanasia humanitaria del animal

El tiempo de supervivencia de este animal desde el diagnóstico del osteosarcoma hasta su eutanasia humanitaria fue de 8 meses

CASO 2

El segundo caso planteado se trata de un paciente canino de 10 años, hembra entera de raza Rottweiler. Los propietarios acuden a la consulta en busca de una segunda opinión porque comentan que el animal presenta una cojera marcada (3/5) de la extremidad anterior derecha de forma intermitente, más marcada cuando el animal se encuentra en reposo y comienza a caminar, desde hace aproximadamente 1 mes. En otro centro, le habían comenzado a administrar terapia analgésica a base de Carprofeno (2mg/kg PO BID) y Condroitin sulfato, a la cual no había respondido, manteniendo el mismo grado de cojera.

En la exploración del animal, se observa la presencia de una zona tumefacta cercana a la zona del carpo de la extremidad delantera derecha. Se procede a realizar radiografías de la extremidad afectada (proyección AP y LL) donde se observa un patrón de pérdida de definición ósea localizada en la zona radio cubital derecha compatible con un proceso neoplásico óseo. *(Imagen 8 flecha roja)*

Se plantea a los propietarios las opciones diagnósticas a continuar, planteando la toma de muestra citológica de la zona bajo sedación profunda del animal, y en caso de ser compatible con un OSA, valorar la opción de toma de biopsia cerrada para confirmarlo. Se realiza un preoperatorio completo incluyendo hemograma y bioquímica sérica básica, así

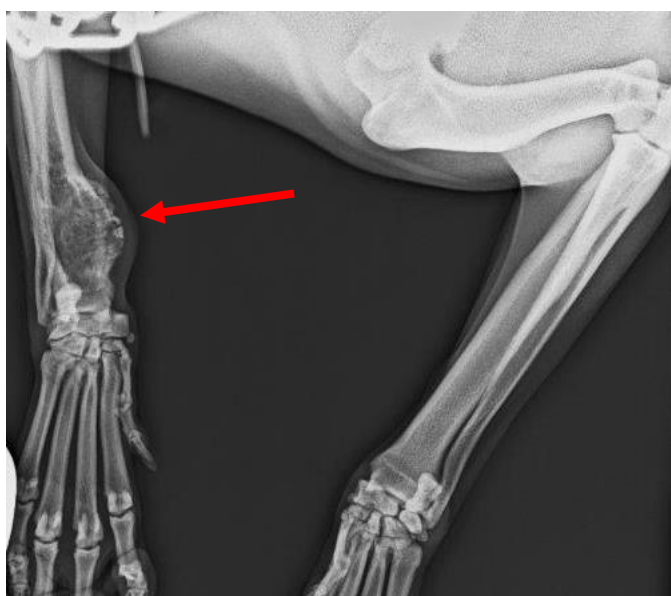


Imagen 8. Rx en proyección AP del carpo del paciente del caso 2

como RX de abdomen y tórax (nos sirve para descartar posible metástasis a nivel pulmonar).

Una vez sedada, se toma muestra citológica de la zona, donde se observa la presencia de una muestra muy celular compuesta principalmente por células mesenquimales grandes e inmaduras que producen material osteoide compatibles con una lesión neoplásica. Se procede a la toma de biopsia de la zona afectada cuyo estudio anatomopatológico confirma la presencia de una lesión compatible con un OSA de alto grado histológico.

Confirmado el diagnóstico definitivo y debido al pronóstico desfavorable, se plantea a los propietarios realizar un tratamiento multimodal basado en la cirugía de amputación de la extremidad afectada, así como la combinación con tratamiento quimioterápico y analgésico post-quirúrgico (Tramadol® 2 mg/kg/ 8 horas durante 8 días). Los propietarios acceden a llevar a cabo la opción quirúrgica y debido al elevado coste y la dificultad para poder disponer de cisplatino, se propone la instauración de tratamiento quimioterápico basado en Doxorrubicina (30mg/m² cada 21 días), previa exploración hematológica y ecocardiográfico (para controlar el efecto cardiotóxico de la Doxorrubicina).

A día de hoy (última revisión realizada con fecha 9 de Junio de 2019) el animal ha recibido un total de 4 ciclos de quimioterapia postquirúrgica, encontrándose actualmente libre de enfermedad a distancia (*imagen 9*), y con una calidad de vida considerable sin necesidad de toma de tratamiento analgésico. Así mismo, la respuesta a las sesiones de quimioterapia está siendo favorable y a día de hoy no presenta signos clínicos ni ecográficos compatibles con cardiotoxicidad secundaria a la quimioterapia.



Imagen 9. Rx LL de tórax del paciente del caso 2

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El osteosarcoma canino es el tumor primario de hueso más frecuente en la especie canina (2, 3) cuya localización principal se encuentra a nivel del esqueleto apendicular, como ocurre en los dos casos clínicos desarrollados previamente(11). Uno de ellos desarrollado en la extremidad anterior y otro en la posterior coincidiendo con las localizaciones más frecuentes de esta neoplasia.

Ambos pacientes son de razas grandes (cruce de Galgo y Rottweiler, con peso superior a 25 Kg) lo que apoya la teoría de que aparece en un 85-90% de las veces en animales de razas grandes-gigantes, siendo además la raza Rottweiler una de las predisponentes al desarrollo del OSA (12). El pico de incidencia en perros se presenta con más frecuencia (80%) en animales que superan los 7 años, por lo tanto coincide con los casos presentados ya que tenían 13 y 10 años respectivamente(4, 17). En cuanto al sexo, existen diversos autores que afirman que los machos tienen una mayor predisposición que las hembras a desarrollar esta neoplasia, sin embargo ambos casos se trata de pacientes hembra (18).

La presentación clínica de los dos casos se presentan de manera diferente, el primer caso tiene una herida y una falta de apoyo en la extremidad posterior, sin embargo en un principio no presenta tumefacción que lleve a pensar en un primer momento en una neoplasia de este calibre (28). Por el contrario, el segundo caso el paciente sí que presenta una cojera marcada cuando el animal está en reposo y comienza a caminar además de la presencia de una zona tumefacta en la extremidad anterior.

En cuanto al diagnóstico, en ambos casos se ha utilizado la radiografía como método fundamental y en ambos casos presentaban las características radiológicas de una lesión agresiva con zonas de lisis óseas, sin aparición, en ningún caso del “triángulo de Codman” (23). También el diagnóstico del OSA se ha apoyado en técnicas sencillas y rápidas como la citología y como método para confirmar definitivamente se han realizado biopsias del tejido afectado (una pre y otra postquirúrgica tras amputación).

A nivel de tratamiento, pese a que la cirugía es el tratamiento de primera elección en este tipo de neoplasia para conseguir el control local y eliminar la fuente del dolor del paciente, mejorando así la calidad de vida, en el segundo caso los propietarios colaboran y aceptan la cirugía de amputación de la extremidad afectada observándose una clara mejora en la calidad de vida del paciente sin necesidad de añadir tratamiento analgésico (40).

Por el contrario, en el primer caso, la falta de colaboración del propietario no permite desde un inicio la amputación teniendo que usar un tratamiento multimodal de inicio, que finalmente y debido a la presencia de una fractura patológica, los propietarios optaron por la amputación de la extremidad antes de plantear la eutanasia de su mascota.

Los tiempos de supervivencia de supervivencia de los pacientes no puede compararse entre sí, ni con otros protocolos de tratamiento que se puedan plantear, debido a que uno de los pacientes todavía se encuentra en tratamiento y por otro a que los protocolos planteados han sido diferentes. En el caso 1, el tiempo de supervivencia fue de 8 meses, aunque basándonos en estudios actuales, a pesar de no optar por la opción quirúrgica inicialmente, quizá pudo aportar un enlentecimiento del desarrollo de la neoplasia a nivel local y evitar o retrasar la aparición de metástasis a distancia la combinación de tratamiento quimioterápico con Doxorrubicina junto al uso de Mavacoxib, cuyo efecto además de analgésico se postula como un inhibidor de las osteólisis en el OSA (69, 70). En el caso 2, el animal actualmente se encuentra libre de enfermedad local y metastásica 4 meses después del diagnóstico de la enfermedad.

Se puede valorar la calidad de vida de los pacientes, observando como en el caso 2 el tratamiento quirúrgico es suficiente para mantener una calidad de vida aceptable sin necesidad de tratamiento analgésico (al menos hasta la última revisión), mientras en el caso 1, donde la cirugía es rechazada de inicio, la analgesia es necesaria diariamente para poder mantener una calidad de vida aceptable, que sin embargo no permite evitar el avance de la enfermedad local y termina produciendo una fractura patológica de dicha extremidad que culmina con la eutanasia humanitaria del animal.

CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

- La oncología veterinaria ha presentado un gran avance en los últimos años (sin alcanzar los niveles en lo que se encuentra la oncología humana) debido al aumento de la incidencia de esta patología en las mascotas, debido principalmente a su mayor longevidad.
- El osteosarcoma es una de las neoplasias primarias de hueso más frecuentes en la especie canina. Su presentación más frecuente se localiza en el esqueleto apendicular y axial, y en un porcentaje más bajo con localización extraesquelética. El diagnóstico de esta lesión se basa en una anamnesis completa, técnicas de diagnóstico por imagen (radiografía, ecografía y TAC/ RM) y estudios citológicos y anatomopatológicos para confirmar su existencia.
- El tratamiento de esta neoplasia se plantea como un tratamiento multimodal: el tratamiento de elección pasa por cirugía, para conseguir un buen control local de la neoplasia, así como tratamiento quimioterápico para retrasar la aparición de metástasis.
- El tratamiento paliativo (mediante el uso de AINE, radioterapia y/o aminobifosfonatos), en aquellos casos en los que el propietario rechaza el tratamiento quirúrgico, será necesario para mejorar la calidad de vida del paciente.
- Se requiere de un estadiaje y conocimiento de factores pronósticos negativos que puedan influir en los tiempos de supervivencia.
- Se están investigando actualmente otras terapias para el OSA, sin embargo, aún falta mucho para que lleguen a ponerse en práctica.

CONCLUSIONS

- Veterinary oncology has presented a great advance in recent years (without reaching the levels in which human oncology is found) due to the increased incidence of this pathology in pets, mainly due to its greater longevity.
- Osteosarcoma is one of the most frequent primary neoplasms of bone in the canine species. Its most frequent presentation is located in the appendicular and axial skeleton, and in a lower percentage with extra-skeletal localization. The diagnosis of this lesion is based on a complete anamnesis, diagnostic imaging techniques (radiography, ultrasound and CT / MRI) and cytological and anatomopathological studies to confirm its existence.
- The treatment of this neoplasm is considered as a multimodal treatment: the treatment of choice goes through surgery, to achieve a good local control of the neoplasm, as well as chemotherapy treatment to delay the appearance of metastasis.
- Palliative treatment (through the use of NSAIDs, radiotherapy and / or aminobiphosphonates), in those cases in which the owner rejects surgical treatment, will be necessary to improve the quality of life of the patient.
- Staging and knowledge of negative prognostic factors that may influence survival times are required.
- Other therapies for the OSA are currently being researched, however, it is still a long time before they are put into practice.

VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo me ha servido para mejorar mis conocimientos en oncología, una especialidad que me gusta mucho y en la que tengo intención de seguir formándome en el futuro.

La búsqueda bibliográfica ha sido lo más complicado del trabajo, pero me ha ayudado a saber utilizar bien las herramientas de las que dispone la biblioteca de la Universidad de Zaragoza y a saber utilizar gestores bibliográficos como Mendeley. Además, he comprobado que hace falta un conocimiento básico de la lengua inglesa para poder abordar un trabajo científico como este, ya que la gran mayoría de los artículos empleados para elaborar este trabajo están en esa lengua, y sin una buena base habría sido mucho más complicado de realizarlo.

En cuanto al desarrollo general del trabajo, el gestionar la información y saber prescindir de lo que tiene una menor importancia, ha supuesto un paso en mi formación, ya que antes de realizar este trabajo no sabía cómo organizar toda la información. Para la realización de este trabajo me ha sido muy útil la Guía de herramientas y pautas para un buen TFG (Veterinaria 2018-2019) que hay subida en Moodle.

Concluyo que el Trabajo Fin de Grado me ha aportado un importante complemento para mi formación veterinaria y gran conocimiento acerca del osteosarcoma canino que será de gran utilidad para mi futuro profesional.

AGRADECIMIENTOS

A mi director del trabajo de fin de grado Alberto García Barrios y a mi ponente M^a del Carmen Marca Andrés por la confianza depositada en mí, así como la ayuda y el apoyo en la realización del trabajo.

Agradecer también a Onkos y a su responsable, el Dr. Pablo Ciguenza por su aportación fotográfica a nivel citológico.

BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

1. Corner J. The changing picture of cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2008;12(4):281–2.
2. Morello E, Martano M, Buracco P. Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: Similarities and differences with human osteosarcoma. *Vet J*. 2011;189:268–77.
3. Dernell WS, Ehrhart NP, Straw RC, Vail DM. Tumors of the skeletal system. In: Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 2007. 4th edition. Elsevier; 541–583.
4. Sapieryński R, Czopowicz M. The animal-dependent risk factors in canine osteosarcomas. *Pol J Vet Sci*. 2017;20(2):293–8.
5. Heldmann E, Anderson M, Wagner-Mann C. Feline osteosarcoma: 145 cases (1990-1995). *J Am Anim Hosp Assoc*. 2014; 36(6):518–21.
6. Dimopoulou M, Kirpensteijn J, Moens H, Kik M. Histologic prognosticators in feline osteosarcoma: A comparison with phenotypically similar canine osteosarcoma. *Veterinary Surgery*. 2008.;37(5):466–71.
7. Makielski KM, Mills LJ, Sarver AL, Henson MS, Spector LG, Naik S, *et al.* veterinary sciences Risk Factors for Development of Canine and Human Osteosarcoma : A Comparative Review. 2019;1–19.
8. Gillette SMC, Gillette EL, Powers BE, Withrow SJ. Radiation-induced Osteosarcoma in Dogs after External Beam or Intraoperative Radiation Therapy. *Cancer Res*. 1990;50(1):54–7.
9. S OM. Clasificación De La O . M . S De Los Tumores Óseos , 2002. 2004;1–6.
10. Cooley DM, Beranek BC, Schlittler DL, Glickman NW, Glickman LT, Waters DJ. Endogenous gonadal hormone exposure and bone sarcoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(11):1434–40.
11. Withrow SJ, Powers BE, Straw RC, Wilkins RM. Comparative aspects of osteosarcoma. Dog versus man. *Clin Orthop Relat Res*. Review. 1991;Sep(270):159–68.
12. Phillips JC, Lembcke L, Chamberlin T. A novel locus for canine osteosarcoma (OSA1) maps to CFA34, the canine orthologue of human 3q26. *Genomics* [Internet]. 2010;96(4):220–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygeno.2010.07.002>
13. Phillips JC, Stephenson B, Hauck M, Dillberger J. Heritability and segregation analysis of osteosarcoma in the Scottish deerhound. *Genomics* [Internet]. 2007;90(3):354–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.05.001>.
14. Schmidt AF, Groenwold RHH, Amsellem P, Bacon N, Klungel OH, Hoes AW, *et al.* Which dogs with appendicular osteosarcoma benefit most from chemotherapy after surgery? Results from an individual patient data meta-analysis. *Prev Vet Med* [Internet]. 2016;125:116–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.10.016>.
15. Anfinsen KP, Grotmol T, Bruland OS, Jonasdottir TJ. Breed-specific incidence rates of canine primary bone tumors - a population based survey of dogs in Norway. *Can J Vet Res*. 2011; 75(3):209–15.

16. Withrow SJ, Wilkins RM. Cross talk from pets to people: Translational osteosarcoma treatments. *ILAR J.* 2010;51(3):208–13.
17. Mueller F, Fuchs B, Kaser-Hotz B. Comparative biology of human and canine osteosarcoma. *Anticancer Res.* 2007;27(1 A):155–64.
18. Romainoir Duarte A y Cartagena Albertus JC. Atlas de tumores: Oncología en la clínica diaria. 2014. 1th Edición. Servet Editorial;125-139.
19. Garrett, L. SLP of the NC, North American Veterinary Community Conference. Orlando U. Canine osteosarcoma: Beyond amputation- a guide to current treatment options. In Proceedings of the NAVC Conference. North American Veterinary Community Conference. Orlando, USA.; 2015.
20. Withrow SJ, Vail DM, Page RL. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology: Fifth Edition. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology: Fifth Edition. Elsevier.2012. 463-503.
21. Szewczyk M, Lechowski R, Zabielska K. What do we know about canine osteosarcoma treatment? – review. *Vet Res Commun.* 2015;39(1):61–7.
22. Boerman I, Selvarajah GT, Nielen M, Kirpensteijn J. Prognostic factors in canine appendicular osteosarcoma - a meta-analysis. *BMC Vet Res [Internet].* 2012;8(1):1. Available from: BMC Veterinary Research.
23. Martínez, E; Pérez, D.; Arconada, L; Arenas C. Manual Practico de Oncologia en Pequeños Animales. España. 1th Edición.AXON COMUNICACION; 2011. 181-200.
24. Al-Khan AA, Gunn HJ, Day MJ, Tayebi M, Ryan SD, Kuntz CA *et al.* Immunohistochemical Validation of Spontaneously Arising Canine Osteosarcoma as a Model for Human Osteosarcoma. *J Comp Pathol.* 2017; 157(4):256-65.
25. Cartagena JC ,Moya S , Manchado J. Diagnóstico y tratamiento del osteosarcoma canino | Argos Portal Veterinaria. 2008. 102: 44-48.
26. Langenbach A, Anderson M, Dambach D, Sorenmo K, Shofer F. Extraskelatal osteosarcomas in dogs: a retrospective study of 169 cases (1986-1996). *J Am Anim Hosp Assoc.* 2014; 34(2):113-120.
27. Borrego J. Diagnóstico y manejo terapéutico del osteosarcoma apendicular canino.Selecciones Veterinarias. 2016; 30-59.
28. Belda B, Lara A, Lafuente P. Osteosarcoma apendicular canino: ¿qué opciones tenemos? *Clin Vet Peq Anim.* 2016; 36(4):241-255.
29. Neihaus SA, Locke JE, Barger AM, Borst LB, Goring RL. A Novel Method of Core Aspirate Cytology Compared to Fine-Needle Aspiration for Diagnosing Canine Osteosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2011; 47(5):317-323.
30. Britt T, Clifford C, Barger A, Moroff S, Drobatz K, Thacher C *et al.* Diagnosing appendicular osteosarcoma with ultrasound-guided fine-needle aspiration: 36 Cases: Paper. *J Small Anim Pract.* 2007; 48(3):145-50.
31. Powers BE, LaRue SM, Withrow SJ, Straw RC, Richter SL. Jamshidi needle biopsy for diagnosis of bone lesions in small animals. *J Am Vet Med Assoc.* 1988;193(2):205-10.

32. Kudnig ST, Séguin B. Veterinary Surgical Oncology. Veterinary Surgical Oncology. 2013.
33. Bergman PJ, MacEwen EG, Kurzman ID, Henry CJ, Hammer AS, Knapp DW *et al.* Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma: 48 cases (1991 to 1993). J Vet Int Med. 1996;10(2):76-81.
34. Cho WH, Song WS, Jeon DG, Kong CB, Kim MS, Lee JA, *et al.* Differential presentations, clinical courses, and survivals of osteosarcomas of the proximal humerus over other extremity locations. Ann Surg Oncol. 2010; 17(3):702-8.
35. Misdorp W, Hart AA. Some prognostic and epidemiologic factors in canine osteosarcoma. J Natl Cancer Inst. 1979; 63(3):537-45.
36. Kirpensteijn J, Kik M, Rutteman GR, Teske E. Prognostic Significance of a New Histologic Grading System for Canine Osteosarcoma. Vet Pathol. 2002;39(2):240-6.
37. Kuntz CA, Asselin TL, Dernell WS, Powers BE, Straw RC, Withrow SJ. Limb salvage surgery for osteosarcoma of the proximal humerus: Outcome in 17 dogs. Vet Surg. 1998;27(5):417-22.
38. Garzotto CK, Berg J, Hoffmann WE, Rand WM. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase activity in canine appendicular osteosarcoma. J Vet Intern Med. 2000;14(6):587-92.
39. Hillers KR, Dernell WS, Lafferty MH, Withrow SJ, Lana SE. Incidence and prognostic importance of lymph node metastases in dogs with appendicular osteosarcoma: 228 cases (1986-2003). J Am Vet Med Assoc. 2005;226(8):1364-7.
40. Boston SE, Ehrhart NP, Dernell WS, Lafferty M, Withrow SJ. Evaluation of survival time in dogs with stage III osteosarcoma that undergo treatment: 90 cases (1985–2004). J Am Vet Med Assoc. 2006;228(12):1905-8.
41. Sagartz JE, Bodley WL, Gamblin RM, Couto CG, Tierney LA, Capen CC. p53 tumor suppressor protein overexpression in osteogenic tumors of dogs. Vet Pathol. 1996;33(2):213-21.
42. Dickens DS, Kozielski R, Khan J, Forus A, Cripe TP. Cyclooxygenase-2 expression in pediatric sarcomas. Pediatr Dev Pathol. 2002;5(4):356-64.
43. Mullins MN, Lana SE, Dernell WS, Ogilvie GK, Withrow SJ, Ehrhart EJ. Cyclooxygenase-2 expression in canine appendicular osteosarcomas. J Vet Intern Med. 2004;18(6):859–65.
44. Montinaro V, Boston SE, Buracco P, Culp WTN, Romanelli G, Straw R *et al.* Clinical outcome of 42 dogs with scapular tumors treated by scapulectomy: A Veterinary Society of Surgical Oncology (VSSO) retrospective study (1995-2010). Vet Surg. 2013; 42(8):943-50.
45. Bray JP, Worley DR, Henderson RA, Boston SE, Mathews KG, Romanelli G *et al.* Hemipelvectomy: Outcome in 84 dogs and 16 cats. A veterinary society of surgical oncology retrospective study. Vet Surg. 2014; 43(1):27-37.
46. Matz BM. Current Concepts in Oncologic Surgery in Small Animals. Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice. 2015; 45(3):437-49.
47. Liptak J. The future for surgical margins. J Small Anim Pract. 2013; 54(11):563.

48. Carberry CA, Harvey HJ. Owner satisfaction with limb amputation in dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1987;23(2):227-32.
49. Cartagena JC. *Oncología Veterinaria:Manuales Clínicos por Especialidad.*1th Edition. Editorial Servet; 2011:139-56.
50. Liptak JM, Ehrhart N, Santoni BG, Wheeler DL. Cortical bone graft and endoprosthesis in the distal radius of dogs: A biomechanical comparison of two different limb-sparing techniques. *Vet Surg.* 2006;35(2):150-60.
51. Irvine-Smith GS, Lobetti RG. Ipsilateral vascularised ulnar transposition autograft for limb-sparing surgery of the distal radius in 2 dogs with osteosarcoma: clinical communication. *J S Afr Vet Assoc.* 2012;77(3):150-4.
52. Jehn CT, Lewis DD, Farese JP, Ferrell EA, Conley WG, Ehrhart N. Transverse ulnar bone transport osteogenesis: A new technique for limb salvage for the treatment of distal radial osteosarcoma in dogs. *Vet Surg.* 2007;36(4):324-34.
53. Lascelles BDX, Dernell WS, Correa MT, Lafferty M, Devitt CM, Kuntz CA, et al. Improved survival associated with postoperative wound infection in dogs treated with limb-salvage surgery for osteosarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(12):1073-83.
54. Straw RC, Withrow SJ, Douple EB, Brekke JH, Cooper MF, Schwarz PD, et al. Effects of cis-diamminedichloroplatinum II released from d, l-poly(lactic acid) implanted adjacent to cortical allografts in dogs. *J Orthop Res.* 1994;12(6):871-7.
55. Mehl ML, Seguin B, Dernell WS, Lafferty M, Kass PH, Withrow SJ. Survival analysis of one versus two treatments of local delivery cisplatin in a biodegradable polymer for canine osteosarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2005;3(2):81-6.
56. Selmic LE, Burton JH, Thamm DH, Withrow SJ, Lana SE. Comparison of carboplatin and doxorubicin-based chemotherapy protocols in 470 dogs after amputation for treatment of appendicular osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 2014;28(2):554-63.
57. Bracha S, Walshaw R, Danton T, Holland S, Ruaux C, Obradovich J. Evaluation of toxicities from combined metronomic and maximal-tolerated dose chemotherapy in dogs with osteosarcoma. *J Small Anim Pract.* 2014;55(7):369-74.
58. Laver T, London CA, Vail DM, Biller BJ, Coy J, Thamm DH. Prospective evaluation of toceranib phosphate in metastatic canine osteosarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2018;16(1):E23-E29.
59. Mayer MN, Grier CK. Palliative radiation therapy for canine osteosarcoma. *Can Vet J.* 2006;47(7):707-9.
60. Coomer A, Farese J, Milner R, Liptak J, Bacon N, Lurie D. Radiation therapy for canine appendicular osteosarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2009;7(1):15–27.
61. Perez C, Brady L. Principles and Practice of Radiation Oncology. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21(6):560.
62. Farese JP, Milner R, Thompson MS, Lester N, Cooke K, Fox L *et al.* Stereotactic radiosurgery for treatment of osteosarcomas involving the distal portions of the limbs in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;225(10):1567-72.

63. Uribe-rosales DD, Carranza-arellano C, Ramos-moreno R. Aspectos biológicos y clínicos para comprender mejor al osteosarcoma. *Investig en Discapac*. 2014;3(1):33-40.
64. Spugnini EP, Vincenzi B, Caruso G, Baldi A, Citro G, Santini D *et al*. Zoledronic acid for the treatment of appendicular osteosarcoma in a dog. *J Small Anim Pract*. 2009;50(1):44-6.
65. Fan TM, Charney SC, De Lorimier LP, Garrett LD, Griffon DJ, Gordon-Evans WJ *et al*. Double-blind placebo-controlled trial of adjuvant pamidronate with palliative radiotherapy and intravenous doxorubicin for canine appendicular osteosarcoma bone pain. *J Vet Intern Med*. 2009;23(1):152-60.
66. Tomlin JL, Sturgeon C, Pead MJ, Muir P. Use of the bisphosphonate drug alendronate for palliative management of osteosarcoma in two dogs. *Vet Rec*. 2000;147(5):129-32.
67. Fan TM. Pain management in veterinary patients with cancer. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. 2014;44(5):989-1001.
68. Hurst EA, Pang LY, Argyle DJ. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor mavacoxib (Trocoxil) exerts anti-tumour effects in vitro independent of cyclooxygenase-2 expression levels. *Vet Comp Oncol*. 2019;17(2):194-207.
69. Pang LY, Argyle SA, Kamida A, Morrison KO, Argyle DJ. The long-acting COX-2 inhibitor mavacoxib (TrocoxilTM) has anti-proliferative and pro-apoptotic effects on canine cancer cell lines and cancer stem cells in vitro. *BMC Vet Res*. 2014;10(1):184.
70. Wycislo KL, Fan TM. The Immunotherapy of Canine Osteosarcoma: A Historical and Systematic Review. *J Vet Intern Med*. 2015;29(3):759–69.