

## OSTEOSSARCOMA – UMA REVISÃO

### AUTORES

**Desirrë Lóren Vieira Dias DA SILVA**

Discente do curso de Medicina Veterinária UNILAGO

**Thalita Masoti BLANKENHEIM**

**Deriane Elias GOMES**

Docentes do curso de Medicina Veterinária UNILAGO

### RESUMO

O osteossarcoma (OSA) é um tumor maligno de células ósseas primitivas que histologicamente é composto de células mesenquimais anaplásicas que produzem osteóides, frequentemente encontrado em cães machos de idade próxima a sete anos. Raças grandes e gigantes e cães acima dos 36 kg possuem maior pré-disposição a enfermidade. Cerca de 75% dos tumores se desenvolvem no esqueleto apendicular e acredita-se que isso ocorra em virtude de suportarem 60% do peso corporal. A maioria dos animais apresenta claudicação, dor e edema no membro acometido. O diagnóstico deve ser baseado na anamnese detalhada do animal, no exame clínico, achados radiológicos, cintilografia óssea e tomografia computadorizada, sendo a confirmação feita por meio de biópsia e exame histopatológico. Antes de iniciar o tratamento é necessário descartar a presença de displasias ou mielopatias degenerativas que podem interferir na qualidade do tratamento. O protocolo de tratamento mais utilizado é a amputação do membro acometido, associado à quimioterapia com agente único ou combinado.

### PALAVRAS - CHAVE

Osteossarcoma, neoplasia, cão.

## 1. INTRODUÇÃO

O osteossarcoma (OSA) é um tumor maligno, frequentemente encontrado em cães, sendo responsável por 80-85% dos tumores ósseos e de 5-6% tumores totais (TEIXEIRA, L.V. et al., 2010). Animais com idade próxima aos sete anos possuem maior pré-disposição (DALECK, C. R. et al., 2005), porém isto não isenta os animais de idade mais avançada e os mais novos (OLIVEIRA, F. et al, 2008). As raças grandes e gigantes também são mais predispostas, principalmente cães com peso acima de 36 kg, estes possuem de 61 a 185 vezes mais chances de adquirirem a forma apendicular (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016).

Geralmente, 75% dos tumores se desenvolvem no esqueleto apendicular, especialmente na região metafisária (Figura 01) e 25% no axial, sendo que as neoplasias nos membros torácicos são mais frequentes, visto que eles suportam 60% do peso corporal (MARINA, S. DA, 2009). Há estudos que apontam a ocorrência no extra-esquelético, sendo esses apenas 1% dos casos (OLIVEIRA, F. et al, 2008).

Em um estudo feito por Silveira e colaboradores (2008), foi demonstrado que em trinta e sete animais que apresentavam OSA nos membros torácicos, 32% eram na região distal de rádio, e 28% em região distal de rádio e ulna, somando um total de 60%. Já um estudo de 166 casos focados apenas sobre o esqueleto axial mostram que 27% ocorreram na mandíbula, 22% na maxila, 15% nas vértebras, 14% no crânio, 10% nas costelas, 9% na cavidade nasal e 6% na pelve (DALECK, C. R. et al., 2005).

Dentre as raças mais acometidas estão: Pastor Alemão, Dogue Alemão, Dobermann, Setter Irlandês, Golden Retriever, São Bernardo, Rottweiler, e Fila Brasileiro (TEIXEIRA, L.V. et al., 2010), Boxer, Mastiff (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016).

Em machos, a incidência é maior do que em fêmeas, (TEIXEIRA, L.V. et al., 2010), porém esta incidência vale apenas para o esqueleto apendicular, visto que o axial acomete mais as fêmeas do que os machos (SILVEIRA, P. R. da. et al., 2008), percebendo inclusive que as raças: São Bernardo e Rottweiler possuem grande incidência nas fêmeas, sendo justamente por conta do OSA axial. (TEIXEIRA, V. L. et al., 2010).



Figura 01. A. Epífise. B. Fise. C. Metáfise. D. Diáfise. Esquema representativo de fêmur, indicando os locais mais comuns do osteossarcoma, com destaque para a região metafisária. (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016)

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

As associações entre raça que possuem predisposição ao OSA podem estar relacionadas a alterações genéticas e aumentam as chances destes animais possuírem a doença, sendo assim pode-se associar que os fatores genéticos possuem uma função importante em determinar a suscetibilidade a esse tipo de neoplasia (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016).

A proteína p53 tem como função preservar a integridade do código genético das células, induzindo a morte celular e causando a supressão do tumor. Uma mutação no gene desta proteína também pode resultar em uma alteração da função da proteína, que está relacionada com a progressão tumoral e com a instabilidade gênica, levando a uma proliferação celular excessiva. Logo, a mutação e a inativação da p53 podem estar associadas ao OSA canino (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016).

O antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) também pode ter sua expressão elevada no osteossarcoma e teria uma relação direta com a recidiva da doença, sugerindo assim que sua presença estaria relacionada com a resistência ao tratamento quimioterápico. O PCNA mostrou-se importante marcador a fim de avaliar a proliferação celular e indicar um aumento na quantidade de células tumorais (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016).

O oncogene MET (receptor tirosinoquinase) é o receptor para o fator de crescimento hepatócrito, estimula o crescimento das células normais como das neoplásicas. As altas concentrações são relacionadas com o início da progressão do osteossarcoma canino, com a invasão e com a metástase via linfogênica (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016).

A tropomiosinaquinase A (TrkA) é um protooncogene altamente expresso por células ósseas, promovendo efeitos antiapoptóticos na divisão dos osteoblastos. No OSA, é expressa em tumores primários e lesões metastáticas pulmonares, justificando que recentes investigações com antagonistas de TrkA poderiam ser uma nova opção de tratamento (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016).

O hormônio de crescimento (GH) depende da somatomedina, que é uma proteína com finalidade potencializam-te para o crescimento ósseo. A produção local de GH está envolvida na geração de osteóide e os osteossarcomas podem perder a capacidade de produzir GH localmente (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016)

Existem teorias que indicam que o OSA tende a ocorrer nos ossos que são expostos a maior carga de peso e nas áreas adjacentes às fises de fechamento retardado. Em grandes animais, existem relatos de fraturas apendiculares não tratadas, em especial as que passaram por processos de atraso na consolidação ou não união óssea que levaram ao aparecimento do sarcoma, osteomielite crônica. Houve relatos ainda em sítios prévios de fraturas associados a implantes metálicos ou enxerto cortical. Outra possível causa é a radiação, tanto experimental como terapêutica (OLIVEIRA, F. et al, 2008).

### 2.1. HISTOPATOLOGIA DA NEOPLASIA

O OSA é um tumor mesenquimal maligno de células ósseas primitivas que histologicamente é composto de células mesenquimais anaplásicas que produzem osteóides (OLIVEIRA, F. et al, 2008). É um tumor localmente invasivo e rapidamente metastático de caráter agressivo, tanto no local do crescimento quanto na formação de metástases. As metástases são muito comuns e geralmente estão presentes na forma subclínica no início da doença. Menos de 15% dos cães possuem sinais de metástases pulmonares radiograficamente detectáveis no momento do diagnóstico primário, porém 90% destes animais morrerão pelo desenvolvimento de metástases no

pulmão com menos de um ano de sobrevivência quando a intervenção cirúrgica for a única forma de tratamento, (DALECK, C. R. et al., 2005). Nos 10% restantes as metástases vão em outros órgãos ou ossos (SILVEIRA, P. R. da. et al., 2008).

## 2.2. SINAIS CLÍNICOS

Os tutores de cães com OSA geralmente chegam às clínicas alegando que o animal está claudicando de forma intensa, moderada constante ou inconstante. Além de edema no membro (Figura 02), comumente há resposta a dor durante a palpação, sendo inclusive um dos motivos para não haver apoio do membro no chão (OLIVEIRA, F. et al, 2008). A dor é resultado de microfraturas ou à interrupção do periósteo induzida pela lise óssea proveniente do desenvolvimento neoplásico. Além disto, o animal ainda pode apresentar edema e atrofia muscular por desuso e dificuldade em se levantar (DALECK, C. R. et al., 2005). As lesões ósseas mais antigas tendem a ser menos dolorosas. Os sinais sistêmicos como febre, anorexia e perda de peso são incomuns na fase aguda da doença. Também podem apresentar anormalidades respiratórias associadas à metástase pulmonar (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016).



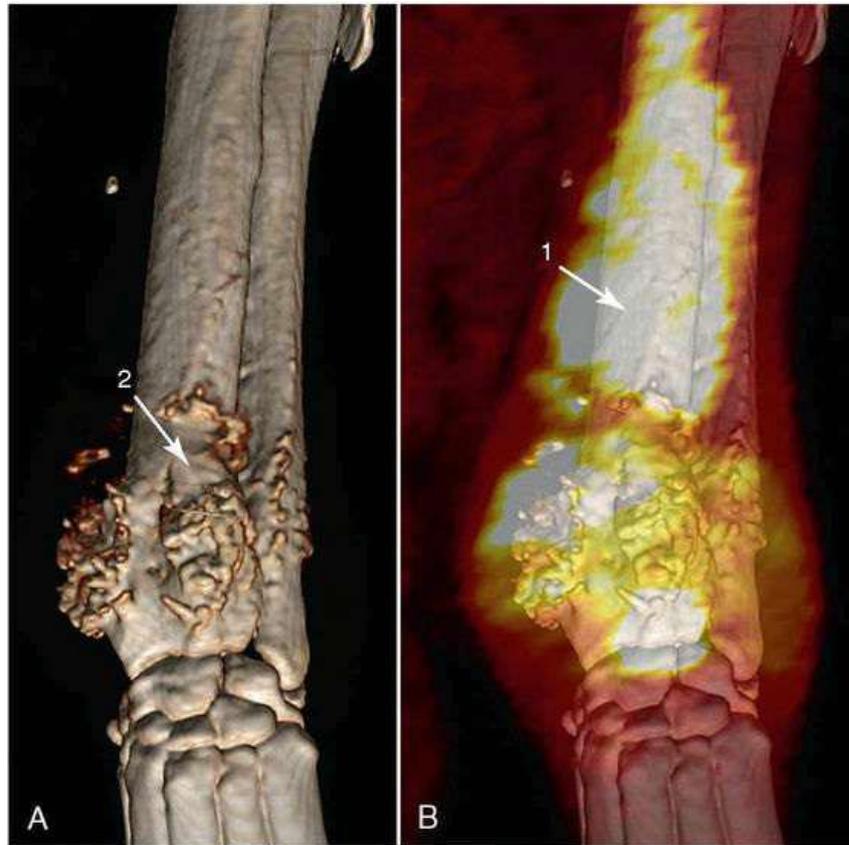
Figura 02. Aumento de volume em região distal do rádio (osteossarcoma) de cão da raça Fila Brasileiro. (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016).

## 2.3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico deve ser baseado na anamnese, no exame clínico, achados radiológicos, cintilografia óssea e tomografia computadorizada (Figura 3), sendo a confirmação feita por meio de biópsia e exame histopatológico (DALECK, C. R. et al., 2005). Ressonância magnética (RM), Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) são exames mais detalhados para avaliar a neoplasia, suas características e a sua extensão, contudo esses exames na Medicina Veterinária ainda são de pouco acesso na rotina clínica.

A fosfatase alcalina quando se encontra elevada após o tratamento primário do tumor, pode indicar evidência clínica ou radiográfica de metástases (OLIVEIRA, F. et al, 2008). A aspiração com agulha fina (FNA) é

um método que vem ganhando o gosto de vários veterinários, por possuir um menor custo e por ser e menos invasivo, porém possui um valor limitado no diagnóstico em virtude da natureza dos tecidos, os quais são rígidos, calcificados e as vezes de difícil acesso por essa técnica (MARINA, S. DA, 2009).



**Figura 03.** **A** Representação de uma TC da superfície de um osteossarcoma canino distal radial. **B**, Imagem de fusão de PET/TC da mesma lesão (FOSSUM, T. W., 2015)

É possível realizar um diagnóstico indicativo em casos de lesão óssea nos locais de preferência de crescimento do tumor com lise cortical (Figura 4), margens fracas entre os tecidos normais e anormais e reação óssea periosteal ativa caracterizando uma lesão óssea agressiva (Figura 5) (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016). As metástases de osteossarcomas exibem, com mais frequência, grandes opacidades circulares (FEITOSA, F. L. F., 2014).

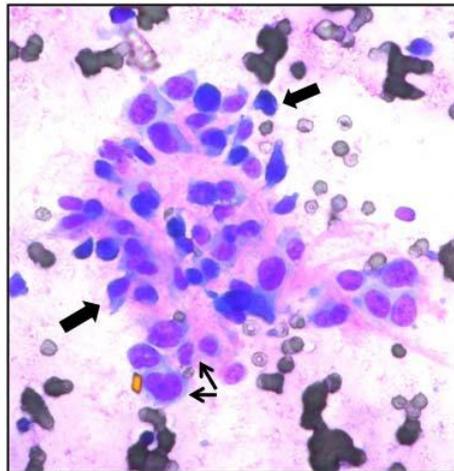


**Figura 04.** Radiografia de membro torácico de cão na região distal da ulna. É possível observar lise cortical, mineralização e espículas periosteais. (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016)



**Figura 05.** Radiografia lateral do antebraço distal de um cão com um osteossarcoma distal radial. Existe uma reação periosteal ativa no aspecto craniodistal do rádio (THRALL, D. E., 2015).

O OSA é caracterizado pela existência de osteoblastos pleomórficos (Figura 6) que se dividem por mitose com alta frequência, associado à osteoide que são por eles sintetizados (JUNQUEIRA, L. C. CARNEIRO, J., 2013).



**Figura 06.** A fotomicrografia apresenta um aglomerado de células neoplásicas de osteossarcoma.

As radiografias apresentam aspecto de “raios de sol” ou “explosão solar”, com triângulo de Codman: formação óssea densa na zona periférica da lesão, lise do padrão da trabécula metafisária e destruição óssea com aspecto permeável em casos mais agressivos. Bordas irregulares com aspecto de “comido por traça” e contorno ósseo alargado ao longo de toda parte trabecular da epífise. Estes diagnósticos radiográficos são presuntivos, mas nenhum é patognômico.

Radiografias esqueléticas podem revelar neoplasias ósseas em aproximadamente 7% dos cães com sarcomas ósseos malignos primários confirmados. Como parte da rotina, radiografias torácicas, com incidências laterais direita e esquerda e uma ventrodorsal, devem ser examinadas à procura de metástase pulmonar antes do tratamento. Metástase no momento da consulta é detectada pelo exame radiográfico em apenas 5% dos animais (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016).

## 2.4. TRATAMENTO

Antes de iniciar qualquer tipo de tratamento é indicado realizar uma bateria de exames como: hemograma, bioquímica sérica, urinálise, avaliação cardíaca e neurológica. Isso é extremamente importante para desconsiderar outras patologias. É preciso descartar a presença de displasias ou mielopatias degenerativas que podem afetar no tratamento (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016).

O tratamento de escolha para os cães com osteossarcoma é a amputação, associado à quimioterapia com agente único ou combinado. A média de tempo de sobrevida nos cães com osteossarcoma apendicular tratados apenas com amputação é de aproximadamente quatro meses, enquanto a dos cães tratados com amputação e cisplatina, amputação e carboplatina ou amputação e doxorrubicina é de aproximadamente 1 ano. Tumores maxilares e mandibulares são tratados por meio de mandibulectomia ou maxilectomia, mais quimioterapia ou radioterapia apropriada. Tumores espinhais podem ser tratados ocasionalmente com ressecção em bloco, mas o procedimento é difícil. Tumores das costelas são tratados com ressecção em bloco. Em alguns casos podem ser usadas técnicas para salvamento de membro que utilizam ressecção em bloco do tumor e substituição por um aloenxerto ósseo em casos selecionados (MARINA, S. DA, 2009).

A amputação é uma das formas mais eficazes de tratar estes tumores primários, mas a natureza localmente invasiva de tumores ósseos significa que a remoção do tumor requer ampla margem de excisão. Isso pode ser obtido para alguns tumores do crânio ou esqueleto axial, como a remoção de metade da mandíbula que pode alcançar ressecção compartimental de tumor localizado nesse osso, isto é, deixando uma margem de segurança de no mínimo três centímetros.

A amputação do membro torácico pode ser realizada por meio de remoção da escápula ou, como alternativa, o membro pode ser removido por ressecção do úmero distal.

No membro pélvico, a amputação por desarticulação da articulação coxofemoral é mais utilizada. Alguns cães com doença ortopédica pré-existente e doença neurológica não deambularão adequadamente após uma amputação. Além disso, alguns proprietários não permitirão a amputação. Nesses casos podem ser usadas técnicas para salvamento, que utilizam ressecção em bloco do tumor e substituição por um aloenxerto ósseo. Os candidatos mais adequados para o salvamento de membro são cães com osteossarcoma do rádio distal que afeta menos de 50% do osso.

O objetivo da quimioterapia nestes casos é de prevenir e ou atrasar o início da metástase, sendo muito indicada com o intuito de diminuir a carga total do tumor, prolongar o intervalo livre da doença e melhorar a qualidade de vida do paciente, fornecendo alívio dos sintomas associados à neoplasia, porém a resposta ao tratamento é imprevisível, podendo falhar na maioria dos casos.

No entanto, a administração do fármaco citotóxico é necessária em face da doença metastática com OSA. Dois fármacos, a cisplatina e a doxorrubicina, têm proporcionado resultados satisfatórios em aumentar a taxa de sobrevida dos cães com tumor em questão (MARINA, S. DA, 2009).

A radioterapia é realizada nos cães que não podem ser submetidos à amputação ou à técnica de preservação do membro. Este método resulta na diminuição da inflamação local e da evolução das lesões ósseas metastáticas, no alívio da dor e melhora a qualidade de vida. A radiação diminui a dor por causar a morte direta de células tumorais e inflamatórias, reduzindo a destruição óssea pelos osteoclastos e diminuindo o tumor (DALECK, C. R.; NARDI, A. B, 2016).

A técnica preservadora para o tratamento de cães com OSA de esqueleto apendicular, apesar de frequentemente utilizada em outros países desde a década de 1980, não tem sido empregada em nosso país. Apesar disso o uso dos implantes ósseos vem se expandindo, bem como a busca de novos métodos conservadores. Poucos centros veterinários estão aptos a realizar este procedimento, pois para realizar este procedimento é indispensável que haja atuação multidisciplinar, com profissionais da área de oncologia, ortopedia, radiologia e patologia, além de haver necessidade de um banco de ossos constantemente disponível (ZILIOTTO, L et al., 2003).

### **3. CONCLUSÃO**

O OSA é o tumor ósseo mais encontrado em cães de porte grande geralmente com idade próxima aos sete anos, podendo ser estimulado por inúmeros fatores. A maioria dos animais possuem sinais clínicos não sugestivos como claudicação e dor. Existem muitos meios de chegar ao diagnóstico da enfermidade, desde métodos simples baratos e não invasivos até métodos mais sofisticados e detalhados para avaliar a neoplasia e a sua extensão, sendo necessário fazer diagnóstico diferencial para displasias ou mielopatias. Como o OSA é um tumor de alta capacidade metastática, podendo migrar para outras regiões do corpo, o tratamento mais optado pela maioria dos médicos veterinário é a amputação com margem de segurança, seguido de sessões de quimioterapia ou

radioterapia, sendo estas com o objetivo de casos é de prevenir e ou atrasar o início da metástase. A administração de fármacos citotóxicos também pode ser uma opção a ser realizada adjunta ao tratamento, pois possui bons resultados na melhora da dor.

#### **4. REFERÊNCIAS**

DALECK, C. R.; CANOLA J C.; STEFANES S. A.; SCHOCKEN P. F L.; A. B. DE NARD (2005). Estudo retrospectivo de osteossarcoma primário primário dos ossos da pelve em cães em um período de 14 meses. **Braz. J. vet. Res. anim. Sci**, v. 43, p. 125-131, 2006.

FEITOSA, F. L. F. **Semilogia Veterinária: A Arte Do Diagnóstico**. 3ªed, 2014.

FOSSUM, T. W. **Cirurgia De Pequenos Aniamais** 4ªed. p.223-225, 239-240, 2005.

JUNQUEIRA, L. C. CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 12ª ed., 2013.

MARINA, S. DA. **Aspectos Clínicos E Cirúrgicos Do Osteossarcoma**. 2009.

DALECK, C. R.;NARDI, A. B. **Oncologia Em Cães E Gatos**. 2ª ed. p.836-845, 2016.

OLIVEIRA, F.; RODRIGUES, S. P. Osteossarcoma em cães. Revista científica eletônica de medicina veterinária **Revista Científica Eletônica De Medicina Veterinária**, 2008.

SILVEIRA, P. R. DA.; DALECK C. R.; D. EURIDES.; L. A. F. DA SILVA.; C. S. F. REPETTI.; A B DE NARDI. **Estudo Retrospectivo De Osteossarcoma Apendicular Em Cães. Ciência Animal Brasileira**, v. 9, p. 487-495, 2008.

TEIXEIRA, L.V.; D. B. MARTINS.; R. FIGHERA.; S T. DOS A. LOPES. **Clinical study of canine osteosarcoma. Acta Scientiae Veterinariae**, p. 185 - 190, 2010.

THRALL, D. E. **Diagnostico De Radiologia Veterinária**. 6ª ed. p. 262-265, 2014.

ZILLOTTO, L.; A. P. FALTINATTI2 C. R. DALEK.; J. G. P. F..; A. P. DE SOUZA .; P. P. V. DE P. DINIZ . **Utilização de implante ósseo cortical alógeno conservado em glicerina para preservação de membro torácico. Estudo experimental em cães. Acta Cirúrgica Brasileira**. p.108, 2003.