

Ipsilateralt vaskulariserat ulna autograft vid behandling av osteosarkom i distala radius hos hund: en fallstudie

Sara Westberg

**Handledare: Henrik von Euler, Leg. Veterinär, PhD
Inst. för Kirurgi och Medicin Smådjur , SLU**

SAMMANFATTNING

Limbsparing är ett samlingsnamn för de kirurgiska metoder som kan användas som alternativ till amputation av ett ben som skadats eller angripits av en tumör. Målet är att bevara benet med relativt god funktionalitet efter att tumören avlägsnats. Orsaker till att en hund inte anses vara en lämplig kandidat för amputation kan vara artroser, höftledsproblem eller liknande som gör att hunden behöver fyra ben för att kunna röra sig på ett tillfredställande sätt. Ägarens önskan att undvika amputation kan vara en annan anledning till att utföra limbsparing.

Detta arbete är en fallstudie av en hund med ett osteosarkom i distala radius som genomgått en limbsparingoperation. Operationen bygger på att ipsilaterala ulna används som ett autograft med bibehållen vaskularisering. Operationen utfördes vid Institutionen för smådjurskirurgi vid Sveriges Lantbruks Universitet (SLU). Vid tidpunkten för operationen fanns endast tre fall beskrivna som var opererade enligt den här nya metoden, alla i USA. Postoperativt fick hunden adjuvantbehandling med Carboplatin. Fallstudien inkluderar även de preoperativa undersökningar som gjordes samt en noggrann uppföljning av fallet med hjälp av både scintigrafi och röntgen under mer än ett år postoperativt. Hunden hade efter avläkning mycket god funktion i det opererade benet. Hundens livskvalitet var god fram till att den 408 dagar efter operationen avlivades till följd av sjukdom som ej var relaterad till osteosarkomet eller limbsparing kirurgin.

SUMMARY

Limb-sparing surgery aims to provide a functional pain free leg for the patient after removal of a local tumour in the leg. Reasons to perform limb-sparing instead of amputation can be arthrosis or hipdysplasia or other problems with the locomotor apparatus that makes the patient unsuitable for amputation. Owner reluctance to amputate is another reason for limb-sparing.

This masters thesis is a case study of a dog with an osteosarcoma in its distal radius. The dog was treated by a limb-sparing method that uses the ipsilateral ulna as a vascularized roll-over autograft. The operation was performed at the Small animal clinic at Sveriges Lantbruks Universitet (SLU). There were only three reported cases of this surgical method before, all in the US. The dog was treated with carboplatin postoperatively as adjuvant treatment. The thesis also include the preoperative staging and assessment as well as a thorough follow up with scintigraphy and radiography for more than one year. The dog retained excellent function of the operated limb and had a good quality of life. The dog was euthanased 408 days after the limb-spare surgery due to causes unrelated to the osteosarcoma and the limb-sparing procedure.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	3
SUMMARY.....	5
INLEDNING.....	9
OSTEOSARKOM	9
ETIOLOGI.....	10
KLINIK OCH DIAGNOSTIK.....	10
<i>Klinik</i>	10
<i>Röntgen</i>	11
<i>Scintigrafi</i>	11
<i>Datortomografi (CT)</i>	12
<i>Magnetresonanskamera (MRI)</i>	12
<i>Biopsier</i>	13
<i>Blodprover</i>	13
UTREDNING OCH DIAGNOSTIK FÖRE BESLUT OM BEHANDLING	13
KIRURGISKA BEHANDLINGSMETODER	14
<i>Amputation</i>	14
<i>Limbsparing</i>	15
ADJUVANT BEHANDLING SOM ANVÄNDS VID OSTEOSARKOM	17
<i>Kemoterapi</i>	17
<i>Strålning</i>	20
<i>Immunoterapi</i>	21
UPPFÖLJNING AV EN HUND SOM BEHANDLATS MOT OSTEOSARKOM	21
FALLBESKRIVNING.....	22
ANAMNES OCH PREOPERATIVA UNDERSÖKNINGAR	22
<i>Initial röntgenundersökning</i>	22
<i>Preoperativt blodprov</i>	23
<i>Biopsi</i>	23
OPERATION	24
CYTOSTATIKA BEHANDLING.....	28
SMÄRTLINDRING	29
FINNÅLSASPIRAT FRÅN PROXIMALA RADIUS SAMT PAD PÅ TUMÖREN	29
UPPFÖLJANDE RÖNTGEN UNDERSÖKNINGAR	30
<i>Uppföljning av limbsparingkirurgi</i>	30
<i>Metastaskontroll</i>	32
UPPFÖLJNING MED HJÄLP AV SCINTIGRAFI.....	33
UPPFÖLJNING AV HUNDENS RÖRELSER	34
POSTOPERATIV LIVSLÄNGD	34
DISKUSSION	35
FÖRFATTARENS TACK	36
REFERENSER	37
APPENDIX	39

INLEDNING

Osteosarkom

Osteosarkom är den vanligaste primära bentumören hos hund. Upp till 85% av de maligna tumörerna i skelettet utgörs av osteosarkom (Withrow & McEwen, 2001). Ungefär 5% av alla tumörer hos hund utgörs av osteosarkom (Dobson & Lascelles, 2003).

Sjukdomen drabbar alla åldrar men framförallt medelålders hundar. Medianåldern för sjukdomen är 7 år och man har även sett en mindre topp i incidensen mellan 18-24 månader. Det finns dock ett rapporterat fall om en sex månader gammal valp som drabbats av osteosarkom (Phillips *et al.*, 1986). Det är framförallt stora raser som drabbas till exempel St. Bernard, grand danois, irländsk setter, dobermann, schäfer och golden retriever. Hundar som väger över 40 kilo står för 29% av osteosarkomfallen. Kön fördelningen är relativt jämn, det är dock något fler hanhundar än tikar som drabbas (Dobson & Lascelles, 2003).

Predilektionsställena för osteosarkom sitter framförallt i skelettets extremiteter. Metafyserna på de långa rörbenen är de ställen som oftast drabbas. Frambenen drabbas dubbelt så ofta som bakbenen. Distala radius och proximala humerus är de två absolut vanligaste lokaliseringarna i frambenet. I bakbenet är distala tibia, distala fibula och proximala tibia de vanligaste sätena för osteosarkom.

Det finns även en form av osteosarkom som drabbar de axiella delarna av skelettet men denna typ av osteosarkom är mer sällsynt, det är dock den vanligaste formen av osteosarkom hos hundar som väger mindre än 15 kg. Denna typ av osteosarkom kommer inte vidare att kommenteras i detta arbete då behandlingsmetoderna som diskuteras gäller tumörer i extremiteterna.

Osteosarkom är en malign mesenchymal tumör i de primitiva bencellerna. Dessa celler producerar en extracellulär matrix av osteoid och det är denna osteoid som i huvudsak gör att man kan skilja osteosarkom från andra typer av sarkom i skelettet. Det histologiska mönstret är ofta mycket varierande även inom samma tumör. Alltför små biopsier kan därför leda till misstolkningar och feldiagnoser såsom chondrosarkom, fibrosarkom och hemangiosarkom. Histologiska diagnoser från små biopsier bör alltid tolkas med viss försiktighet och en histologisk analys av tumören i sin helhet bör alltid ske efter excissionen för att man skall kunna bekräfta diagnosen.

Det finns många histologiska subklasser av osteosarkom baserat på typ och mängd av matrix samt cellkaraktär. Man kan med hjälp av den histologiska subklassen förutsäga en del av tumörens biologiska egenskaper såsom metastaseringsbenägenhet (Kirpensteijn *et al.*, 2002).

Osteosarkom är en mycket aggressiv tumör och orsakar lysis eller produktion av ben och ibland sker båda processerna samtidigt. Det är dock sällsynt att tumören sprider sig över leder troligen pga inhibitorer i collagenaset som förhindrar spridning i synovian. Metastaser är mycket vanligt och uppstår i ett tidigt skede av sjukdomen. Vid den tidpunkt då osteosarkomet upptäcks kliniskt är det mindre än

15% av hundarna som uppvisar radiologiskt synliga metastaser, trots detta finns mikrometastaser etablerade hos närmare 90% av hundarna (Dobson & Lascelles, 2003). Metastaseringen sker vanligtvis hematogent och framförallt till lungorna. I sällsynta fall drabbas lokala lymfknotor, ben eller andra mjukdelar. Metastaser och problem till följd av dessa brukar vara det som begränsar livslängden för de flesta behandlade osteosarkopatienter. Fall med osterosarkom där tumören läker av spontant är mycket sällsynta men finns rapporterade, dessa fall är mycket intressanta att studera och kan leda till en bättre förståelse kring immunförsvarets roll vid tumörbekämpning. Detta kan vara till stor nytta när man vill utveckla immunoterapi inom cancerområdet (Mehl *et al.*, 2004).

Etiologi

Etiologin för osteosarkom är i det närmaste okänd. Att sjukdomen framförallt drabbar de ben som är mest vikt bärande hos stora och tunga hundar vars metafysler sluter sig sent har gjort att man spekulerat i att mitogena signaler uppstår då känsliga celler i metafysregionerna utsätts för mikrotrauman. Detta i sin tur skulle öka sannolikheten för att en muterad cellinje utvecklas.

Man har även sett att osteosarkom uppstår då implantat av metall använts vid frakturer, i samband med frakturer där inga interna implantat använts, vid kroniska osteomyeliter och efter långvarig strålningsterapi (Chun & Lorimer, 2003).

En mängd studier har gjorts för att försöka finna molekyलगenetiska modeller för hur osteosarkom uppstår. Man har funnit förändringar i retinoblastomet och p53 genen vid osteosarkom. Viss forskning tyder på att även tillväxthormonet IGF-1R samt hepatocyt tillväxtfaktorn (HGF) och dess receptor (c-met) har med utvecklingen av osteosarkom att göra (Dobson & Lascelles, 2003; Kirpenstejn *et al.* 1999).

Klinik och diagnostik

När en patient med misstänkt osteosarkom kommer till kliniken följs en bestämd utredningsgång. Man vill konfirmera sin diagnos och även försöka förutsäga patientens förutsättningar till en lång symptomfri period innan man bestämmer sig för att behandla.

Klinik

Hundar med osteosarkom uppvisar smärta vid palpation av området där tumören sitter, ibland är de även halta. Hältan och smärtan blir sedan gradvis mer markant. Smärtan beror troligen på mikrofrakturer eller skador i periostet inducerade av osteolys av cortikalt ben och tumörvävnad som tränger fram från märkekanalen. Patologiska frakturer i ett senare stadium av sjukdomen kan göra att hunden plötsligt blir blockhalt på benet där tumören sitter.

En mjukdelssvullnad över området där primärtumören sitter förekommer ofta men kanske inte i det initiala skedet då sjukdomen upptäcks (Morrison, 2002). Regionala lymfknotor bör palperas noggrant och i de fall där de är förstörade bör

finnålsaspirat tas. En hund av en stor ras som kommer till kliniken med hálta och svullnad över metafysen bör alltid utvärderas med osteosarkom som en tänkbar differentialdiagnos.

Röntgen

Undersökning av benet där den misstänkta primärlesionen sitter görs lämpligen med röntgen. Både laterala och craniocaudala projektioner skall tas. Röntgentecknen som ses är lysis av benvävnad, ansvällning av mjukvävnad, nybildning av ben, ofta strålformat som utgår från cortex.

En sannolikhetsdiagnos kan göras baserat på signalement, fallhistoria, klinisk undersökning och radiologiska fynd. Differentialdiagnoserna vid röntgenfynd såsom lysis, proliferation av ben eller en blandning av de båda och aggressiva benlesioner är: andra primära bentumörer, metastas i benvävnad, multipelt myelom eller lymfom i skelettet, systemisk mykos med lokalisering i ben samt bakteriell osteomyelit. Röntgenbilden kan även användas vid planering av operationen. Man bör ha 3 cm marginal tillgodo från den del av benet som på något sätt ser ut att vara affekterat av tumören.

För att undersöka förekomsten av lungmetastaser med hjälp av röntgen bör tre projektioner tas, en dorsoventral och en vänster respektive höger lateral. Lungmetastaser har mjukvävnadstäthet och ses vanligen inte radiografiskt förrän de uppnått en diameter på 6-8 mm.

Scintigrafi

Scintigrafi är en nukleärmedicinsk metod där en radioaktiv isotop binds till en bärarsubstans med affinitet för just det organ eller organsystem som är av intresse. Föreningen av radioaktiv isotop och bärarsubstans administreras vanligen intravenöst och fördelningen av radioaktiviteten registreras därefter med en gammakamera.

Vid scintigrafi på smådjur vid Institutionen för klinisk kemi på SLU i Uppsala så är det hydroximetylendifosfonat märkt med ^{99m}Tc (99mTc-HDP) som används när man vill finna metastaser med ursprung i benvävnad. Difosfonater som HDP binds till skelettets oorganiska komponent hydroxyapatit. Vid tillstånd med ökad metabolisk aktivitet såsom neoplasier/metastaser, fissurer, frakturer och osteomyeliter blottas mer hydroxyapatit och mer ^{99m}Tc -HDP anrikas i området. Förändringen kommer att innehålla mer radioaktivitet än omkringliggande normal benvävnad och detta kan påvisas med gammakameran (Eksell *et al*).

Fördelarna med scintigrafi är att tidiga metastaser upptäcks betydligt snabbare än vad man gör om man använder sig av röntgen (Lamb, 1987). Dessutom är det lätt att få en översiktsbild över hela djuret. En scintigrafisk undersökning kan även ge viktig preoperativ information om tumörens utbredning med en större noggrannhet än vad en radiologisk undersökning kan. Scintigrafi kan användas vid uppföljning av en patient som fått ett graft inopererat. Positiv scintiscan under den första veckan postoperativt indikerar att mikrovaskularisering finns och att graftets osteocyter

och osteofyter lever (Berggren *et al.* 1982). Den scintigrafiska undersökningen av skelettet kan delas in i tre faser.

Fas I (vaskulära fasen) den omedelbara spridningen av ^{99m}Tc -HDP i det vaskulära systemet. Denna fas är ospecifik beträffande vävnadsdistribution och infinner sig inom den första minuten efter den intravenösa injektionen. De fysiologiska förändringar man kan se i fas I är lokala variationer i den vaskulära bädden och/eller flödet i de större kärlen. Stor distribution av ^{99m}Tc -HDP i ett område kan tyda på inflammation, osteomyelit eller neoplasi. Minskad distribution fås i områden där blodflödet på något sätt är försämrat.

Fas II (mjukvävnadsfasen) visar distributionen av ^{99m}Tc -HDP i det extracellulära rummet i alla kroppens vävnader. Beroende på omständigheterna så kan man ta Fas II projektionerna mellan 2-3 min efter injektionen upp till 15-20 min efter injektionen. De flesta patofysiologiska förändringarna i Fas II härrör från inflammationer som ger en ökad ackumulering av radiofarmaceutika.

Fas III (benfasen) varar 20 min upp till 4 timmar efter injektionen av ^{99m}Tc -HDP. Ökat upptag ses i områden där benmetabolismen är förhöjd på grund av tex. inflammation, osteomyelit eller neoplasi (Berry & Daniel 1996).

Datortomografi (CT)

Datortomografi (CT) har högre känslighet än röntgen när det gäller att upptäcka lungmetastaser. CT kan även förutsäga tumörens utbredning bättre än vad vanlig röntgen kan om man vill ta hänsyn till intramedullär fibros (Davis *et al.* 2002). På grund av den höga sensitiviteten uppkommer dock en del falskt positiva resultat när det gäller metastaser. På grund av den relativt höga kostnaden och att det är få veterinärkliniker som har tillgång till denna form av diagnostik används datortomografi sällan vid diagnosticerandet av osteosarkom på hund.

Magnetresonanskamera (MRI)

Magnetresonanskamera har i vissa undersökningar visat sig vara den minst noggranna metoden om man vill bestämma en tumörs utbredning. MRI underestimerade dock aldrig tumörens utbredning någon gång vid undersökningen som gjordes av Davis *et al.* Detta är viktigt när man skall beräkna hur stor del som skall avlägsnas för att snittytorna skall bli rena (Davis *et al.* 2002).

En annan studie visar att MRI är den metod som bäst överensstämmer med den histologiska bestämningen av tumörens utbredning. Enligt den här studien överestimerades tumören med i medeltal $3 \pm 13\%$ med MRI. Lateromediala och kraniokaudala röntgenprojektioner överestimerade tumörens längd med $17 \pm 28\%$ respektive $4 \pm 26\%$. Scintigrafi och CT överestimerade tumörens marginaler med $14 \pm 28\%$ respektive $27 \pm 36\%$. Enligt denna undersökning borde man alltid överväga att använda MRI vid den preoperativa utvärderingen av patienter med osteosarkom i extremiteterna, i synnerhet om man planerar limsparing (Wallack *et al.*, 2002).

Biopsier

För att säkerställa diagnosen osteosarkom bör biopsier tas.

Öppen biopsi har som fördel att man får en större volym vävnad vilket gör att sannolikheten att få en rättvisande histologisk diagnos är större, denna fördel anses överväga nackdelarna såsom narkosrisk och postoperativa komplikationer i form av patologiska frakturer.

Nålbiopsi ger mindre risk för komplikationer i form av patologiska frakturer men då endast en mindre mängd vävnad blir tillgänglig för histologisk bedömning är risken för felaktig histologisk diagnos större med denna metod än med öppen biopsi. Nålbiopsi kan med 91,9% sannolikhet skilja en tumör från andra typer av sjukdomar och med 82,3% säkerhet fastställa diagnos och specifik tumörsubtyp (Powers *et al.*, 1988).

Biopsier bör tas både i kärnan av nybildningen samt från de mjukare yttre regionerna för att få en så rättvisande histologisk diagnos som möjligt (Kirpensteijn *et al.*, 2002).

Blodprover

Ett blodprov som innehåller ett brett spektrum av parametrar som speglar hundens allmänna hälsotillstånd bör tas innan man beslutar sig för att behandla en hund med osteosarkom. Denna undersökning bör innehålla vit och röd blodbild samt ett flertal parametrar som speglar leverns och njurarnas funktion. Har patienten till exempel nedsatt njurfunktion så är det mindre lämpligt att behandla den med Cisplatin som har kända nefrotoxiska egenskaper.

Ett förhöjt ALP har i vissa undersökningar visat sig vara en prognostisk faktor när det gäller osteosarkom. Hundar med förhöjd ALP har visat sig ha cirka 50% kortare överlevnadstid jämfört med hundar med normala ALP värden (Chun & Lorimer 2003). Man har även visat att ett förhöjt ALP värde efter behandling kan förutsäga att hunden sannolikt kommer att drabbas av lungmetastaser (Dye *et al.*, 2001).

Även den vita blodbilden är intressant. Hunden bör ha en normal vit blodbild före cytostatika behandlingen inleds, så att den har marginaler att klara behandlingen som kraftigt reducerar antalet vita blodkroppar. Nya blodprover bör sedan tas inför varje ny omgång av cytostatikabehandlingen. Det är framförallt den vita och röda blodbilden som är intressant för att se att kemoterapien ej har givit en för kraftig benmargssuppression, men även lever och njurvärden är intressanta om man använder ett cytostatika som har toxisk verkan på dessa organsystem.

Utredning och diagnostik före beslut om behandling

Hundar med diagnostiserat osteosarkom måste behandlas. Den kraftiga nedbrytningen av ben och omkringliggande vävnad orsakar en kraftig smärta som gör att hunden bör avlivas relativt snart om den ej behandlas. En tabell över olika behandlingsalternativ, kostnader och överlevnadstider finns sammanställda i en tabell i appendix.

Innan man bestämmer sig för att behandla en hund med osteosarkom bör hunden undersökas noggrant så att den inte har några andra sjukdomar som kan göra behandlingen problematisk eller inverka så att hundens prognos att överleva det närmsta året bedöms som pessimistisk. En noggrann metastaskontroll måste göras så att patienten inte har metastaser som går att upptäcka med hjälp av röntgen eller andra diagnostiska hjälpmedel. Har hunden synliga metastaser så kommer hundens möjligheter för en längre tids överlevnad att vara betydligt försämrade och ett större ingrepp såsom amputation eller limbsparing operation rekommenderas ej. Skall limbsparing kirurgi vara aktuellt bör tumören ha en sådan utbredning och storlek att den är möjlig att avlägsna utan att funktionen på det ben där tumören suttit försämras alltför drastiskt.

Andra faktorer som man bör ta hänsyn till innan man börjar behandla en hund med osteosarkom i extremiteterna är om hunden har några andra problem med rörelseapparaten såsom artros eller höftledsdysplasi till exempel. Detta medför att amputation är ett mindre lämpligt alternativ.

Ägarens förväntningar och möjligheter att sköta hunden under konvalescensen efter ingreppet är andra viktiga faktorer som avgör om patienten är lämplig att behandla eller ej. Ägaren skall veta att behandlingen är palliativ och att man endast förlänger tiden som de kan ha kvar sin hund. Exakt hur länge man förlänger hundens liv kan vara svårt att förutsäga. Behandlingarna som inkluderar limbsparing kirurgi är i många fall mycket kostsamma och konvalescenstiden relativt lång

Kirurgiska behandlingsmetoder

Amputation

Amputation har sedan länge varit den dominerade behandlingsmetoden för osteosarkom i extremiteterna. Rekommendationen är att man amputerar hela frambenet inklusive scapula vid lesioner i frambenet, samt vid coxofemoralleden vid lesioner i bakbenet. Man är då försäkrad om en god säkerhetsmarginal samt ett kosmetiskt och funktionellt slutresultat. Skulle tumören sitta i proximala delarna av femur görs en komplett amputation av bakbenet och en blockerande acetabulektomi. Om inte hunden har allvarliga problem med den övriga rörelseapparaten så kan även mycket stora hundar fungera väl efter amputation. Det kirurgiska ingreppet i sig är oftast okomplicerat och konvalescensperioden är relativt kort (MacEwan & Kurzman, 1996), dessutom är infektionsrisken mindre än vid limbsparing. Kostnaden för en behandling som bygger på amputation är lägre än om hunden behandlas med någon av limbsparingsteknikerna.

Ägarna är ofta mycket nöjda efter operationen och tycker att deras djur lever ett fullgott liv. Amputationen bör följas upp med någon form av adjuvant behandling.

Limbsparing

Limbsparing är ett samlingsnamn för de kirurgiska metoder där målet är att avlägsna eller avdöda tumören men samtidigt bevara det tumördrabbade benet med bibehållen god funktionalitet utan att påverka överlevnadstiden negativt (La Rue *et al.*, 1989). Den tumörangripna delen av benet avlägsnas och ersätts av någon form av allograft. Man kombinerar i princip alltid limbsparing ingreppet med någon form av adjuvant terapi. Limbsparing tekniken ger ökad livskvalité för både hund och ägare.

Limbsparing kan i vissa fall vara det enda behandlingsalternativet för hundar som av olika skäl inte är lämpliga för amputation. Artros i leder, höftledsproblem eller andra defekter på de övriga benen kan göra att man bedömer att hunden behöver alla sina fyra ben för att kunna röra sig på ett tillfredställande sätt. Det finns även hundägare som av känslomässiga skäl hellre avlivar sin hund än att de låter den genomgå en amputation (Straw & Withrow, 1996). Överlevnadsperioden hos hundar som genomgått limbsparing i kombination med adjuvantbehandling är lika lång som hos hundar som genomgått amputation och samma typ av adjuvant behandling. Man har upptäckt att hundar som fått infektion efter limbsparingkirurgin haft en förlängd överlevnadsperiod jämfört med hundar som inte fått en infektion efter limbsparing förklaringen till detta är ännu inte känd (Straw, 1996). Man har dock spekulerat i om infektionen i sig triggar individens immunförsvar och detta gynnar bekämpningen av tumören. En annan teori är att många av hundarna som fått infektioner i operationsåret behandlats med vissa typer av antibiotika som kan ha hämmande effekt på tumörtillväxten.

Ibland är det just möjligheten till limbsparing som gör att ägaren bestämmer sig för att behandla sin hund som fått osteosarkom (Harvey, 1996). Nackdelarna med limbsparing teknikerna är att de är mycket kostsamma. Det krävs att ägaren är mycket engagerad och ansvarstagande under konvalescensen som är förhållandevis lång jämfört med konvalescenstiden vid amputation. Komplikationsrisken är större än vid amputation både i form av infektioner, återväxt av primärtumör och implantatproblem.

Pasteuriserat tumörautograft

Denna metod innebär att man avlägsnar den del av benet där tumören sitter. Provtas från benkanterna för att undersöka om man tagit ut tumören i sin helhet. Den avlägsnade delen av benet pasteuriseras sedan nedsänkt i en fysiologisk koksaltlösning i 65°C i 40 minuter. Därefter avlägsnas eventuella kvarvarande nekrotiska tumörrester. Efter artrodes av carpus återförs det pasteuriserade autograftet sedan på sin plats och fixeras med hjälp av en platta och skruvar med AO-teknik. (Morello *et al.* 2003; Buracco *et al.* 2002)

Fördelarna med denna teknik är att man får ett autograft som passar exakt till hunden samt att ingen graftbank behövs. Nackdelarna är att graftet kan vara försvagat om tumören lyserat större delen av den normala benmassan. Infektionsrisken är relativt stor. Graftet som består av dött ben utgör ett utmärkt bakteriesubstrat om operationsområdet kontamineras. Dessutom krävs viss utrustning för att man skall kunna autoklavera autograftet på ett lämpligt sätt.

Kortikala allograft från benbank

Vid limbsparing ingreppet används ett graft från en benbank för att ersätta den tumörangripna delen av benet. Graften kommer ofta från hundar som omkommit i samband med ett trauma och där ägarna givit sitt medgivande till att benen används som allograft. Det är viktigt att benen tas ut på ett aseptiskt sätt och att hundarna inte har någon smittsam sjukdom eller tumör. De uttagna benbitarna rensas sedan från all mjukvävnad, periost och märg. Prover för att verifiera att inga patogena agens finns på graften tages och graften packas sedan i sterila plastpåsar. Graften förvaras sedan i en vanlig frys i -20 °C i maximalt ett år (Morello *et al.* 2001). I övrigt liknar kirurgin den som används då de pasteuriserade autograftet används.

Fördelen med allograft från benbank är att graften är kraftiga och hållbara eftersom de kommer från friska hundar. Problemet med denna metod är att man behöver hålla en bank med lämpliga graft tillgängliga hela tiden. Det krävs en viss utrustning för att kunna framställa och lagra autograften och det kan vara problem att få tillgång till lämpliga autograft till benbanken. Infektionsrisken är stor eftersom graften inte är steriliserade och de döda graften saknar blodtillförsel som kan tillföra antibiotika eller vita blodkroppar.

Ipsilateralt vaskulariserat ulna autograft

Metoden att använda ulna som ett vaskulariserat graft finns först beskriven av Szentimrey & Fowler 1994. De opererade friska försökshundar för att undersöka om metoden skulle gå att använda vid tex trauma eller tumör i radius. Ulna användes då som ett fritt vaskulariserat graft som sedan inkorporerades i en ny kärlbädd med hjälp av mikrovaskulär kirurgi. Seguin *et al.* var de första som i en artikel från 2003 beskrev hur de använde ulna som ett graft där kärlförbindelsen bibehölls intakt. Ulna roteras 90° för att ersätta distala radius på hundar med osteosarkom i distala radius.

Den tumörangripna distala radius ersätts med ett autograft som utgörs av den ipsilaterala ulna. Kärlförbindelsen till ulna bevaras och detta gynnar läkningsprocessen. Andra fördelar med denna metod är att autograftet alltid finns tillgängligt, men behöver inte finna ett lämpligt graft från en bank. Mindre utrustning krävs vid denna metod än vid användning av autoklaverade autograft.

Denna metod kräver dock mer av kirurgen då det är en avancerad uppgift att avlägsna radius och lyckas positionera ulna i rätt läge utan att störa kärlförbindelsen och att kunna bevara senor, nerver och muskler i funktionsdugligt skick. Dessutom är ulna betydligt vekare i sin konstruktion jämfört med radius, något som man hoppas skall uppvägas av att läkningsprocessen gynnas av den goda vaskulariseringen. Metoden kommer att beskrivas mer i detalj i samband med den kommande fallbeskrivningen.

Graft av icke biologiska material

Implantat av icke biologiska material såsom metall kommer att finnas tillgängliga i framtiden för att ersätta den tumörangripna delen av benet.

Adjuvant behandling som används vid osteosarkom

Den beräknade livslängden efter att ett primärt osteosarkom opererats bort förlängs betydligt om kirurgin kombineras med någon form av adjuvant behandling för att fördröja uppkomsten av metastaser (Chun & Lorimer, 2003). Medellivslängden efter operation är 5 månader om en hund behandlas med enbart amputation. Med hjälp av framgångsrik kemoterapi förlängs medellivslängden till över 1 år efter behandling (Berg, 1996).

Kemoterapi

Vid användning av cellgifter inom veterinärmedicinen har man till viss del ett annat mål än vad man har vid cellgiftsbehandling inom humanvården. Inom den humana onkologin vill man bota cancerpatienten. Både patienten och läkaren kan godta relativt stora toxiska effekter för att uppnå detta, medan den veterinära behandlingen framförallt är palliativ. Målet är att förlänga livet för djuret utan att livskvalitén försämras. Behandlingsprotokollen ser annorlunda ut med lägre doser och kortare behandlingar. Hundarna blir inte lika sjuka efter sin kemoterapi som människor blir och tappar oftast inte pälsen. För att få någon effekt av behandlingen krävs dock att man ligger så högt i dos att man ibland får toxiska effekter även inom den veterinära onkologin.

De olika cellgifterna har flera olika verkningsmekanismer. I de flesta fall skadar de DNA, förhindrar replikationen och/eller inducerar apoptos eller verkar vid en viss fas i celleykeln till exempel mitosfasen och förhindrar att delningen fullbordas. I figur 1 visas celleykelns olika stadier. Eftersom celler som delar sig ofta är mer känsliga för skador på DNA och mot pågående cellulära processer så är cellgifterna mest effektiva då de används mot tumörer som växer snabbt. Celler som befinner sig i vilofas (G_0) är förhållandevis okänsliga för cellgifter. Detta är förklaringen till varför hundar med metastaser som är radiologiskt synliga har mycket sämre förutsättningar att tillgodogöra sig adjuvant behandling. Cellerna i metastaserna har högst delningshastighet i början. När metastaserna nått en storlek på 6-8 mm då de som tidigast kan upptäckas radiologiskt har delningshastigheten redan sjunkit så pass mycket att de är relativt okänsliga för adjuvant behandling. Behandlingen sker i sekvenser och är relativt långvarig för att man skall kunna fånga upp så många celler som möjligt när de befinner sig i den fas där de är som mest mottagliga för cellgiftet.

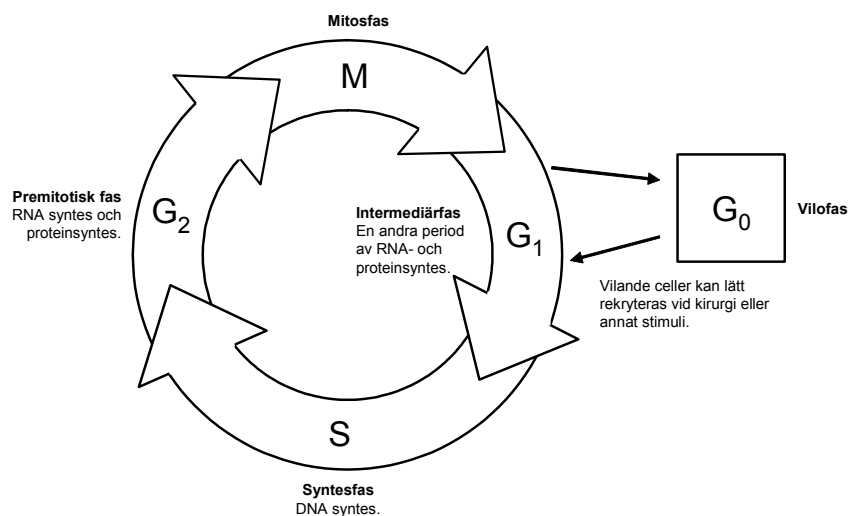


Fig. 1 Cellcykeln

Man bör alltid följa ett speciellt utarbetat doseringsprotokoll där både doser, substans och behandlingsdagar är förutbestämda. Detta för att få maximal effekt av cytostatikan på tumören med minimala toxiska effekter på benmärg och gastrointestinalkanal. Vid behandling av osteosarkom efter en kirurgisk behandling vill man oftast sätta in behandlingen så snart som möjligt eftersom eventuella kvarvarande tumörceller från primärtumören aktiveras av det operativa ingreppet. Samtidigt så kan cellgifterna ha en negativ effekt på läkningen.

Ibland används endast en substans och ibland används två eller flera cytostatika i ett kombinerat doseringsprotokoll. Fördelarna med ett kombinerat protokoll är att man kan få större effekt då man kombinerar cytostatika med olika verkningsmekanismer. Det brukar dessutom ta längre tid innan resistens utvecklas. Nackdelarna med kombinerade doseringsprotokoll är att behandlingen blir dyrare och att det finns en större risk för toxiska effekter. För att minimera den toxiska effekten konstrueras protokollen så att man undviker att två olika cellgifters nadir sammanfaller. Nadir är den tidpunkt efter en cytostatika behandling då antalet vita blodkroppar är som lägst. Om hunden skulle få feber som sammanfaller med nadir bör man genast sätta in massiv antibiotikabehandling eftersom individens eget immunförsvar just då är mycket svagt.

Doserna av kemoterapeutikan beräknas på basis av kroppsytta och inte kroppsvikt som de flesta andra läkemedel. Man brukar kombinera cellgiftsbehandlingen med antiemetika för att lindra eventuellt illamående bland annat används metoclopramid, klorpromazin och butorfanol (Dobson & Lascelles, 2003).

Det finns ett flertal olika kemoterapeutika som används vid behandling av osteosarkom.

Cisplatin

Cisplatin är en platinaförening som binder till DNA och orsakar korsbindningar mellan strängarna inom en DNA-molekyl och mellan DNA-molekyler. Detta förhindrar proteinsyntesen. Substansen utsöndras via njurarna och för att förhindra toxisk verkan på njurarna skapar man diures med stora mängder NaCl-dropp i samband med behandlingen. Dessutom bör behandlingen kombineras med någon form av antiemetika för att motverka illamåendet som uppstår efter behandlingen. Illamåendet härrör från den toxiska effekt som ämnet har på gastrointestinalkanalen. Myelosuppression, neutropeni och trombocytopeni med en bimodal nadir vid 6 och 15 dagar är andra förekommande biverkningar efter behandlingen (Dobson & Lascelles, 2003).

Adjuvant behandling med cisplatin eller cisplatin i kombination med doxorubicin har i ett flertal studier visat sig förlänga livslängden hos hundar med osteosarkom som amputerats eller opererats med limbsparingsteknik (Berg, 1996, Chun *et al.*, 2000, Morello *et al.*, 2001). Cisplatin har även använts intramedullärt vid lokal behandling av osteosarkom med framgång (Hahn *et al.*, 1996)

Carboplatin

Carboplatin är liksom cisplatin en tungmetall och har samma verkningsmekanism. Även carboplatin utsöndras via njurarna men är inte lika njurtoxiskt som cisplatin. Ingen samtidig NaCl diures krävs vid carboplatin behandling. Toxisk verkan i gastrointestinalkanalen förekommer men direkta kräkningar är ovanligt, myelosuppression är vanligt, nadir efter 11-14 dagar (Dobson & Lascelles, 2003). Carboplatin är betydligt dyrare än cisplatin men har många fördelar och har en god effekt mot osteosarkom (Bailey *et al.*, 2003; Kent *et al.*, 2004).

Doxorubicin

Doxorubicin är ett antracyklinantibiotikum. Det har flera verkningsmekanismer. Det interkalerar DNA, gynnar bildningen av fria radikaler och förhindrar topoisomeras, ett enzym som krävs vid DNA replikeringen. Substansen tillförs löst i NaCl via en intravenös kateter.

Kända biverkningar är myelosuppression med nadir vid 7-10 dagar, alopeci, gastrointestinal toxicitet ffa i form av hemorragisk colit, allergiska reaktioner och vävnadsskador om lösningen hamnar perivaskulärt samt en kumulativ hjärttoxisk effekt. Substansen har god effekt mot ett flertal tumörtyper däribland osteosarkom. Doxorubicin används oftast i kombination med cisplatin, (Chun *et al.*, 2000), men även i kombination med carboplatin (Bailey *et al.*, 2003; Kent *et al.*, 2004).

Cytostatikaresistens

Resistens mot cytostatikan är den vanligaste orsaken till att behandlingen av cancerpatienten misslyckas. Cytostatikaresistens brukar delas upp i två huvudkategorier, inneboende resistens och förvärvad resistens. Till den förvärvade resistensen räknas mekanismer såsom minskad ackumulering av substansen, ökad reparation av cellen samt ökad inaktivering av substansen, minskad apoptos samt ändring av substansens målområde. Cellcykelassocierade-, celladhesionsmedierade- samt övriga mekanismer räknas till de inneboende resistensmekanismerna (Bergman, 2003).

Bäst effekt av cytostatikan fås oftast vid den första behandlingsserien då man har en homogen cellmassa att behandla. Då tumören recidiverar är den oftast mycket mer svårbehandlad eftersom man då har en mer heterogen cellmassa där cellerna befinner sig i olika stadier i cellcykeln samt kan ha utvecklat någon form av resistens.

Handhavande av cytostatika

Cytostatika kan ge allvarliga biverkningar hos personalen som hanterar dem om inte hanteringen sker på rätt sätt så att exponeringen begränsas till ett absolut minimum. Genetiska skador, ökad risk för cancer och fosterskador är några kända biverkningar som iakttagits hos personer som under lång tid exponerats för cytotoxiska ämnen. Flera cytostatika är även kraftigt vävnadsirriterande om man får dem på huden. Arbetarskyddstyrelsen har givit ut en författning som reglerar hanteringen av cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt. Där finns även råd om hur föreskrifterna skall tillämpas (Arbetarskyddstyrelsen, 2000).

Cytostatika bör endast hanteras och administreras av erfaren personal som fått en speciell utbildning om hanteringen och om de speciella skyddsåtgärder som bör vidtagas.

Beredning och förvaring av cytostatika bör ske i ett för ändamålet speciellt utrymme där det finns en säkerhetsbänk med lämplig utformning beträffande ventilation och underlag så att risken för exponering minimeras. Används injektionslösning i kombination med ett slutet system kan beredningarna även hanteras utanför säkerhetsbänken. Ett exempel på ett sådant slutet system är PhaSeal® (Carmel Pharma) som används vid cytostatika hanteringen vid smådjurskliniken vid SLU. Tekniken bygger på ett dubbelmembran som gör att varken vakuum eller övertryck kan uppstå i flaskan med injektionslösningen vilket minimerar risken för läkemedelsspill. Alla anslutningar som används vid infusioner av cytostatika är utformade så att ingen cytostatika skall kunna komma utanför det slutna systemet.

Speciella skyddskläder, ögonskydd och dubbla handskar bör bäras vid hantering av cytostatika. Djuret bör vara sövt under behandlingen för att minimera risken för cytostatikakontamination till följd av en oväntad rörelse. Kanyler och läkemedelsbehållare samt annat material som kommit i kontakt med cytostatikan skall behandlas som riskavfall. Speciella föreskrifter finns för hur detta riskavfall skall hanteras. Även utsöndringar från det cytostatikabehandlade djuret såsom blod, kräkningar, urin och avföring är att betrakta som riskavfall under de närmaste 48 timmarna efter behandlingen. Dubbla handskar bör användas då man torkar upp efter djuret och allt avfall bör packas i dubbla plastpåsar. Ägaren kan ta hem sitt djur direkt efter cytostatikabehandlingen men bör ha fått noggranna instruktioner om hur avfallshanteringen skall skötas (Withrow & McEwen, 2001).

Strålning

Strålning har visat sig orsaka betydande nekros på primära osteosarkom, man har dock ej kunnat visa någon förlängd överlevnad mellan hundar som strålbehandlats och obehandlade hundar även om strålningen kombinerats med systemisk

kemoterapi. Strålning kan även användas i palliativt syfte (Dobson & Lascelles, 2003).

Immunoterapi

Immunoterapi är en behandlingsmetod där man stimulerar kroppens eget immunförsvar att angripa tumörceller. Ännu är inte så mycket forskning gjord om immunoterapins roll när det gäller osteosarkom på hund. Ett försök visar dock en median för överlevnadstiden på 432 dagar hos hundar med osteosarkom som behandlats med Liposome/MTP-PE och fyra cisplatinbehandlingar jämfört med en median på 291 dagar hos hundar som bara fått fyra cisplatinbehandlingar (Kurzmann et al., 1995). Liposome/MTP-PE är en syntetisk analog till ett fragment från cellväggen på en mykobakterie, det har visat sig kunna aktivera makrofager till att angripa maligna celler och är en typ av adjuvans som används vid immunoterapi.

Uppföljning av en hund som behandlats mot osteosarkom

Efter avslutad cytostatika behandling och då den kirurgiska behandlingen är avslutad, dvs. operationssåren är läkta och eventuellt gips avlägsnat så bör man fortsätta att följa upp osteosarkompatienten. Denna uppföljning bör inkludera klinisk undersökning och thoraxröntgen för att man skall kunna upptäcka lungmetastaser. Detta bör göras med tre månaders intervall.

För att upptäcka metastaser i benvävnad och övriga delar av kroppen kan scintigrafi användas. Denna metod ger också information om graftets status. Blodprover är oftast inte en nödvändighet. ALP-värdet kan dock ge förhandsinformation om kommande metastaser. En hund kan leva flera månader utan kliniska symtom efter att lungmetastaser upptäckts vid röntgenundersökning eller scintigrafi.

Att följa upp hur hunden rör sig efter en genomgången limbsparing operation är viktigt. Detta för att tidigt upptäcka eventuell smärta som härrör från operationsområdet och vidare kunna undersöka vad som är orsaken. Veterinärens uppgift är också att uppmuntra hundägaren och ge stöd för fortsatt rehabilitering såsom hundsim, stretching och massage. Hundägaren bör få hjälp med att få kontakt med personer som är kunniga inom dessa områden. Så småningom kan ägaren lära sig att själv kunna stretcha och massera sin hund vilket ger förhöjd livskvalité för både hundägare och hund.

FALLBESKRIVNING

Anamnes och preoperativa undersökningar

En kastrerad bullmastiffik född 1997 remitterades till Smådjurskliniken vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) för misstänkt osteosarcom från en annan smådjursklinik där hon undersökts sedan två månader tillbaka. Hunden stod på behandling med Metacam och Clindabuc och ägaren tyckte att hon svarat på behandlingen.

Vid första besöket på smådjurskliniken vid SLU den 29 september 2003 fann man att hunden var 2^o halt på vänster framben och kraftigt palpationsöm över distala radius på samma ben. Allmäntillstånd, hjärt- och lungauskultation samt palperbara lymfknotor var utan anmärkning. Hunden hade måttligt överhull och vägde 54 kg. Figur 2 visar mjukdelssvullnaden över distala radius.



Fig 2. Här ses hundens vänstra framben med en kraftig mjukdelssvullnad framförallt medialt över området vid distala radius

Initial röntgenundersökning

Röntgenundersökning av vänster framben visade att det proximalt om radius metafys fanns en lesion som sträckte sig över hela benets bredd och approximant 5 cm i längsled. Till största delen var lesionen lytisk till sitt utseende men små periostala reaktioner kunde ses i kanterna av lesionen. Kanterna av mediala cortex var genombruten på vissa ställen. Lesionen hade en kort övergångszon mellan

normalt ben och patologiskt ben. Skleros kunde ses runt hela det förändrade området. Den radiologiska diagnosen var en aggressiv process i distala radius, troligen en malign neoplasi såsom fibro- chondro- eller osteosarkom. Någon form av beninfektion eller abscess kunde inte uteslutas , se bild 3.



Fig 3. Lateral projektion av radius och ulna på vänster framben. Distala radius är tumörangripen medan ulna är till synes oaffekterad.

Vid röntgenundersökning av båda armbågslederna fann man mild osteoartros i vänsterarmbågsled och mild-måttlig osteofytformation i höger armbågsled.

Röntgen av thorax visade inga misstänkta metastaser.

Preoperativt blodprov

Vid det första besöket vid kliniken togs även ett preoperativt blodprov. Värdena som undersöktes var: Hb, Hematokrit, Tpk, vita+diff., alat, alp, krea samt Ca. Alla värdena låg inom gränserna för det normala.

Biopsi

För att säkerställa diagnosen inför vidare behandling togs den 30 september 2003 en öppen biopsi från distala radius. Man fann vid biopsitagningen att benets cortex var helt genombruten.

Biopsin visade en massiv neoplastisk osteoblast proliferation med riklig osteoidproduktion. Dåligt differentierade osteoblaster, uttalad atypi, måttlig tillblandning med osteoclaster, måttlig mitotisk aktivitet. Sammantaget tydde detta på ett osteoblastiskt osteosarkom.

Ett par veckor efter biopsitagningen blev hunden blockhalt och svullnaden proximalt om carpus hade tilltagit något. Beslut fattades om att hunden skulle opereras med en limbsparingsteknik där man använder ipsilaterala ulna som ett vaskulariserat autograft (Séguin *et al.*, 2003). Man beslutade sig för detta behandlingsalternativ då hunden ej var någon lämplig kandidat för amputation eftersom hon hade artros i höger armbågsled och dessutom var av en tung ras. Hunden opererades den 23 oktober 2003.

Operation

Ett cranialt snitt lades över radius, carpus och metacarpalområdet. En blockresektion av den distala delen av radius och ulnas processus styloideus gjordes, se bild 5. Totalt avlägsnades ca 60% av radius i längsled.

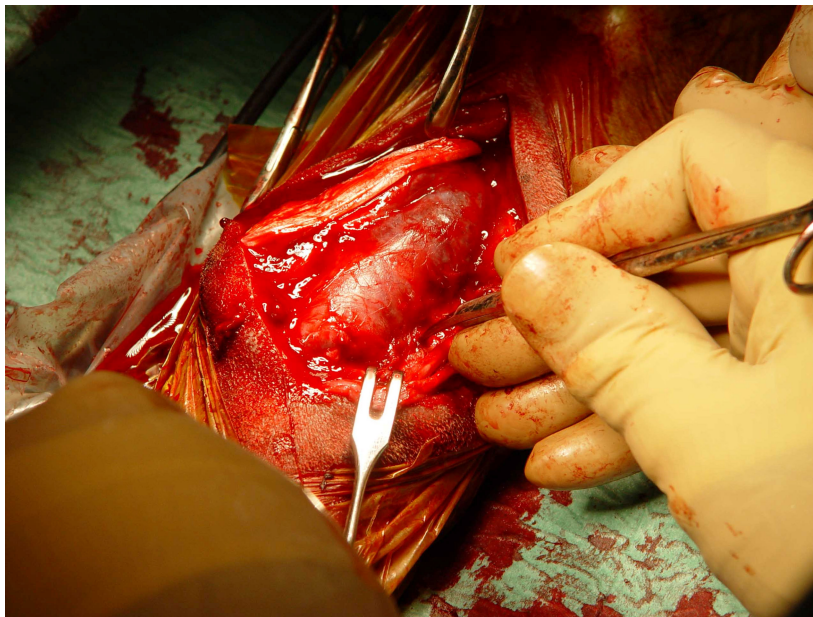


Fig 4. Här ses tumören i distala Radius.

Samtidigt bibehölls infästningsställena för M. abductor pollicis longus och M. pronator quadratus till ulnas periost. Arteria och Vena Interosseus bibehölls viabla genom hela operationen. Ett ulnart graft skapades genom en osteotomi av ulna ca 1mm distalt om radius osteotomi. Osteotomi av Os carpi radiales proximala ledyta samt mellan övriga ben i carpalleden utfördes för att kunna få en artrodes i carpus.

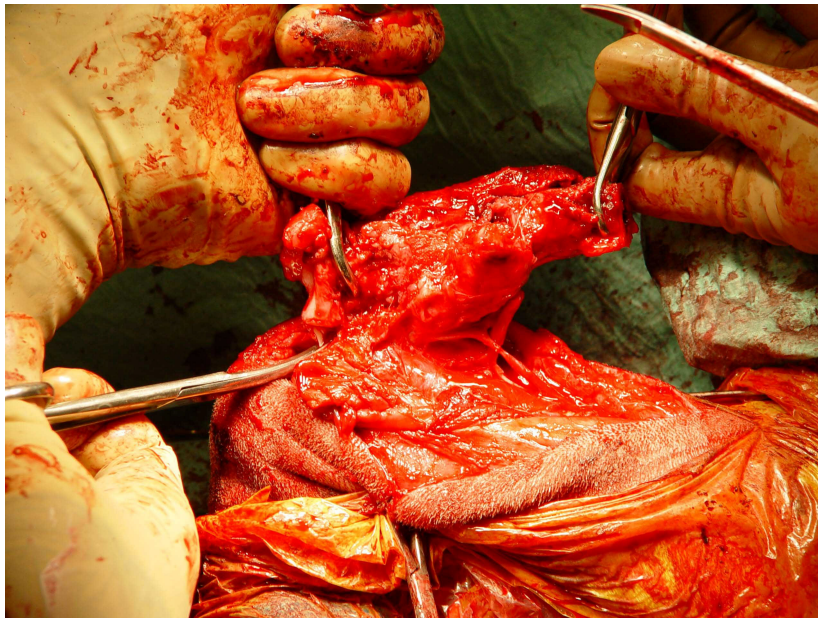


Fig 5. Distala Radius och Ulnas proc. styloideus avlägsnas i ett stycke.

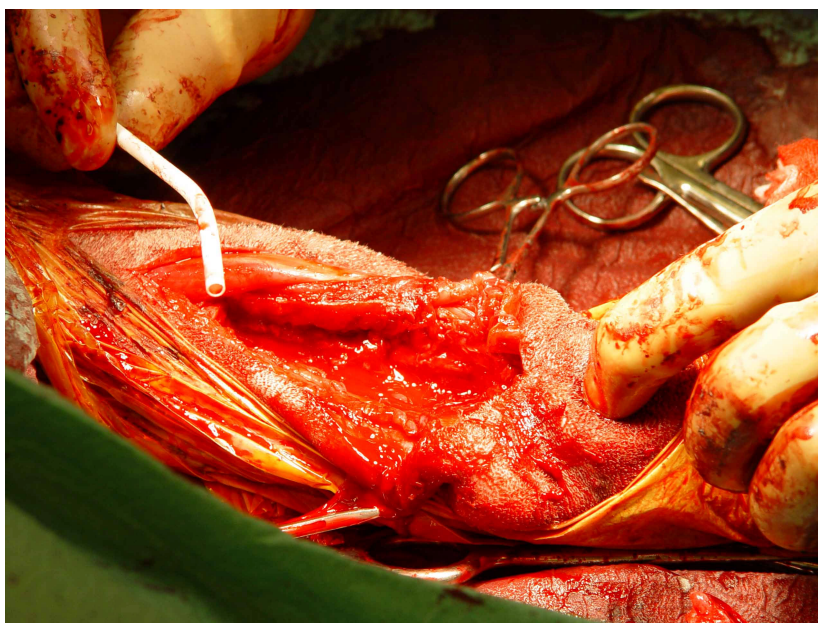


Fig 6. Hela tumören är nu avlägsnad.

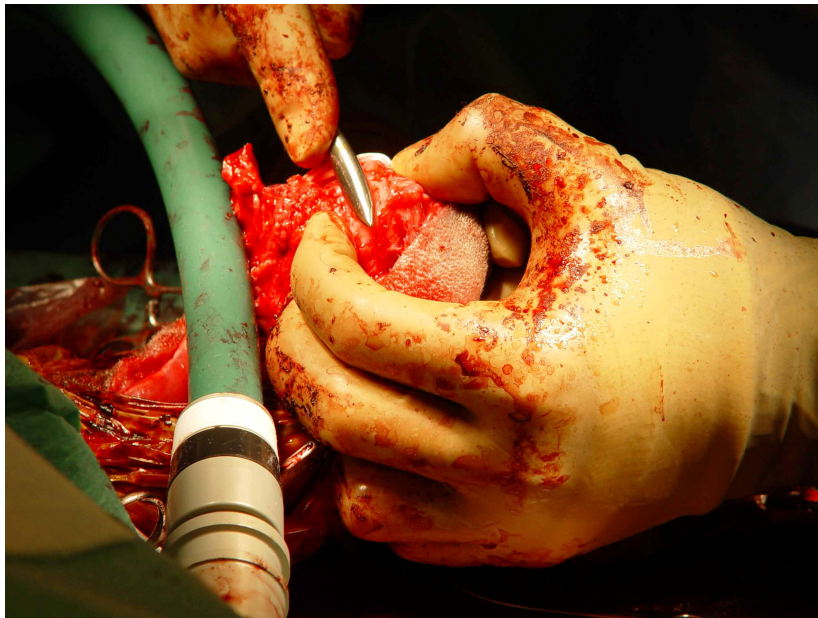


Fig 7. Artrodes av carpus.

Det ulnara graftet roteras 90° i medial riktning till stället där den defekta distala radius suttit. Ulnas laterala yta kom att ligga i samma plan som radius craniala yta. Figur 8 visar hur det ulnara graftet lagts i rätt läge. För att kunna rotera ulna så skars den distala delen av M. pronator quadratus av, den ulnara delen av djupa tåböjarmuskeln lämnades intakt både proximalt och distalt på graftet och M. abduktor pollicis longus skars av proximalt och dess sena skars av distalt.

En 12-håls 4,5 mm DCP platta som böjts 10° i carpus skruvades fast med tre stycken 16-18 mm skruvar i Os metacarpale IV. En skruv 28 mm lång skruvades fast i Os carpi radiale, tre skruvar fästes in i det ulnara graftet och tre skruvar fästes in i proximala radius, se figur 10.

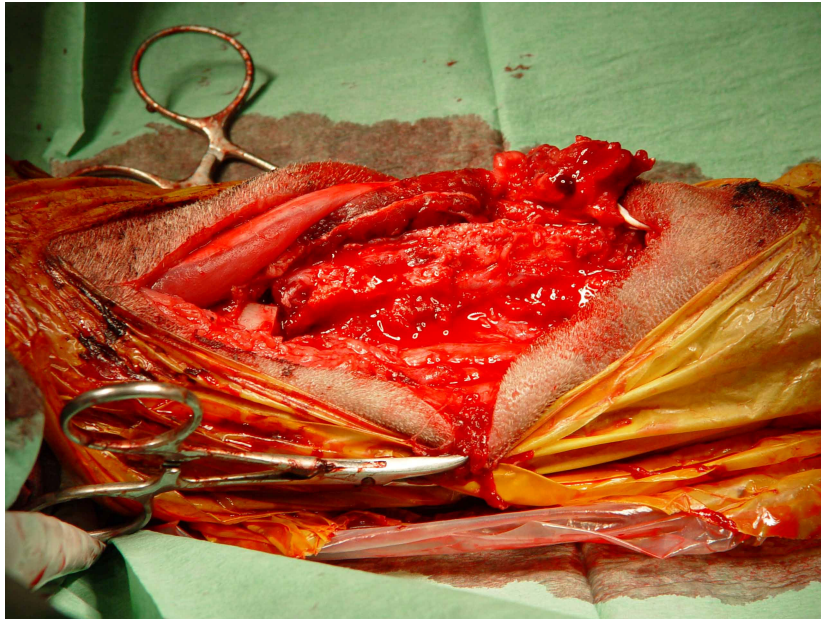


Fig 8. Det ulnara graftet ligger i rätt läge.



Fig 9. DCP plattan anläggs.

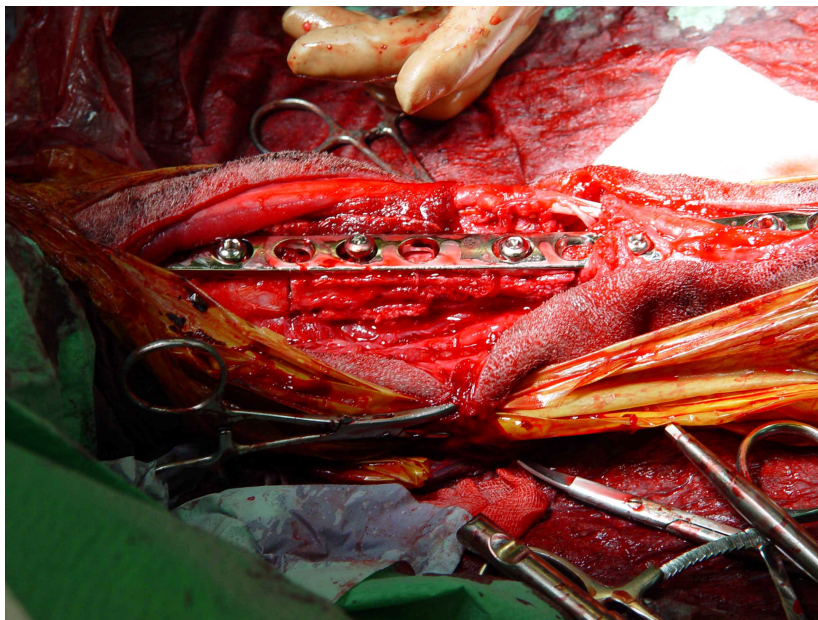


Fig 10. DCP plattan skruvas fast.

Rekonstruktion av fascior sutur med 2/0 PDS. Huden suturerades med 3/0 Monosof. Inledande bandagering med hydrofilm och Robert-Jones bandage.

Cirkulärt aquacast lades på benet dagen efter operationen. Antibiotikabehandling med Keflin preoperativt och Cefaceptin ett par veckor postoperativt för att undvika infektion i operationssåret.

Cytostatika behandling

Cytostatikabehandling påbörjades den 29 oktober 2003, sex dagar post operativt.

Carboplatin iv 408 mg (300 mg/m²)

Primperan (Metoklopramid) 2 ml iv

Recept på Cefaceptin Uppföljning med Primperan po 2x10 mg 2 ggr per dag.

18 november 2003

40,8 ml Carboplatin spädd med RMG till 10 mg/ml iv.

1,5 ml Primperan iv. Recept på Primperan med hem.

9 december 2003

Carboplatin 40 ml blandat i 600 ml RMG iv.

Primperan på kliniken och på recept hem.

Hunden tolererade cellgifterna väl. Hunden kräktes vid enstaka tillfällen då den fortfarande var kvar på kliniken efter cytostatikabehandlingen. Inga gastrointestinala störningar efter cytostatikabehandlingen finns rapporterade från ägaren däremot lindrig polyuri och polydipsi precis efter behandlingarna.

Inför den första cytostatikabehandlingen den 29 oktober 2003 togs ett blodprov. Detta analyserades med avseende på ett flertal parametrar som speglade röd och vit blodbild samt njurarna och leverns funktion. De enda parametrar som vid detta tillfälle inte låg inom normalgränserna var Albumin 27 (31-43 g/L), ALAT 2,8 ($\leq 1,2$ $\mu\text{kat/L}$), Hb 116 (132-199 g/L), Hematokrit 0,33 (0,38-0,57), EPK 4,8 (5,4-8,5 $10 \times 12/\text{L}$). Avvikelserna från det normala var att betrakta som lindriga.

9 december 2003: lindrigt förhöjda trombocyter 519 (150-450 $10 \times 9/\text{L}$), lindrigt sänkt Hb 123 (132-199 g/L), lindrig sänkning av hematokritvärdet 0,36 (0,38-0,57)

18 november 2003 och den 8 januari 2004 den vita blodbilden samt levervärdena låg inom värdena för det normala.

Smärtlindring

Vid stora kirurgiska ingrepp är det synnerligen viktigt att smärtlindringen är adekvat, både preoperativt s.k. preemtiv analgesi och postoperativt. Smärtlindring behövs även under läkningsperioden. Inför operationen avslutades behandlingen med Metacam och Clindabuc. Preoperativ analgesi med Metadon 0,4 ml/10 kg samt Fentanylplåster 1x100mg inleddes tre dagar preoperativt. Därefter fästes ytterligare ett Fentanylplåster preoperativt.

Som premedicinering gavs 1,0 ml Metadon och 4,1 ml Robinul. Postoperativt applicerades Fentanylplåster och hunden gavs Metadon efter behov vilket innebar en injektion 0,8 ml sc var 6:e timma under de första dygnet och var åttonde timma under de följande två dyggen.

I hemmet har Rimadyl använts vid behov dock ej på regelbunden basis efter att läkningen avslutats.

Finnålsaspirat från proximala radius samt PAD på tumören

Innan man histologiskt kan undersöka preparat som suttit i ben krävs oftast en relativt lång urkalkningsperiod (ibland flera månader). Därför gjordes ett preliminärt finnålsaspirat från den distala delen av proximala radius den 9 dec 2003. Finnålsaspiratets histologiska bild tydde på att det med största sannolikhet var osteosarkom eller mycket reaktivt ben. Risk för att tumören ej var radikalt avlägsnad förelåg.

På grund av den mycket långa urkalkningsperioden kom PAD svaret för den bortopererade nybildningen först drygt tre månader efter operationen. Ett flertal snitt från såväl den proximala som den distala änden av benpreparatet visade att tumören ej var radikalt avlägsnad. Tumörcellerna uppvisade höggradig pleiomorfism med cellatypi och hög mitosaktivitet. Destruktion av benvävnad ses främst i det spongiösa benet distalt. Blödningar förekommer såväl proximalt som

distalt. Patologananatomiskdiagnos var ett sammansatt medullärt och periostalt osteosarkom.

Uppföljande röntgen undersökningar

Uppföljning av limbsparingkirurgi

Den 24 oktober 2003: Röntgen av vänsterbenet visade god positionering av fragmenten och goda benaxlar. Figur 11 visar röntgenbilder från den 23 oktober 2003.



Fig 11. Röntgenbilder från den 24 oktober visar goda benaxlar, graftets läge och skruvarnas positioner.

Ett flertal röntgenundersökningar gjordes sedan med jämna mellanrum (den 13/11 2003, 9/12 2003, 8/1 2004) för att följa läkningsprocessen. Man kunde se att det ulnara graftet hade förflyttat sig ca 4 mm i kranial riktning jämfört med utgångsläget. Nybildning av ben runt framförallt den proximala frakturlinjen kunde ses, viss osäkerhet rådde om det var läkningsprocesser eller rester av tumören som växte.

Röntgenbilder från den 29 januari 2004 visade att det nya benet partiellt fyllt ut mellanrummet mellan graftet och distala delarna av kvarvarande radius, samt mellanrummet mellan radius och metallplattan. Man kunde även se signifikant nybildning av ben vid graftets distala delar. Kallusen och nybildningen av ben har nu fått en jämnare och mjukare utlinjering vilket tyder på frakturläkning snarare än tumörtillväxt. Artrosen av carpus fortskrider. Förflyttningen av DCP plattan har avstannat, se figur 12.



Fig 12. Röntgenbilder från den 29 januari 2004.

Röntgenundersökningar gjordes även den 20 april 2004 då både benet och thorax röntgades samt den 9 juni då thorax röntgades.

Den 5 oktober 2004: OCD plattan och skruvarnas läge är oförändrat jämfört röntgenundersökningen den 20 april 2004. En tunn lytisk zon ses runt alla skruvarna. Kallusformationen mellan graftet och proximala delarna av radius är mjuk och har en mer homogen opacitet än tidigare.

Läkningen mellan radius och graftet anses vara fullständig. En nedsatt röntgentäthet ses distalt om den tredje skruven proximalt räknat. Troligen är detta en mild osteopeni till följd av att plattan bär en del av vikten i just detta område.

Periostala reaktioner medialt på radius i höjd med den tredje skruven verkar lindrigt aktiva med en oregelbunden och lindrigt indistinkt kant.

Mjuk kallusbildning mellan proximala ulna och autograftet. Det finns en lytisk linje genom kallusen som ser likadan ut som den gjorde vid röntgenundersökningen den 20 april 2004. Det finns en oregelbunden osteofytformation eller ett litet fragment på den craniolaterala sidan av proximala radius med liknande utseende som vid tidigare projektioner. Figur 13 visar röntgenbilder från den 5 oktober 2004.



Fig 13. Röntgenbilder från den 5 oktober 2004.

Metastaskontroll

Den 20 april 2004: Vid thoraxröntgen upptäcks för första gången en misstänkt metastas. Den ligger i den mellersta lungloben på höger sida och är vid upptäckten ca 1 cm i diameter.

Den 6 juni 2004: Storleken på mjukdelstätheten i höger lunglob har fördubblats och man är nu säker på att det är en metastas.

Den 6 oktober 2004: Metastasen har nu en diameter på 3,5 cm. Inga andra misstänkta metastaser kan ses radiografiskt, ej heller några förstörade thorakallymfknutor.

Uppföljning med hjälp av scintigrafi

27 oktober 2003. Scintigrafi med Tc 99m-HDP. Dynamiska fas 1 och fas 2 studier gjordes där en god distribution av ämnet kunde ses i hela det opererade benet. Detta tyder på en god vaskularisering av graftet. Fas III bilder togs efter två timmar och då sågs upptag i graften, måttliga-kraftiga upptag i carpus och proximalt om operationsområdet. Inga tecken på ökad aktivitet i thorax som skulle kunna tyda på metastaser kunde ses. Figur 14 nedan visar scintigrafibilder från den 27 oktober 2003.

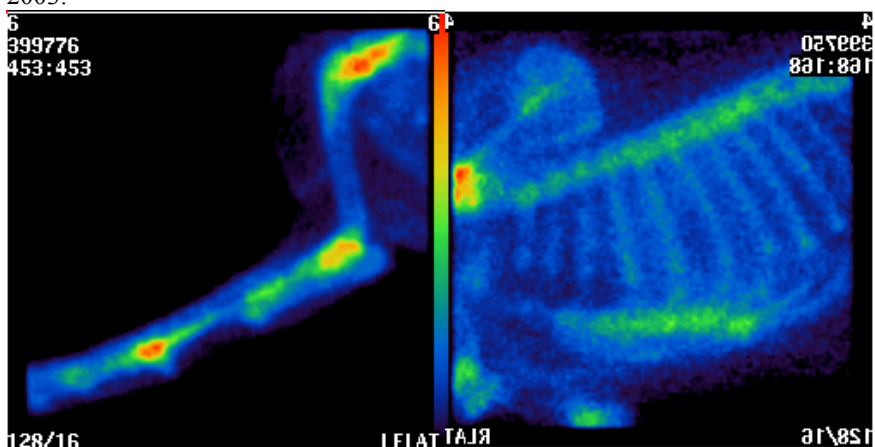


Fig. 14 SCINT bild från 27 okt 2003. Bilden till vänster: Ett upptag av Tc 99m-HDP kan ses i hela vänsterbenet. På den högra bilden kan man se att thorax är till synes fri från metastaser.

15 januari 2004. I den distala delen av området mellan carpus och armbågsleden ses ett diffust måttligt till kraftigt ökat upptag. Det ökade upptaget kan bero på läkningen eller på en persisterande tumör i distala delen av kvarvarande radius. Inga tecken på metastaser till skelettet i övrigt kunde ses.

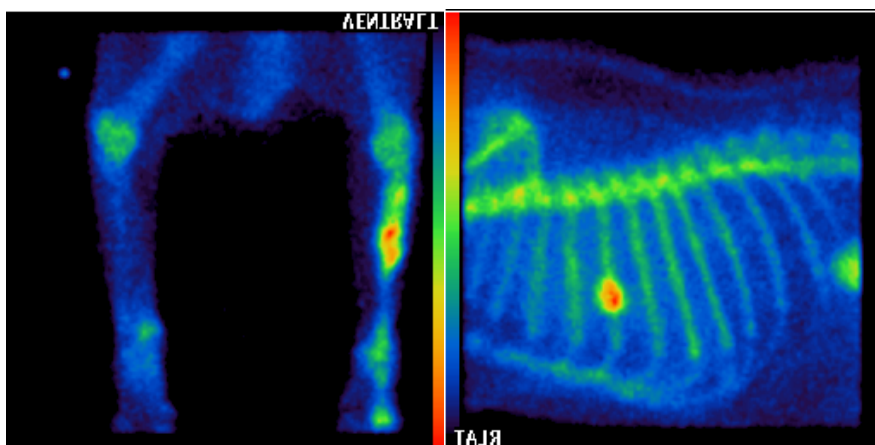


Fig 15. SCINT bild från den 5 oktober 2004. På den vänstra bilden ses höger och vänster framben. På bilden av thorax ses lungmetastasen tydligt.

5 oktober 2004. Scintigrafisk undersökning gjordes 2-3 timmar efter injektion av Tc-HDP med statisk acquisition. Båda frambenen och thorax undersöktes. Distalt om armbågsleden finns två fokala upptag i proximala radius vilket kan överensstämma med lokaliseringen för plattans proximala del. Ungefär mitt på metacarpus finns ytterligare ett fokalt ökat upptag vilket kan stämma överens med lokaliseringen för plattans distala kant. Det finns upptag längs hela radiusområdet. Graftet har tagit upp Tc-HDP i samma grad som vid tidigare undersökningar. Generellt ses lindrigt ökat upptag i området för carpus. På höger sida i thorax i nivå för 5e revbenet finns ett fokalt ökat upptag vilket stämmer överens med lokaliseringen för lungmetastasen, se bilder vid figur 15.

Uppföljning av hundens rörelser

Hundens rörelser har följts upp fortlöpande under alla återbesök. Redan ett par dagar postoperativt började hunden försiktigt belasta det gipsade benet. Gipset verkar ej ha besvärat hunden nämnvärt så hon har kunnat vara utan krage och inte velat bita eller slicka på det gipsade benet. Gipset byttes ut mot stödbandage den 6 februari 2004. När bandaget slutligen togs bort den 27 februari var benet smalt och hunden belastade benet i långsam skritt. Vid besök den 25 mars 2004 belastade hunden alla fyra benen i trav. Rörelserna i skritt och galopp var mycket bra, i trav syns rörelsestörningen mer. Rörelsestörningen beror sannolikt på att vänsterbenets carpus är stelopererad, dessutom är vänsterbenet ca 1 cm kortare än högerbenet. Ingen ömhet kunde upptäckas vid palpation och böjning/sträckning av benet.

Vid besök den 5 oktober 2004 rörde hunden sig fortfarande bra enligt ovan utan att ha stått på någon form av smärtlindrande behandling dagarna före undersökningen. Hunden följde med på skogs promenader och gick på hundsim.

Postoperativ livslängd

Den 6 december 2004 avlivades hunden på en annan veterinärklinik på grund av att en främmande kropp penetrerat ileum. Hunden levde 408 dagar efter operationen.

DISKUSSION

Fallstudien visar att limbsparingkirurgi enligt metoden där man använder ett ipsilateralt vaskulariserat ulnart autograft (Séguin *et al.*, 2003) kan ge ett gott resultat vad det gäller benfunktion, livskvalité och överlevnad hos den opererade hunden. Det går ej att ge några statistiskt säkerställda procenttal på hur vanligt det är med komplikationer eller vilka typer av komplikationer som är de vanligaste med denna metod. En studie visar att det ulnara graftet är betydligt vekare och löper större risk för biomekaniska skador under den tidiga postoperativa perioden än vad ett graft som utgörs av radius gör (Poona *et al.*, 2004). Det finns dock fördelar med det vaskulariserade ulnara graftet som uppväger nackdelarna. Läkningen och kallusbildningen borde gynnas av att det är ett levande ben med bibehållen vaskularisering som placeras in där den tumörangripna delen av radius suttit. Dessutom krävs ingen extra utrustning i form av graftbank eller autoklav för tekniken där man använder ulnara autograft. Infektionsrisken borde också vara mindre när ett vaskulariserat ulna autograft används.

På grund av osteosarkomets biologiska egenskap att vara höggradigt metastaserande så får behandlingen än så länge räknas som palliativ. Mycket forskning är gjord och sker just nu för att kunna förutsäga vad osteosarkomet i varje enskilt fall har för egenskaper. Förhöjda Alp-värden samt om tumören har en hög grad (baseras på antal mitoser, cellpleiomorfism, tumörmatrix, tumörcellsdensitet och andelen nekros i tumören) har visat sig vara negativa prognostiska faktorer för osteosarkom hos hund (Kirpensteijn *et al.*, 2002). Med en noggrann preoperativ utredning samt beaktande av de prognostiska faktorerna kan man förutsäga om hunden sannolikt har goda förutsättningar för en lång sjukdomsfri period efter operationen. Limbsparing i samband med osteosarkom i distala radius är en mycket kostsam behandling, konvalescensperioden är också relativt lång jämfört med vid amputation. Men i takt med att kemoterapi vid osteosarkom på hund blir allt effektivare och att man i allt större utsträckning kan förutsäga vilka patienter som har en god prognos efter behandlingen blir denna typ av extensiva behandlingar allt intressantare.

Osteosarkom är en tumörform som är betydligt vanligare hos hund än hos människa. Osteosarkom hos hund har liknande biologiska egenskaper som osteosarkom hos människa. Hunden anses vara en mycket god modell när det gäller just osteosarkom (Kurzman *et al.*, 1995). Att ta vara på och studera behandlingsresultat och klinisk utgång hos de hundar som behandlas mot osteosarkom kan ge mycket värdefull information som kan komma både människor och djur till nytta.

I takt med att djurvården blir allt mer avancerad och på många sätt närmar sig humansjukvården blir de etiska frågorna allt viktigare. Att djurägarna gärna vill ha sitt djur kvar hos sig så länge som möjligt och att möjligheterna finns att tillmötesgå detta får inte leda till att djuret utsätts för otillbörligt lidande. Adekvat smärtlindring i samband med smärtsamma operationer och behandlingar samt under läkningsperioden är ett absolut krav. Prognosen för att djuret skall ha en god livskvalité under en längre period efter operationen skall vara lovande innan man

bestämmer sig för att behandla. Det är även viktigt med regelbundna återbesök hos veterinär för att följa upp sjukdomens utveckling.

Djurägarna efterfrågar i allt större grad att deras husdjur, som de betraktar som familjemedlemmar, skall ha möjlighet till samma vård som de själva har. För många människor är hunden eller katten den individ som står dem närmast. Sällskapsdjur är inte bara ersättningar för mänskliga kontakter utan djuren besitter egna unika kvalitéer bestående i att de alltid finns närvarande, ger villkorslös tillgivenhet och kärlek och aldrig är fördömande. Många studier som gjorts under senare tid har visat på de många goda effekter som sällskapsdjur har på sina ägares hälsotillstånd. Barn som har kontakt med djur får bättre självförtroende samt en ökad social kontakt och integration med andra människor (Manimalis, 2003). Många djurägare som är starkt fästa vid sina djur har ofta behov av att veta att de verkligen gjort allt de kunnat för sitt djur. En djurägare kan bli mycket besviken och arg över att inte ha blivit informerad om att en viss behandling funnits att tillgå (Hetts & Lagoni, 1990). Därför är det viktigt att den här metoden utvecklas och kommer till djurägarnas kännedom.

Författarens tack

Först och främst vill jag tacka min handledare Henrik von Euler för utmärkt handledning under arbetets gång. Tack Dan Grill och Hilka Nurmi-Sandh för att jag fick vara med och assistera vid operationen. Jag vill även tacka all övrig personal vid smådjurskliniken på SLU samt vid institutionen för klinisk radiologi och bilddiagnostik för all hjälp i samband med att jag följt det aktuella fallet. Tack till Veterinärmedicinska fakultetens stipendiesamfund som möjliggjorde min studieresa till Institutionen för onkologisk kirurgi vid UC Davis i Kalifornien. Tack till veterinär Bernard Séguin vid UC Davis för handledning under min vistelse där.

REFERENSER

- Arbetsarkyddstyrelsen, Cytostatika och andra ämnen med bestående toxisk effekt, AFS 1999:11, Göran Lindh, Elanders Gotab, 318 94 Stockholm, 2000.
- Bailey, D, Hollis, E., Williams, L., Ruslander D. & Hauck, M. 2003. Carboplatin and Doxorubicin combination Chemotherapy for the treatment of Appendicular Osteosarcoma in the Dog, *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 199-205.
- Berg, J. 1996. Canine Osteosarcoma Amputation and Chemotherapy, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 26: 1, 111-121.
- Berggren, A., Weiland, A. J. & Östrup, L. T. 1982. Bone Scintigraphy in Evaluating the Viability of Composite Bone Grafts Revascularized by Microvascular Anastomoses, Conventional Autogenous Bone Grafts, and Free Non-revascularized Periosteal Grafts. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 64, 799-809.
- Bergman P. J. 2003. Mechanisms of Anticancer Drug Resistance. *The Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 33, 651-667
- Berry, C. L. & Daniel, G. B. 1996. *Handbook of Veterinary nuclear medicine*. 1st ed. North Carolina State University, s. 49-59.
- Burraco, P., Morello, E., Martano, M. & Vasconi M. E. 2002. Pasturized Tumoral Autograft as a Novel Procedure for Limb Sparing in the Dog: A Clinical Report. *Veterinary Surgery* 31, 525-532.
- Chun, R., Kurzman, I. D., Couto, C. G., Klausner, J., Henry, C. & Mac Ewen, E. G. 2000. Cisplatin And Doxorubicin Combination Chemotherapy for the Treatment of Canine Osteosarcoma: A Pilot Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14, 495-498.
- Chun, R. & de Lorimier, L-P. 2003. Update on the biology and management of canine osteosarcoma. *The Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 33, 491-516.
- Davis, G. J., Kapatkin, A. S., Craig, L.E., Heins, G. S. & Worthman, J. A. 2002. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging for evaluation of appendicular osteosarcoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220:8. 1171-1175.
- Dobson, J. M. & Lascelles B. D. X. 2003, *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology, 2nd edition, BSAVA, Waterwellss, Gloucester*. S. 86-103, 179-195.
- Dye, T. L., Kristal, O. M., Dernel, W. S., Lafferty, M., Bachand, A., Ogilvie, G. K., Moore, A. S. & Withrow, S. J. 2001. Alkaline Phosphatase as a predictor of osteosarcoma methastasis. *Proceedings of the veterinary Cancer Society 21st Annual meeting, Baton Rouge, LA*, s 75.
- Eksell, P., Berger, M. & Lord, P. Skelettsintigrafi-Nukleärmedicinsk metod tillgänglig för skelettundersökning på häst. Undervisningsmaterial för veterinärprogrammet vid Sveriges Lantbruks universitet.
- Hahn, K. A., Richardsson R. C., Lenz, S. D. & Knapp D. W. 1996. Intramedullary cisplatin chemotherapy: Experience in four dogs with osteosarcoma. *Journal of Small Animal Practice* 37, 187-192.
- Harvey, J. 1996. Surgical oncology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 26: 1, 9-15.
- Hetts, S. & Lagoni, L. 1990. The Owner of a Pet with Cancer. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 20, 879-896.
- Kent, M. S., Strom, A., London, C. A. & Séguin B. 2004. Alternating Carboplatin and Doxorubicin as Adjunctive Chemotherapy to Amputation or Limb-Sparing Surgery in the Treatment Of Appendicular Osteosarcoma in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 540-544.
- Kirpensteijn, J., Sprang E. P. M., Van Garderen, E., Rutteman, G. R., Lantinga Van Leeuwen I. S. & Mol, J. A. 1999. Growth hormone gene expression in canine normal bone and osteosarcoma. *Veterinary surgery* 28, 396.
- Kirpensteijn, J., Kik, M., Rutteman, G. R. & Teske E. 2002. Prognostic Significance of a New Histologic Grading System for Canine Osteosarcoma. *Veterinary Pathology* 39,240-246.

- Kurzman, I. D., Mac Ewen, E. G., Rosenthal, R. C., Fox, L. E., Keller, E. T., Helfand, S. C., Vail, D. M., Dubielzig, R. R., Madewell, B. R., Rodriguez, C. O., Obradovic, J., Fidel J. & Rosenberg, M. 1995. Adjuvant therapy for osteosarcoma in dogs: results of randomized clinical trials using combined liposome-encapsulated muramyl tripeptide and cisplatin. *Clinical cancer research* 1, 1595-1601.
- Lamb, C. R. 1987. Bone scintigraphy in small animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191:12, 1618-1621.
- La Rue S. M., Withrow, S. J., Powers, B. E., Wrigley, R.H., Gilette, E. L., Schwarz, P. D., Straw, R. C. & Richter S. L. 1989. Limb-sparing Treatment for Osteosarcoma in dogs, *Journal of the American Veterinary Medical Association* 195, 1734-1743.
- MacEwen, E. G. & Kurzman I. D. 1996. Canine Osteosarcoma , Amputation and Chemotherapy, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 26: 1, 123-133.
- Manimalis, 2003. Manimalisrapporten-Sällskapsdjur i Sverige. Betydelsen för människor och samhälle år 2003.
- Mehl, M. L., Withrow, S. J., Séguin, B., Powers, B. E., Dernell, W. S., Pardo, A. D., Rosenthal, R. C., Dolginow, S. Z. & Park R. D. 2001. Spontaneous Regression of Osteosarcoma in Four Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 219: 5, 614-617.
- Morello, E., Vasconi, E., Martano, M., Peirone, B. & Buracco, P. 2003. Pasteurized Tumoral Autograft and Adjuvant Chemotherapy for the Treatment of Canine Distal Radial Osteosarcoma: 13 cases. *Veterinary Surgery* 32, 539-544.
- Morello, E., Buracco, P., Martano, M., Peirone, B., Capurro, C., Valazza, A., Cotto, D., Ferracini, R. & Sora, M. 2001. Bone Allografts and Adjuvant Cisplatin For the Treatment of Canine Appendicular Osteosarcoma in 18 Dogs. *Journal of Small Animal Practice* 42, 61-66.
- Morrison W. B. 2002. *Cancer in Dogs and Cats; Medical and Surgical management. 2nd edition.* Teton New Media, Jackson, Wyoming. S.611-625.
- Phillips, L., Hagar H., Parker, R. & Yanik, D. 1986. Osteosarcoma with a pathological fracture in a six-month-old dog, *Veterinary Radiology* 27, 18-19.
- Pooya, H. A., Séguin, B., Mason, D. R., Walsh, P. J., Taylor, K. T., Kass, P. H. & Stover, S. M. 2004. Biomechanical Comparison of Cortical Radial Graft Versus Ulnar Graft Limb-Sparing Techniques for the Distal Radial Site in Dogs. *Veterinary Surgery* 33, 301-308
- Powers, B. E., La Rue, S. M., Withrow, S. J., Straw R. C. & Richter, R. C. 1988. Jamshidi needle biopsy for diagnosis of bone lesions in small animals. *Journal of the American Medical Association* 193, 205-210.
- Séguin, B., Walsh, P. J., Mason, D. R., Wisner, E. R. Parmenter, J. L. & Dernell W. S. 2003. Use of an Ipsilateral Vascularized Ulnar transposition Autograft for limb-Sparing Surgery of the Distal Radius in Dogs: An Anatomic and Clinical Study. *Veterinary Surgery* 32: 69-79.
- Straw, C. & Withrow, J. 1996. Limb-sparing Surgery versus Amputation for Dogs with Bone Tumours, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 26: 1, 135-143.
- Szentimrey, D., Fowler D., Johnston, G. & Wilkinson, A. 1995. Transplantation of the Canine Distal Ulna as a Free Vascularized Bone Graft, *Veterinary Surgery* 24, 215-225.
- Szentimrey, D. & Fowler D. 1994. The Anatomic Basis of a Free Vascularized Bone Graft Based on the Canine Distal ulna, *Veterinary Surgery* 23, 529-533.
- Wallack, S. T., Wisner, E. R., Werner, J. A., Walsh, P. J., Kent, M. S., Fairly, R. A., Hornof, W. J. 2002. Accuracy of magnetic resonance imaging for estimating intramedullary osteosarcoma extent in pre-operative planning of canine limb-salvage procedures., *Veterinary Radiologic Ultrasound* 43(5): 432-441.
- Withrow, S. J. & MacEwen, E. G. 2001. *Small Animal Clinical Oncology, 3rd edition.* W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania. S.378-417.

APPENDIX

Tabell över olika typer av behandlingar och förväntad prognos och kostnad i samband med osteosarkom i distala radius hos hund.*

Behandling	Metod	Medianlivslängd	Komplikationer	Approximal kostnad	Kommentarer
Endast smärtlindring	NSAID:s Opioider	Dagar - någon månad	Smärta, hälta, patologiska frakturer	800-1600kr	Ofta har hunden så ont redan vid första besöket att behandling med enbart smärtlindrande medel ej är aktuellt
Palliativ strålning	Megavolt fotoner, strontium el. samarium	2-6 mån	Smärta, hälta, patologiska frakturer, metastaser	4800-9000 kr	Utförs ej i Sverige
Strålning i kombination med kemoterapi	Fraktionerad megavolt med platinumterapi	6-12 månader	Lungmetastaser	32000-64000 kr Beror på val av cytostatika	Utförs ej i Sverige
Enbart kirurgi	Amputation Limbsparing	3-6 mån	Lungmetastaser graftproblem	12000 kr 30000-40000kr	Limbsparing bör ej utföras utan efterföljande kemoterapi.
Amputation + kemoterapi	Cisplatin,carboplatin, doxorubicin el. komb.	10-14 mån	Lung- eller skelett - metastaser	20000-40000kr Beror på val av cytostatika	Limbsparing kan vara ett alternativ i vissa fall
Limbsparing + kemoterapi	Cisplatin,carboplatin, doxorubicin el. komb.	12-16 mån	Lung- eller skelett - metastaser graftproblem	20000-80000kr Beror på val av cytostatika	Förlängd överlevnad hos hundar med postop. infektion i allograftet.

* Fritt efter tabell i Dobson & Lascelles 2003.