

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA

E. A. P. DE MEDICINA VETERINARIA

Osteosarcoma en caninos, su presentación clínica, diagnóstico y tratamiento

TESIS

para optar el grado académico de Médico Veterinario

AUTORA

Sarita Isabel Méndez Visag

ASESOR

Gilberto Santillán Altamirano

Lima-Perú

2009

AGRADECIMIENTOS

A Dios, te doy gracias por cada día de vida que me regalas, porque tu amor es infinito e incondicional, y siempre me acompañas en cada momento de mi vida.

A mi hermano, por apoyarme en uno de los momentos más tristes durante la realización de mi tesina, gracias hermanito, aunque pocas veces te lo digo, te quiero mucho, tú sabes que no hubiera realizado este trabajo sin ti.

A mi madre, mi mejor amiga y mi mayor crítica, aunque muchas veces no he sabido comprenderte, entiendo que tu deseo es protegerme, y siempre serás para mí la persona más importante de mi vida.

A la Dra. Rosa Perales y al Dr. Gilberto Santillán, por su amistad y apoyo constante, y un agradecimiento especial al Dr. Luis Miguel Lembcke, quien atendió todas mis consultas con la mejor predisposición.

Y dedico la culminación de mi carrera a todos los angelitos que tuvieron que ser sacrificados por motivos de estudio, desde aquellos que pude conocer y a los que solo tuve la oportunidad de verlos una sola vez en mi vida. Siempre los recordare con cariño y al mismo tiempo con tristeza, porque hubiera deseado que ustedes tengan una oportunidad de vida, como se lo merecían. Perdónenme por lo poco que hice por ustedes y les prometo hacer algo por los pequeños que tendrán que pasar por nuestras aulas en un futuro.

CONTENIDO

	Pág.
AGRADECIMIENTOS	i
CONTENIDO	iii
LISTA DE CUADROS	vii
LISTA DE FIFURAS	viii
I. INTRODUCCION	01
II. REVISION DE LITERATURA	02
2.1 Osteosarcoma canino	02
2.2 Etiología	03
2.3. Factores epidemiológicos	03
2.3.1. Raza	03
2.3.2. Edad y sexo	04
2.3.3. Procedimientos Ortopédicos	04
2.3.4. Incidencia	04
2.4 Clasificación del Osteosarcoma según su localización	05
2.4.1 Osteosarcoma Apendicular	05
2.4.2 Osteosarcoma Axial	06

2.4.3	Osteosarcoma extraesquelético	07
2.5	Clasificación Histopatológica del Osteosarcoma	07
2.5.1	Osteosarcoma simple	07
2.5.2	Osteosarcoma compuesto	08
2.5.3	Osteosarcoma de células pequeñas	08
2.5.4	Osteosarcoma telangiectásico	09
2.6	Diagnóstico	09
2.6.1	Signos clínicos	10
2.6.1.1	Metástasis	11
2.6.2	Radiografía	12
2.6.3	Tomografía computarizada	17
2.6.4	Cintigrafía ósea	18
2.6.5	Citología	19
2.6.6	Biopsia	22
2.6.7	Pruebas adicionales	23
2.6.7.1	Marcadores Bioquímicos	23

2.6.7.1.1. Vimentina	23
2.6.7.1.2. Osteocalcina y Osteonectina	24
2.6.8. Pruebas serológicas	24
2.6.8.1 Hipercalcemia maligna	24
2.6.8.2 Fosfatasa alcalina	25
2.7 Diagnostico diferencial	25
2.8 Estadiaje del osteosarcoma	26
2.8.1. Osteosarcoma localizado	26
2.8.2. Osteosarcoma metastásico	26
2.8.3 Osteosarcoma recidivante	27
2.9 Tratamiento	27
2.9.1 Cirugía	27
2.9.1.1 Técnicas quirúrgicas de Amputación de miembro torácico	29
2.9.1.2 Técnicas quirúrgicas de Amputación de miembro pélvico	30
2.9.2 Técnicas de conservación de miembros (Limb sparing)	31
2.9.2.1. Autoinjerto pasteurizado	31
2.9.2.2. Aloinjerto cadavérico	31

2.9.2.3. Osteogénesis por distracción o transporte óseo	32
2.9.3. Quimioterapia	37
2.9.3.1. Quimioterapia única	37
2.9.3.2. Quimioterapia en combinación	40
2.9.4. Radioterapia	43
2.9.4.1. Protocolos de 2 fracciones	46
2.9.4.2. Protocolos de 3 fracciones	46
2.9.4.3. Protocolos de 4 fracciones	46
2.9.5. Analgésicos	46
2.9.6. Bifosfonatos	47
2.10. Pronóstico	48
III CONCLUSIONES	49
IV CITAS BIBLIOGRÁFICAS	50

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1.....	32
Cuadro 2	41

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1.....	05
Figura 2	06
Figura 3	07
Figura 4	08
Figura 5	08
Figura 6	09
Figura 7	11
Figura 8	13
Figura 9	14
Figura 10	15
Figura 11	16
Figura 12	17
Figura 13	18
Figura 14	19
Figura 15	20
Figura 16	20
Figura 17	21
Figura 18	21
Figura 19	29
Figura 20	30
Figura 21	31
Figura 22	34
Figura 23	34
Figura 24	35
Figura 25	35
Figura 26	36
Figura 27	36
Figura 28	39
Figura 29	39

Figura 30	40
Figura 31	42
Figura 32	42
Figura 33	45

I. INTRODUCCION

Las neoplasias poseen una gran importancia en la práctica veterinaria de animales pequeños debido a su frecuente presentación, mas aun se observa una tendencia al incremento en el diagnostico de neoplasias malignas. Sin embargo, este aparente incremento es consecuencia de los progresos conseguidos en medicina veterinaria, de tal modo que en la actualidad se cuenta con mejores técnicas de diagnostico y la especialización de veterinarios patólogos. Otra de las razones, es que al igual que en los humanos la mayor cantidad de mascotas tienen una vida mas prolongada debido a una mejor calidad de vida y la asistencia medica preventiva, por lo tanto, una vida mas larga significa un riesgo mayor de desarrollar neoplasias malignas.

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo aportar a la actualización del conocimiento sobre el Osteosarcoma canino, referente a su presentación clínica, diagnostico y tratamiento. Ya que de alguna manera, es una de las neoplasias más agresivas y difíciles de tratar, no solo por el comportamiento invasivo y metastásico de la neoplasia si no también por el carácter radical del tratamiento, que en la mayoría de casos se sugiere la amputación del miembro afectado, toda vez que el osteosarcoma apendicular es el más prevalente. Razón por la cual, se debe establecer el riesgo-beneficio de la cirugía, para no deteriorar la calidad de vida del paciente. Por otro lado, los tratamientos conservadores del miembro afectado se encuentran en constante investigación, los cuales proveen al paciente una mejora en la calidad de vida, siempre y cuando el procedimiento elegido sea el apropiado y exista una amplia experiencia del cirujano.

II. REVISION DE LITERATURA

2.1. Osteosarcoma Canino

Se define al Osteosarcoma Canino (OC) o Sarcoma Osteogénico Canino como una neoplasia ósea de carácter maligno, que se caracteriza por un comportamiento agresivo, de rápido crecimiento y gran potencial metastático (Douglas, 2001). Su origen es a partir del tejido mesenquimatoso, histológicamente se caracteriza por presentar un estroma formado por células indiferenciadas y multipotenciales, que tienen la capacidad de formar tejido osteoide y hueso. Además, frecuentemente el componente constructivo osteoblástico, se mezcla, en proporciones variables, con un componente destructivo osteolítico (Pera, 1996).

El Osteosarcoma representa el tumor esquelético más común en otras especies de animales domésticos como los gatos de edad media y avanzada, sin embargo su comportamiento biológico situado en el esqueleto apendicular felino es diferente del conocido en el perro (Schaer, 2006).

El OC cursa con metástasis temprana y expectativa de vida reducida, a diferencia que en el gato se asocia con metástasis distantes en menos del 10% de los casos. Asimismo los gatos en general tienen un pronóstico bueno a largo plazo después de la amputación, incluso sin quimioterapia adyuvante. En un estudio se halló que más del 50% de los gatos vivieron más de 5 años post amputación del miembro afectado, pero en el caso que se origine en el esqueleto axial tiene pronóstico malo y se asocia con una expectativa de vida reducida. (Turrel y Pool, 1982).

2.2. Etiología

La mayoría de los osteosarcomas son de etiología desconocida, sin embargo algunos autores mencionan la existencia de factores predisponentes como son los implantes protésicos, osteomielitis crónica, tumores previos y radiaciones ionizantes. (Martínez, 2002).

El origen frecuente del osteosarcoma apendicular en la metáfisis del hueso largo, sugiere que la transformación neoplásica puede resultar de un crecimiento o diferencia aberrante del hueso. Como se mencionó anteriormente, algunos perros pueden estar genéticamente predispuestos al haberse encontrado una mutación o inactivación del gen P53 supresor de tumores (Schaer, 2006). Se ha reportado que el gen P53 defectuoso está sobre expresado en el OC y aparece más frecuentemente en el Osteosarcoma apendicular, lo que puede sustentarse como un factor genético predisponente en la neoplasia (Withrow, 2001).

Una teoría simplista basada en evidencia circunstancial es que los perros de gran peso corporal tienen tendencia al Osteosarcoma, debido a un trauma menor constante e injuria subsecuente. Esto podría iniciar la enfermedad por inducción de señales mitogénicas, incrementando la probabilidad para el desarrollo de un linaje de células mutantes (Withrow, 2001). También se ha reportado que la radiación ionizante puede inducir al OC, como es el caso de los osteosarcomas secundarios desarrollados entre los 1.7 a 5 años posteriores a la radiación, donde se especula que las elevadas dosis de radiación por fracción o dosis total puede predisponer a este serio efecto tardío por irradiación (Mc Chesney-Gillete, 1990).

2.3. Factores epidemiológicos

2.3.1. Raza:

Los caninos que presentan mayor riesgo para desarrollar Osteosarcoma apendicular son de raza grande como el Gran Danés, San Bernardo, Setter Irlandés, Doberman Pinscher, Pastor Alemán, y Golden Retriever. Estudios recientes indican una probable predisposición en Galgos y Rottweiler (Carolyn J. Henry, 2007). La incidencia de tumores axiales es mayor en perros de raza pequeña cruzados (Morgan, 2003).

2.3.2. Edad y Sexo:

La edad promedio de aparición del OC es de casi 7 años, con un rango de 1 a 15 años, por lo tanto su presentación, es posible a cualquier edad, aunque es considerado ampliamente una enfermedad de mediana y avanzada edad. Los machos representan el 53% de los casos y las hembras el 47% restante (Kistler, 1981).

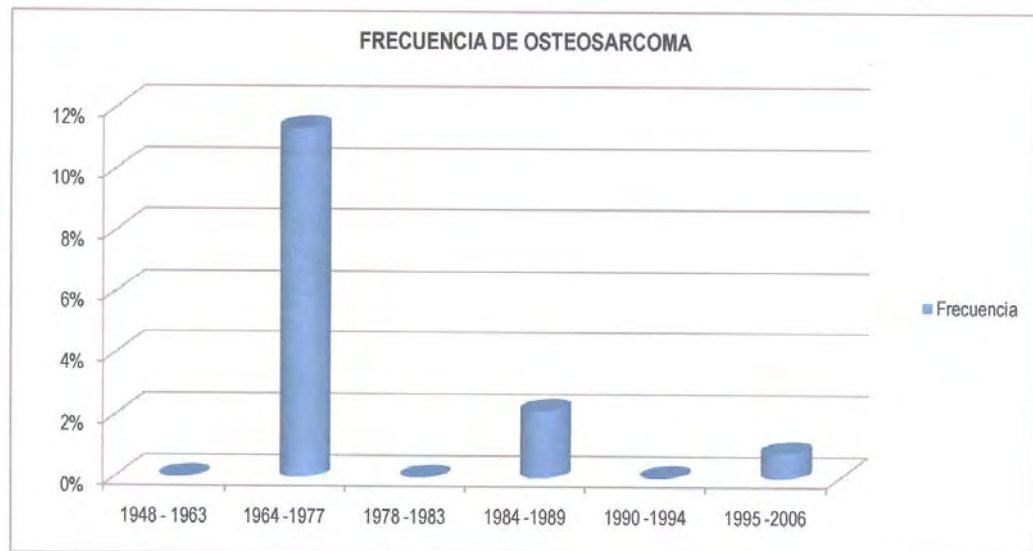
2.3.3. Procedimientos ortopédicos:

El desarrollo del OC en sitios sometidos a procedimientos ortopédicos puede ser debido a una serie de factores, así tenemos que las fracturas de evolución crónica de difícil recuperación, posiblemente inducen el incremento de la actividad osteoblástica, la inflamación crónica es otra posibilidad o los aparatos ortopédicos que han tenido efectos carcinogénicos. Dado el gran número de procedimientos ortopédicos realizada de forma rutinaria en los perros, el desarrollo de Osteosarcoma en asociación con estos procedimientos también pueden ser coincidentes en algunos casos (Ferreira, 2003).

2.3.4. Incidencia:

Se realizaron diversos estudios sobre “Frecuencia de Neoplasias caninas diagnosticadas en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología veterinaria de la Facultad de Medicina veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), entre los años comprendidos de 1948 al 2006. En el periodo 1948 – 1963, no se reportó casos de OC (Takano, 1964); en el periodo 1964 – 1977, se halló un 11.36% de casos de OC (Rodríguez, 1978); en el periodo 1978 – 1983, no se reportaron casos (Castro, 1985); en el periodo 1984 – 1989, se encontró un 2.16% de casos de OC (Díaz, 1990); en el periodo 1990 – 1994, no se reportaron casos (San Martín, 1995), y por último en el periodo 1995 – 2006, se halló un 0.81% de casos de OC (De Vivero, 2009) (Ver Fig. 1).

Figura 1: Frecuencia de Osteosarcomas diagnosticados en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología veterinaria de la Facultad de Medicina veterinaria de la UNMSM durante los años comprendidos entre 1948 y 2006.



Fuente: Mendez, 2009

2.4 Clasificación del Osteosarcoma según su localización macroscópica

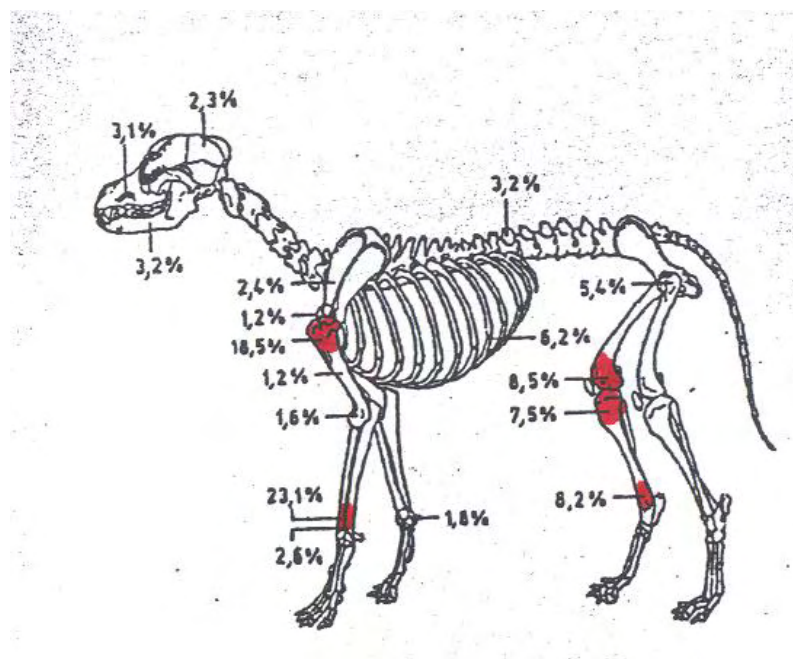
El OC se presenta en el esqueleto apendicular (extremidades) aproximadamente en un 75 % de los casos, siendo las extremidades anteriores las más afectadas en relación a las posteriores en una proporción de 2:1. La mayor parte de estos tumores óseos se originan en la metáfisis de los huesos largos. El remanente porcentual afecta al esqueleto axial, siendo el cráneo, las vértebras y las costillas, las localizaciones más frecuentes. El OC extraesquelético es raro, pero como Osteosarcoma primario ha sido reportado en tejido mamario, tejido subcutáneo, bazo, intestino, hígado, riñones, vagina, ojos, glándula adrenal y ligamento gástrico (Withrow, 2001).

2.4.1 Osteosarcoma apendicular:

Ha sido reportado con mayor frecuencia en perros de mediana a edad avanzada, de raza grande o gigante. Las lesiones afectan más comúnmente a la metáfisis de los huesos largos (Carolyn J. Henry, 2007).

En el año 1985, se realizó un estudio en Filadelfia (USA) donde se recopiló información de 1215 casos de OC, y se determinó la siguiente frecuencia en la distribución: radio distal (23.1%), humero proximal (18.5%), fémur distal (8.5%), tibia distal (8.2%) y tibia proximal (7.5%). El restante 34.2% lo comparten las zonas de fémur proximal, costillas, columna vertebral, maxilares, escápula, humero distal, carpo, entre otros. El OC es más prevalente lejos del codo y cerca de la rodilla (Ettinger, 1992) (Ver Fig. 2).

Figura 2: Lugar de origen de Osteosarcomas primarios en el canino.



Fuente: Ettinger, 1992

2.4.2 Osteosarcoma axial:

En un estudio de 116 casos de OC primario ubicado en el esqueleto axial, fue reportado que el 27% fueron localizados en la mandíbula, 22% en el maxilar, 15% en la columna vertebral, 14 % en el cráneo, 10% en las costillas, 9% en la cavidad nasal o senos paranasales y 3% en la pelvis (Withrow, 2001).

2.4.3 Osteosarcoma extraesquelético:

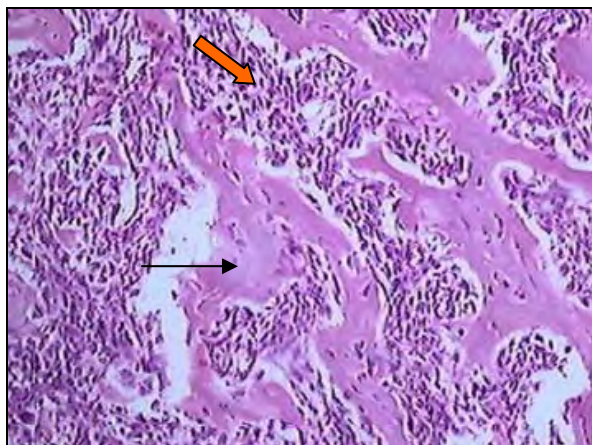
Es un tumor mesenquimal raro, con 2 sub categorías distintivas; Osteosarcoma de tejidos blandos (OTB) y Osteosarcoma de glándulas mamarias (OGM). El OTB ocurre en caninos de edad avanzada, sin predilección de género, las razas de mayor riesgo son los Beagles y los Rottweilers, con un tiempo de vida media de 26 días y la mayor causa de muerte es la recurrencia local. Por otro lado, el OGM ocurre en hembras enteras y de edad avanzada, las razas de mayor riesgo son el pastor alemán y el poodles miniatura, con una vida media de 90 días (Langenbach, 1998).

2.5 Clasificación histopatológica del Osteosarcoma

En el año 1978, Jack Moulton clasificó los osteosarcomas de la siguiente manera:

2.5.1 Osteosarcoma Simple: son aquellos tumores en que la matriz colágena esta organizada en espículas o trabéculas. El Osteosarcoma Simple puede producir cantidades variables de hueso tumoral, distribuido no uniformemente a través de la lesión. Los Osteosarcomas que hacen abundante hueso tumoral (productivo) generan un patrón radiográfico denso y pueden ser referidos como osteosarcomas osteoblásticos o esclerosantes (Ver Fig. 3).

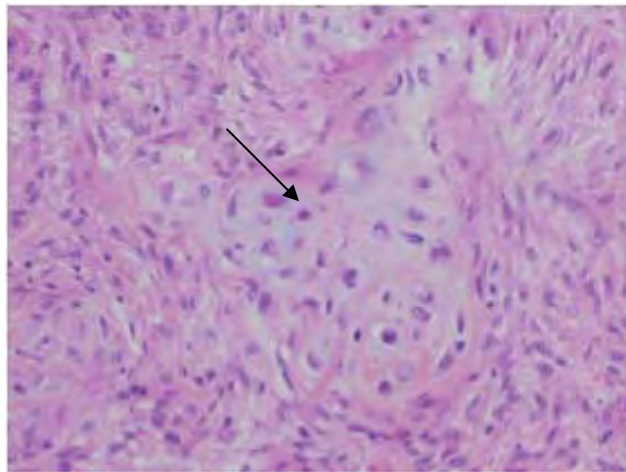
Figura 3: Histopatología de Osteosarcoma Osteoblástico, donde se observa abundante producción de matriz osteoide mineralizado (➔) y osteoblastos atípicos caracterizados por hipercromatismo y aumento del tamaño nuclear (➡). HE (20X)



Fuente: González, 2007

2.5.2 Osteosarcoma compuesto: son aquellos tumores colagenoblásticos en que las células tumorales no solo producen cantidades variables de osteoide tumoral y hueso, sino que también, cantidades variables de cartílago maligno (Ver Fig. 4).

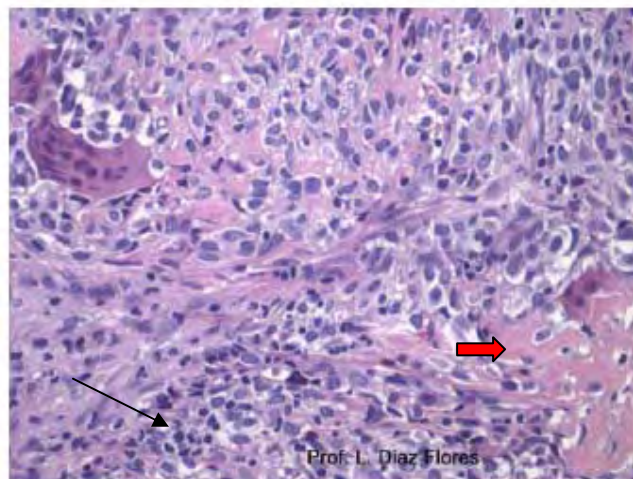
Figura 4: Histopatología de Osteosarcoma condroblástico, donde se observa un estroma sarcomatoso, donde las células se van diferenciando a condrocitos atípicos, los cuales presentan núcleos voluminosos e hiper cromáticos (→) HE (100X).



Fuente: Martínez, 2000.

2.5.3. Osteosarcoma de células pequeñas: son tumores altamente celulares, formados por células ovoides, típicamente exhiben un índice elevado de mitosis (Ver Fig. 5).

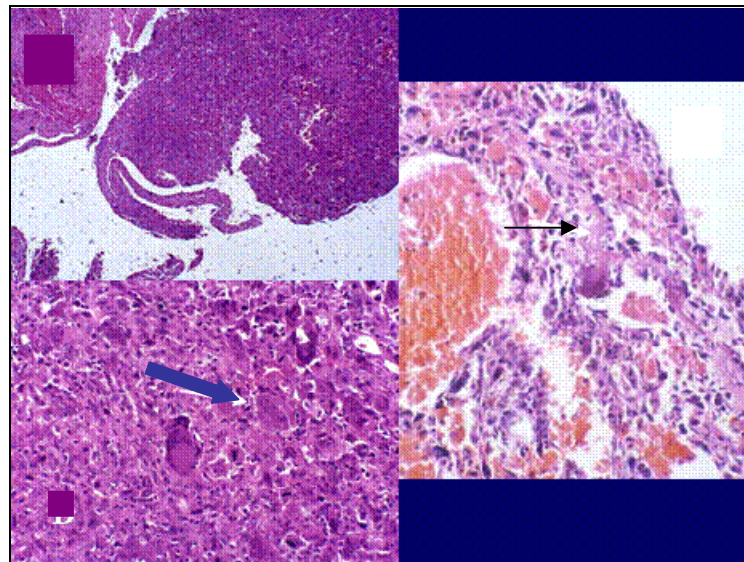
Figura 5: Histopatología de Osteosarcoma de células pequeñas (→) donde se observa la presencia de células redondas pequeñas, no hay mucha producción de osteoide (→) HE (20 X).



Fuente: Gaitano, 2007

2.5.4. Osteosarcoma telangiectásico: es una variante del osteosarcoma simple, que se caracteriza por abundantes espacios hemorrágicos quísticos separados por tabiques tapizados por osteoblastos malignos produciendo osteoide. Estos tumores pueden mimetizar neoplasias de origen vascular o simular un quiste óseo aneurismático (Ver Fig. 6).

Figura 6: Histopatología de Osteosarcoma telangiectásico, se observa que los septos de los quistes están constituidos por células mesénquimales neoplásicas atípicas, entre las que se encuentran células gigantes multinucleadas neoplásicas atípicas (➡). El osteoide suele ser escaso (→), y a veces no es posible hallarlo. HE. (20 X)



Fuente: Martínez, 2005

2.6 Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de un tumor óseo es necesario contar primeramente con la historia clínica y realizar el examen físico del paciente. Los estudios de imagen como la radiografía, y la introducción de técnicas más complejas como la tomografía computarizada son de gran valor en el diagnóstico. También podemos contar con técnicas sencillas como la Citología, exámenes serológicos, sin embargo el diagnóstico definitivo se obtiene a través del estudio histopatológico. Una vez confirmado el

diagnostico del tumor óseo, la cintigrafía nos permitirá realizar un diagnostico precoz de las metástasis (Flores, 1997).

2.6.1. Signos Clínicos

En el año 2001, Withrow describió los signos clínicos más frecuentes observados en caninos con Osteosarcoma apendicular de la siguiente manera:

- Cojera aguda y tumefacción de la extremidad afectada, sin antecedentes de traumatismo previo a la presentación (Ver Fig. 7).
- Dolor debido a las microfracturas o disrupción del periostio inducido por osteólisis de la cortical ósea, con extensión tumoral desde el canal medular.
- Fracturas patológicas en menos del 3% de los casos.

Así mismo, Withrow reportó que los signos asociados con OC axial esquelética son dependientes de la ubicación, así tenemos hinchazón localizada con o sin disfagia (ubicación oral), exoftalmos y dolor al abrir la boca (ubicación mandibular u orbital), deformidad facial y descarga nasal (senos y cavidad nasal), e hiperestesia con o sin signos neurológicos (ubicación espinal). Los pacientes con tumores en las costillas, usualmente son palpables, variablemente doloroso y los signos respiratorios no son comunes, pese a que las lesiones intratorácicas son externas, es raro observar disnea como signo de efusión pleural por Osteosarcoma. También señaló que el Osteosarcoma raramente atraviesa la superficie articular.

Figura 7: Canino de raza Rottweiller con presentación típica de Osteosarcoma en estadio avanzado, ubicado en metáfisis distal de radio y cubito. Nótese el aumento del tamaño de la zona afectada y la pérdida de continuidad de la piel (→)



Fuente: Carmona, 2006

2.6.1.1 Metástasis

La enfermedad metastásica pulmonar detectable radiográficamente esta presente en menos del 10% de los pacientes afectados en el momento del diagnóstico; Si se emplea únicamente la cirugía como tratamiento, mas del 90% de estos pacientes morirán de enfermedad metastásica dentro de los 150 días posteriores al diagnóstico (Thompson, 1992).

Los pacientes raramente tienen signos respiratorios como primera evidencia clínica de metástasis pulmonar. Pueden ser asintomáticos por muchos meses a pesar de la metástasis pulmonar detectada radiográficamente, pero la mayoría de caninos desarrolla una reducción del apetito y signos no específicos como malestar dentro del primer mes. Difícilmente son afectados los nódulos linfáticos (Withrow, 2001).

2.6.2. Radiografía

La imagen radiográfica es fundamental en el diagnóstico de los tumores óseos, porque permite estimar la localización de la lesión, las estructuras afectadas y el tipo de crecimiento, ya que la mayor parte de las lesiones óseas expresa un patrón radiológico sugestivo del diagnóstico definitivo (Flores, 1997). Sin embargo las alteraciones no son patognomónicas y se debe tener en cuenta cualquier lesión de aspecto lítico en la radiografía porque podría confundirse con un cuadro infeccioso como la osteomielitis, u otros tumores óseos (Carmona, 2006).

Por lo tanto es muy importante poder diferenciar las lesiones agresivas y no agresivas debido a las posibles consecuencias sobre la vida (por ejemplo, neoplasia o infección). En el año 2003, Thrall definió los parámetros a valorar para diferenciar una lesión benigna de otra agresiva.

Los parámetros para valorar una lesión benigna de una lesión agresiva.

- Presencia de disrupción ósea, que afecta sobre todo a la cortical.
- Patrón de lisis ósea.
- Tipo de reacción perióstica
- Características de la zona de transición.

Presencia de disrupción ósea (Ver Figura N° 8): el estado de la cortical es de fundamental importancia para distinguir una lesión expansiva de una lesión infiltrativa. El adelgazamiento y expansión de la cortical pueden observarse en lesiones agresivas y no agresivas.

Figura 8: Metáfisis distal de radio y cubito de un canino de raza Rottweiler donde se observa disrupción de la cortical ósea.



Fuente: Carmona, 2006

El Patrón de lisis ósea puede ser (Ver Figura N° 9):

- Geográfico: las áreas geográficas focales de lisis tienden a tener márgenes bien definidos, la cortical se expande, pero no suele destruirse (no es lítica). La lisis geográfica son las formas menos agresivas, puede estar causada por una lesión, como un quiste óseo o un absceso.
- Apolillado: Con la lisis apolillada, hay áreas bien definidas y múltiples de lisis, con tamaño variable; la cortical puede ser lítica o no. Este tipo de lisis es una lesión agresiva y se observa de forma característica en los tumores óseos y en las infecciones.
- Penetrante: es el patrón más agresivo de lisis ósea, en la que áreas focales de osteólisis mal definidas están presentes a través de una región de hueso.

Figura 9: En la radiografía se aprecia un patrón osteolítico en la metáfisis del hueso afectado.



Fuente: Carmona, 2006

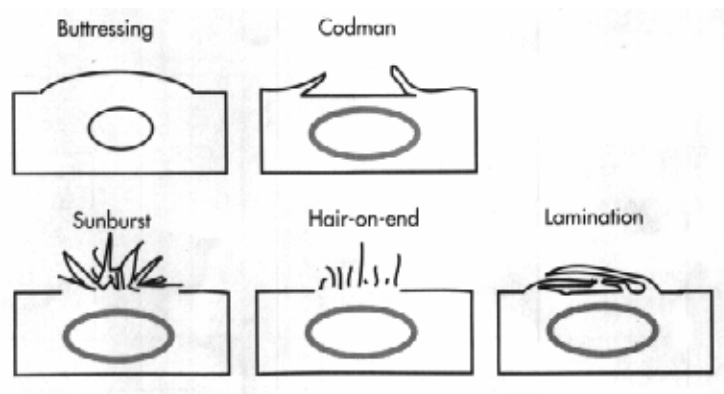
La Reacción perióstica: Su presencia guarda relación con numerosos procesos que estimulan la producción de hueso nuevo en la superficie ósea. La reacción perióstica para ser visible debe primero mineralizarse, pudiendo tardar entre diez días y tres semanas desde que se inicia el proceso. Los diferentes tipos de reacciones periósticas son (Ver Fig. 10 y 11):

- **Reacción sólida:** se observa en procesos de crecimiento lento, por aposición de capas subsecuentes de osteoide en la corteza del hueso, es característico de un traumatismo focal, no es un signo de lesiones óseas agresivas.
- **Reacción lamelar:** se observa la formación de hueso nuevo en múltiples capas a lo largo de la cortical, pueden presentar la apariencia de una piel de cebolla en forma de hojas y puede verse en una serie de trastornos que van desde un traumatismo focal hasta una infección o una neoplasia maligna como el osteosarcoma.
- **Reacción espiculada:** es la formación de hueso en radios perpendiculares a la corteza del hueso largo, se presenta como una serie de pequeñas espículas, a veces de muy pequeño tamaño que da la apariencia de cabellos erizados, como si fuera un tejido de terciopelo, y otras veces como sombras lineales más

alargadas. No suele verse en tumores benignos, como ocurre con frecuencia en los tumores óseos primarios, pero puede apreciarse también en una osteomielitis bacteriana.

- Reacción en estallido de rayos de sol: se presenta como espículas muy irregulares en todas las direcciones. Es, en general, un signo típico de malignidad y está formado por osteoide neoformado y hueso reactivo. En general, se ve en los osteosarcomas, aunque también en algunas lesiones metastásicas.
- Triángulo de Codman: en este caso, se produce la rotura del periostio, el cual se eleva de la cortical, dejando un triángulo de hueso nuevo liso. El triángulo de Codman es una reacción perióstica no específica, en general aparece en procesos malignos, aunque también puede producirse por un hematoma subperióstico y por material supurativo en procesos inflamatorios (Ver Fig. 12).

Figura 10: Tipos de reacción perióstica.



Fuente: Muntaner, 1999.

Figura 11: En la radiografía se aprecia reacción perióstica en el hueso afectado.



Fuente: The Ohio State University Veterinary Teaching Hospital, 2008.

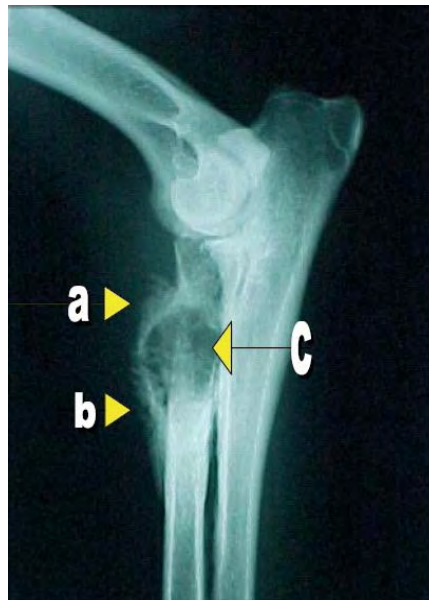
MVZ. Luis Miguel Lembcke

Al valorar el patrón de las reacciones periósticas y osteólisis, hay que recordar que la parte más agresiva de la lesión es la que debe definir a la misma. Si existe la duda, puede optarse por obtener radiografías torácicas en esta etapa y volver a radiografiar la lesión a los 10 – 14 días. Si la lesión ha cambiado, el carácter agresivo de la misma será obvio. Una vez que una lesión se ha definido como agresiva, el siguiente paso consiste en obtener radiografías torácicas y una biopsia de la zona para estudio histológico y microbiológico. Un aspirado ciego o mediante ecografía guiada puede proporcionar resultados citopatológicos compatibles con sarcoma (Thrall, 2003).

Características de la zona de transición: la apariencia de la zona de transición entre la lesión y el hueso adyacente normal puede ser útil para valorar la agresividad de la lesión. En las lesiones benignas, o en las que no son particularmente agresivas, se aprecia una demarcación relativamente abrupta del borde de la lesión (Thrall, 2003).

También es importante caracterizar la localización de la lesión dentro del hueso como epifisaria, fisaria, metafisaria y diafisaria (Thrall, 2003).

Figura 12: Articulación humero radio cubital de un canino de raza labrador donde se observan algunas características comunes de neoplasia ósea, a) reacción perióstica, b) Triángulo de Codman y c) Lisis ósea.



Fuente: Carmona, 2006

2.6.3. Tomografía Computarizada

La Tomografía computarizada (TC) produce imágenes detalladas de cortes del cuerpo. En lugar de obtener una imagen como la radiografía convencional, la TC obtiene múltiples imágenes al rotar alrededor del cuerpo. Una computadora combina todas estas imágenes en una imagen final que representa un corte del cuerpo como si fuera una rodaja.

Figura 13: Imagen del tumor en miembro posterior izquierdo de un canino, donde se realizara el estudio mediante tomografía computarizada.



Fuente: The Ohio State University Veterinary Teaching Hospital, 2008.

MVZ. Luis Miguel Lembcke

2.6.4. Cintigrafía Ósea

La cintigrafía ósea es un método altamente sensible para el diagnóstico de procesos óseos activos, es más eficiente que el examen radiográfico, especialmente en lo que se refiere a detección precoz de metástasis óseas. El examen se realiza mediante el uso de Tc-99m MDP (metileno bifosfato marcado con Tecnecio 99m), este radiofármaco es administrado por vía intravenosa, el cual se incorpora en los cristales de hidroxiapatita de los huesos, por lo tanto su concentración será mayor en zonas de activa osteogénesis. No se observa concentración del agente en áreas no osteogénicas existiendo una mínima captación en tejidos blandos. La eliminación es preferentemente vía renal y se ha determinado que el 40% de la dosis inyectada es excretada en las primeras 24 horas (Ver Fig. 14).

Figura 14: Cintigrafía de región torácica de canino donde se aprecia una mayor captación del radiofármaco a nivel de la 9ª costilla, compatible con un tumor óseo.



Fuente: The Ohio State University Veterinary Teaching Hospital, 2008.

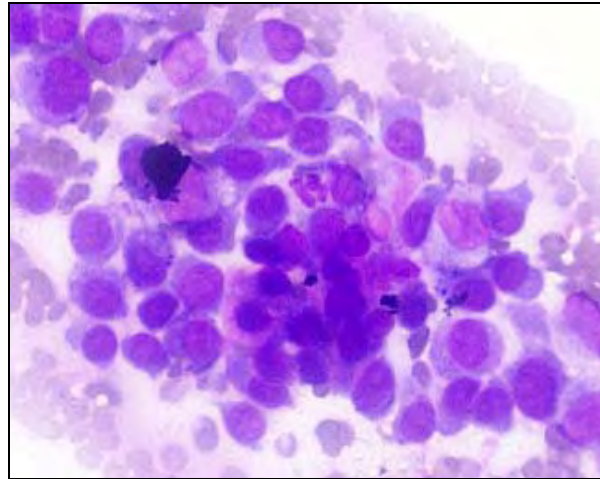
MVZ. Luis Miguel Lembcke

2.6.5. Citología

La técnica de muestreo mas indicada por la localización de una neoplasia ósea, es la Aspiración con aguja fina. La preparación de la zona consiste en rasurado y antisepsia, luego se sujeta el tumor y se introduce una aguja de 22 – 25 g, se la desplaza 7 u 8 veces dentro del mismo, siguiendo un trayecto recto y se la retira. Este método tiene como ventaja comparado con la evaluación histopatológica, que es un método de diagnostico con el que se obtendrá un resultado en corto tiempo, pero tiene como desventaja que necesita la confirmación histopatológica, sin embargo es útil para iniciar un tratamiento específico (Carmona, 2006).

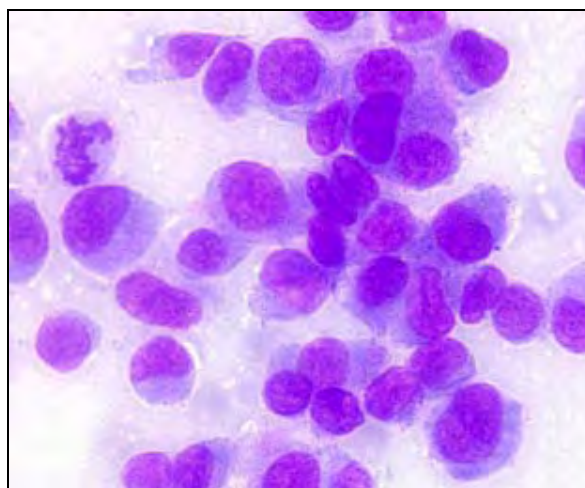
Citológicamente se suelen observar las células en forma individual, con marcadas variaciones en el tamaño celular y nuclear. Los núcleos observados en la macrocariosis superan los 10 um y son múltiples en una célula, los nucleolos también son grandes, angulares o múltiples. En los osteoclastos los núcleos múltiples constituyen un hallazgo normal, pero la anisocariosis (variación en el tamaño nuclear) en estas células, es una forma aberrante (Idiart, 2004) (Ver figuras del 15 al 18).

Figura 15: Se observa células mesenquimales pleomórficas, redondas o fusiforme (Wright-Leishman) (100 X)



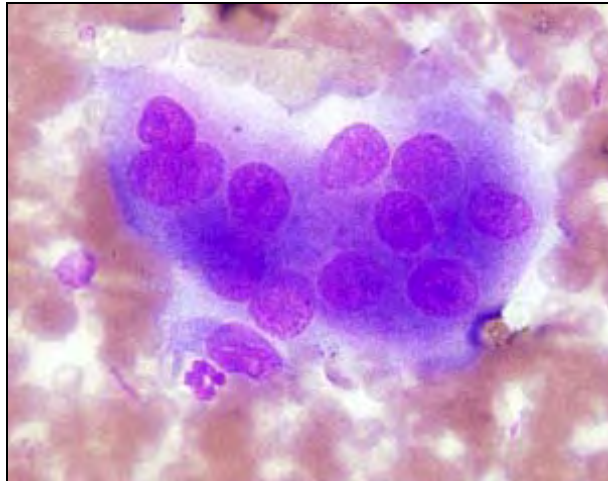
Fuente: Kramer, 2003

Figura 16: Células neoplásicas presentan anisocitosis, anisocariosis, cariomegalia, con núcleos situados excéntricamente, grandes nucleolos y basófilos, citoplasma con gránulos finos de color rosado. Algunas células tienen un aspecto plasmocítico. Se observa una imagen mitótica en la parte superior izquierda de la imagen (Wright-Leishman) (100 X).



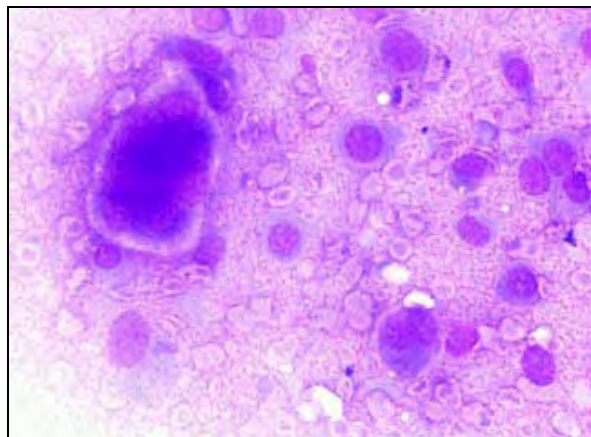
Fuente: Kramer, 2003

Figura 17: Osteoclastos son células grandes que son multinucleadas, se observa mitosis dispersas (Wright-Leishman) (100 X)



Fuente: Kramer, 2003

Figura 18: Población de osteoblastos neoplásicos pleomórficos, rodeados de matriz osteoide rosa (Wright-Leishman) (100 X)



Fuente: Kramer, 2003

2.6.6. Biopsia

Para extraer el tejido y evaluar si estamos frente o no a una neoplasia nos valemos de la Biopsia. Sin embargo, es necesario tener la localización exacta de la lesión antes de realizar la biopsia facilitando la selección de una muestra adecuada, que no interfiera en la posterior resección de la neoplasia y que reduzca al máximo la contaminación de los tejidos (Rubin, 2003).

La Biopsia, en caso de neoplasias de tejido óseo, se realiza utilizando el trepano de Michel que permite obtener mayor cantidad de tejido y facilitar así el diagnóstico. Si se presenta el riesgo de producir fracturas, hematomas o infección, se puede utilizar la aguja de Jamshidi insertándola a través de una pequeña incisión por estocada (técnica cerrada), para obtener una muestra del centro de la neoplasia, de tal manera que se logre mayor exactitud en la diferenciación de procesos inflamatorios con neoplásicos (Powers, 1988).

Para realizar una biopsia de forma correcta se debe tener en cuenta las siguientes recomendaciones (Rubin, 2003):

- Por lo general, los sitios de la Biopsia deben elegirse de forma que durante el procedimiento, no se afecten los vasos principales ni las estructuras neurovasculares.
- Si existe un defecto óseo en la cortical, la biopsia debe realizarse a este nivel, en vez de crear otro defecto quirúrgico en el hueso que podría debilitarlo y predisponerlo a posteriores fracturas patológicas.
- Hay que mantener una hemostasia meticulosa tras la biopsia para impedir la siembra de células neoplásicas en otros planos titulares.

La zona del tumor elegida para la Biopsia es fundamental:

- Los osteosarcomas y otros sarcomas óseos suelen mostrar menor diferencia en la periferia de la lesión, mientras que las zonas centrales están mejor diferenciadas. Este abordaje puede ser útil para diferenciar la miositis osificante del osteosarcoma, ya que ambas lesiones se parecen a nivel radiológico. (Rubin, 2003).

2.6.7. Pruebas Adicionales: Inmunohistoquímica

La Inmunohistoquímica es un método de diagnóstico que identifica el origen de las células, en frotis o en cortes histológicos, basándose en la capacidad de los anticuerpos de unirse específicamente a los correspondientes antígenos; Las células producen proteínas que actúan como antígenos, los cuales aplicados a seres vivos (ratas, conejos, etc.) estimulan la producción de anticuerpos. La Inmunohistoquímica entonces puede ser aplicada al diagnóstico asertivo de las neoplasias pobremente diferenciadas, no permitiendo la identificación celular a través de su morfología (Idiart, 2002).

2.6.7.1. Marcadores bioquímicos óseos

Existen diversas proteínas que intervienen en el proceso de mineralización, que al identificarlas mediante inmunohistoquímica son de importancia diagnóstica en los tumores óseos (Fanburg, 1997). Sin embargo, los estudios inmunohistoquímicos incluyen la detección de vimentina, fosfatasa alcalina, actina músculo liso, desmina, proteína S 100, Osteocalcina y Osteonectina. La proteína S 100 es positiva en las variantes condroblásticas y la osteocalcina es específica en la identificación del material osteoide (Unni KK, 2005).

2.6.7.1.1 Vimentina:

La Vimentina es el antígeno mesenquimal común en todas las células de esta estirpe, como son los fibroblastos, células endoteliales, condrocitos, histiocitos, y algunas células musculares lisas, constituyentes de paredes vasculares. Su validez como marcador

tumoral ha sido comprobada en distintos tumores animales como el osteosarcoma canino entre otros (Unni KK, 2005).

2.6.7.1.2 Osteocalcina y Osteonectina:

La Osteocalcina o BGP constituye el 10 a 20 % de las proteínas no colágenas del hueso dependiendo de la edad y la especie, y cerca de 2% de las proteínas totales del mismo, por lo tanto representa una de las principales proteínas intraóseas. Tiene la capacidad de unirse al calcio, y de manera mas específica a la hidroxapatita del hueso, de manera que la mayor parte de la osteocalcina pasa al suero donde puede detectarse. Debido a que su procedencia es específica del osteoblasto, los niveles de osteocalcina constituyen un marcador bioquímico muy específico de la actividad osteoblástica (Price, 1980).

La osteonectina es una glicoproteína con gran afinidad por el colágeno tipo I, por el calcio y por la hidroxapatita. Representa el 25% de las proteínas no colágenas, interviene en la regulación de la adhesión celular entre la matriz y las células, siendo necesaria para la mineralización normal. (Fernández, 2006).

En la detección de tumores formadores de hueso, la osteocalcina tiene 70 % de sensibilidad y 100 % de especificidad, comparada con 90% de sensibilidad y 50% de especificidad informada con la osteonectina. Además hay que considerar que la osteonectina puede ser positiva en el tumor de células gigantes, el condroblastoma, en células endoteliales, y fibroblastos, por lo cual debe tenerse precaución en su interpretación. (Fanburg, 1997).

2.6.8. Pruebas Serológicas

2.6.8.1 Hipercalcemia Maligna (HM)

La Hipercalcemia maligna es el síndrome paraneoplásico caracterizado por la elevación anormal del Calcio sérico (valores mayores de 12 mg/dl de Ca) como consecuencia de la síntesis de factores humorales o locales por parte de un tumor maligno. Una variedad de neoplasias han sido asociadas con HM, entre ellos el linfoma (LF) es la causa más común de HM. Otros tumores asociados con HM en perros y gatos incluyen al

adenocarcinoma de glándula apocrina del saco anal, carcinoma de tiroides, mieloma múltiple, tumores óseos, timoma, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma mamario, y tumores de glándulas paratiroides (Withrow, 2001).

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la hipercalcemia maligna son:

a) Hipercalcemia humoral: es desencadenada por productos de las células tumorales, que son secretados a la circulación general y ejercen efectos sistémicos. Es decir, no se debe a la existencia de lesiones destructivas localizadas en el hueso. El Factor humoral mas frecuente es la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP), que como la PTH, estimula la resorción ósea y aumenta la reabsorción tubular renal de Calcio, redundando en un aumento de la calcemia.

b) Hipercalcemia osteolítica local: las lesiones osteolíticas causan hipercalcemia por activación de osteoclastos y secreción de citoquinas que resorben hueso (IL 1, FNT, Linfotoxina y PGE2) (Mundy, 1985)

2.6.8.2 Fosfatasa Alcalina:

La Fosfatasa alcalina es una enzima que se encuentra presente en casi todos los tejidos del organismo, encontrándose concentraciones altas principalmente en huesos, hígado, placenta, intestinos y riñón. Sin embargo, la determinación de la actividad sérica de la Fosfatasa alcalina es usada principalmente para el diagnostico de enfermedades del sistema hepatobiliar y del sistema esquelético, debiéndose en estas ultimas por la presencia de un recambio óseo aumentado o etapas fisiológicas de la vida, como la gestación, crecimiento y senilidad (Navarro, 2007).

2.7. Diagnostico Diferencial

El diagnostico diferencial debe considerar los tumores formadores de hueso (osteoma), tumores formadores de cartílago (condroma/ostecondroma, y condrosarcoma), tumores de células gigantes (osteoclastoma), tumores vasculares (hemangioma y hemangiosarcoma), tumores de médula ósea (mielomas), tumores misceláneos (fibrosarcoma, liposarcoma, sarcoma indiferenciado) y tumores metastáticos en hueso (Cartagena, 2009).

Otras lesiones con las que se debe tener consideración en el momento de realizar el diagnóstico son:

- Quiste óseo: es una lesión benigna que aparece únicamente en perros de razas grandes. El radio distal y/o el cubito son los huesos más afectados. Las lesiones aparecen en la metafisis y adyacentes a la diáfisis de los huesos largos. Radiográficamente los quistes óseos aparecen con una cortical fina, no hay reacción perióstica y la lesión puede tener diversos compartimentos. Puede comprobarse el diagnóstico con una biopsia por aspiración con aguja fina y examen citológico (Schaer, 2006).

- Miositis osificante: es la formación de hueso no neoplásico en músculo, se ha descrito en forma localizada y en forma generalizada. Es más frecuente en perros activos de razas grandes y de mediana edad. Radiográficamente se observa mineralización con posible reacción perióstica (Morgan, 2003).

2.8. Estadiaje del Osteosarcoma

Una vez detectado el osteosarcoma, se pueden realizar más pruebas para determinar si las células cancerosas se han diseminado hasta otras partes del cuerpo, este proceso se conoce como estadiaje. De acuerdo al Instituto Nacional del Cáncer, el estadiaje se define según el cáncer se halle en una sola parte del cuerpo (enfermedad localizada) o si se ha diseminado de una parte del cuerpo hasta otra (enfermedad metastásica). El médico veterinario necesita conocer la ubicación de la neoplasia maligna y el alcance de la diseminación para planificar el tratamiento adecuado. Entre los medios que se utilizan para determinar el estadiaje del osteosarcoma, se consideran la radiografía torácica (3 tomas), Ecografía y Cintigrafía ósea.

2.8.1. Osteosarcoma localizado

Las células cancerosas no se han diseminado más allá del hueso o del área de tejido donde comenzó el cáncer.

2.8.2 Osteosarcoma metastásico

Las células cancerosas se han diseminado desde el hueso donde comenzó el cáncer hasta otras partes del cuerpo. Este cáncer se disemina con más frecuencia hasta los

pulmones. También se puede diseminar hasta otros huesos. En el caso del osteosarcoma multifocal, los tumores aparecen en dos o más huesos, pero no se han diseminado hasta los pulmones.

2.8.3. Recidivante

Enfermedad recidivante significa que el cáncer ha recidivado (volvió) después de haber sido tratado. Puede regresar a los tejidos donde comenzó inicialmente o puede regresar a otra parte del cuerpo, se ha determinado que reaparece más frecuentemente en el pulmón.

2.9. Tratamiento

El tratamiento del OC apendicular es sin duda la cirugía, la cual puede ser ablativa (amputación) o conservadora de miembro (Limb sparing). La adición de la quimioterapia sistémica a la cirugía prolonga significativamente el tiempo de vida desde el diagnóstico hasta la muerte. Otro elemento importante en el tratamiento del OC es la radioterapia, la cual puede proporcionar un buen control del dolor (Douglas, 2001).

Los tumores primarios del esqueleto axial se relacionan con un mayor riesgo de recidiva tumoral local, principalmente relacionada con la incapacidad de lograr una resección quirúrgica completa (Lanore, 2004).

2.9.1 Cirugía:

La amputación representa la modalidad mas frecuente de tratamiento quirúrgico del OC apendicular. Debe ser realizada después de haber llevado a cabo una valoración de la extensión del tumor (se recomienda 3 tomas radiográficas torácicas: antero posterior, derecha e izquierda). Esta cirugía provoca menos complicaciones en las extremidades posteriores y para animales de talla media. Sin embargo, factores externos al OC apendicular pueden representar una contraindicación para la amputación, como la obesidad, afecciones neuromusculares intercurrentes u ortopédicas, como la displasia de cadera (Lanore, 2004).

El salvataje del miembro afectado (Limb sparing) es una técnica relativamente reciente, a la que se están avocando los estudios. Los candidatos a esta técnica serían aquellos caninos con pocas posibilidades de deambular correctamente luego de la amputación, y cuando los propietarios la rechazan. Pacientes con fractura patológica, neoplasia multicéntrica, metástasis o condiciones de salud deterioradas no deberían ser considerados candidatos favorables para el Limb sparing. Las técnicas de Limb sparing son: aloinjerto cadavérico, autoinjerto pasteurizado y Osteogénesis por distracción (Lanore, 2004).

Consideraciones biomecánicas para realizar la amputación de una extremidad

Es de suma importancia realizar un estudio previo a la amputación, sobre la capacidad del animal a adaptarse a su futura incapacidad, debido a que no todos los caninos son buenos candidatos a la amputación de una extremidad. Debemos tener en cuenta el peso corporal, la constitución del animal, y las proporciones de la raza. Los perros de talla mediana a pequeña y de constitución normal se adaptan bien, pero los perros de cuerpo alargado y patitas cortas (razas condrodistróficas tipo Basset Hound, Dachshund o incluso Bulldog Ingles) tienen una capacidad limitada para cambiar su centro de gravedad y pasan grandes dificultades al caminar en tres patas. En el caso de perros de razas grandes a gigantes, el exceso de peso puede ser un factor limitante, sobre todo en amputaciones del miembro torácico (Welch, 1999).

Consideraciones fisiológicas preoperatorias

Es importante hacer la evaluación preoperatoria del estado fisiológico del paciente, debido a que al amputar una extremidad se pierde gran cantidad de sangre y electrolitos; y esta pérdida puede resultar mortal en animales que tienen condiciones preoperatorias precarias, por ejemplo si el paciente presenta anemia o hipoproteïnemia se debe tratar, incluso con una transfusión sanguínea. En ese sentido, es necesario mantener una hidratación y aporte electrolítico adecuado antes y durante la intervención, lo que ayuda a disminuir las posibilidades de que se establezca un cuadro de shock postoperatorio. En conclusión se recomienda realizar un control hematológico completo antes de realizar una cirugía amputatoria (Welch, 1999).

Los candidatos potenciales para el Limb sparing deberían contemplar los siguientes estudios: hemograma completo, perfil bioquímico, 3 radiografías torácicas, radiografías de alta definición del hueso afectado y cintigrafía nuclear ósea de todo el cuerpo que debería ser llevado a cabo para determinar la extensión local y estadio clínico de la enfermedad (Rovesti, 2002).

Técnicas quirúrgicas de Amputación de extremidades

2.9.1.1 Miembro torácico:

Para la amputación del miembro torácico se describen básicamente dos técnicas: la escapulectomía y la desarticulación escapulohumeral. La extracción escapular es una técnica que tiene como ventajas que no se requiere instrumental para seccionar a través del hueso, resulta estética porque no queda una espina escapular prominente tras la consecuente atrofia muscular, y tiene como fin minimizar la recurrencia de tumores humerales proximales (Ver Fig. 19). La desventaja de la desarticulación escapular es que se elimina parte de las estructuras que protegen a la pared torácica (Welch, 1999).

Figura 19: Canino con miembro torácico amputado mediante la técnica de escapulectomía.



Fuente: The Ohio State University Veterinary Teaching Hospital, 2008.

MVZ. Luis Miguel Lembcke

2.9.1.2 Miembro pélvico:

Para la amputación del miembro pelviano se describen principalmente dos técnicas: la amputación a nivel del tercio proximal de la diáfisis femoral, y la amputación mediante desarticulación coxofemoral. La amputación a nivel de la diáfisis femoral es más aconsejable que la desarticulación a nivel de la cadera, ya que el muñón puede proteger los genitales en el macho y la intervención es menos complicada de realizar. Aunque, en casos de neoplasias que involucren el tercio proximal del fémur hay que practicar la desarticulación de la extremidad, ya que es necesario eliminar la totalidad del hueso afectado (Welch, 1999).

Existe la posibilidad de colocar una prótesis del miembro amputado, lo que constituye una ventaja en aquellos que han sufrido un daño extenso de tejidos blandos o no están en condiciones de recargar el peso del cuerpo en tres miembros, sea por tamaño o enfermedades concurrentes (Ver Fig. 20 y 21). (Schaer, 2006).

Figura 20: Prótesis con ruedas para los miembros anteriores.



Fuente: <http://helektron.com/2008/01/13/protesis-con-ruedas-para-perros-sin-patas/>

Figura 21: Prótesis con ruedas para los miembros posteriores.



Fuente: <http://www.petwheels.com.ar/fotos.html>

2.9.2 Técnicas de conservación de miembros (Limb sparing)

2.9.2.1. Autoinjerto pasteurizado

Se llevo a cabo un estudio mediante el procedimiento de autoinjerto de Limb sparing, en el cual se empleó un autoinjerto del segmento tumoral extirpado, pasteurizado a 65° C, por 40 minutos. Se administró Quimioterapia adyuvante (Cisplatino o Cisplatino y Doxorubicina) en todos los canes (n = 13), obteniéndose una media del tiempo de supervivencia de 531 días, y un 31% de infección del autoinjerto (Ver Cuadro 1) (Buracco, 2002).

2.9.2.2. Aloinjerto cadavérico

Con esta técnica se usa el aloinjerto óseo cortical congelado de un banco óseo, y destacan más las complicaciones post operatorias asociadas a su uso, los cuales son: fractura del aloinjerto, falta de unión e infección. Cerca a la mitad de todos los canes tratados con Limb sparing empleando la técnica de aloinjerto presentaron infecciones asociadas con la misma. Una elevada cantidad de infecciones se piensa que ocurren

debido a la falta de un suministro sanguíneo intrínseco en combinación con la escasez de tejido blando que rodea al injerto, después de la resección tumoral (Morello, 2003).

La terapia de radiación y quimioterapia también contribuyen a la alta cantidad de complicaciones por alterar el sitio biológico receptor (lecho quirúrgico) del aloinjerto. Además, debido a que segmentos largos del aloinjerto cortical nunca son completamente reemplazados con hueso vital, va a persistir un hueso foráneo avascular, haciendo imposible la erradicación de infecciones. Así mismo, las infecciones del aloinjerto conducen a un dolor crónico, uso pobre del miembro, pérdida de tejido blando, múltiples cirugías y en algunos casos amputación (Morello, 2003).

Cuadro 1: Comparación de resultados entre canes con Osteosarcoma radial distal que fueron intervenidos quirúrgicamente mediante Limb sparing con aloinjerto cortical o autoinjerto pasteurizado.

	Aloinjerto (n=18)	Autoinjerto (n=13)
Supervivencia media	478 días	531 días
Cantidad de Supervivencia	35% al año, 19% a los 2 años	50% al año, 22% a los 2 años
Recurrencia local	28%	15%
Metástasis	55%	38%
Falla del implante	11%	23%
Infección	39%	31%

Fuente: Morello, 2003; Buracco, 2002

2.9.2.3. Osteogénesis por distracción o transporte óseo

La osteogénesis por distracción se refiere aun proceso de regeneración tisular donde el hueso nuevo es creado entre superficies óseas que son gradualmente separadas. Este método consiste en una prolongada, progresiva y gradual distracción que no interrumpa el suministro sanguíneo y permita que los tejidos locales se acomoden lentamente a

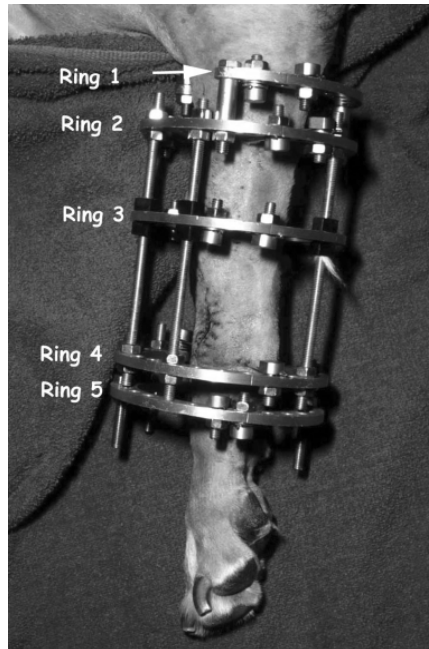
través del tiempo. El hueso nuevo resultante conocido como hueso regenerado se remodela dentro de un hueso lamelar a través de un proceso similar a la osificación intramembranosa a una velocidad que excede la curación de una fractura normal. El hueso resultante es altamente resistente a la infección por el abundante suministro de sangre. Es realizado con un fijador en anillo circular que fue inicialmente descrita por Ilizarov y colegas (Ver Figuras 22 al 27) (Ehrhart, 2005).

Los mejores candidatos para el Limb sparing son aquellos con tumores que involucren menos del 50% de la longitud del hueso e involucren un mínimo de tejido blando. En teoría, sin embargo, la extensión del tumor que puede ser tratado con la técnica Osteogénesis de transporte óseo (BTO) está limitado a la habilidad para lograr márgenes apropiados y control exitoso del tumor a nivel local. Debe haber por lo menos suficiente hueso remanente en el hueso proximal, para crear un segmento de transporte y para ubicar tres alambres superiores al segmento a transportar (Ehrhart, 2005).

Las condiciones favorables para el procedimiento del Limb sparing empleando una doble técnica de transporte óseo son: estabilidad del fijador externo, adecuada irrigación sanguínea, disrupción mínima del tejido blando, cantidad y ritmo apropiado de la distracción y uso fisiológico del miembro (Ehrhart, 2005).

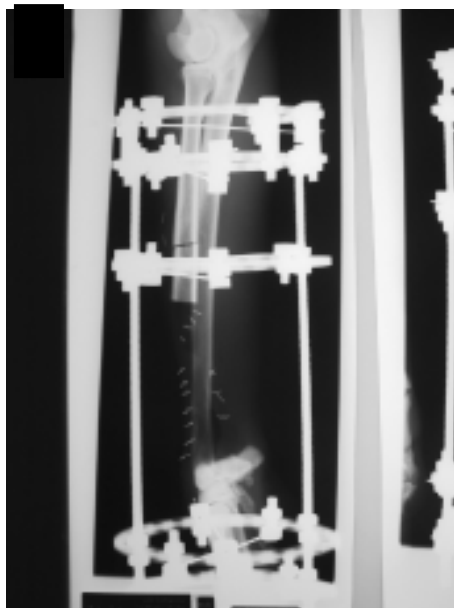
El Método de Ilizarov puede ser considerado para la reconstrucción ósea después de la resección del tumor óseo primario y para salvar el miembro después de la falla del procedimiento de aloinjerto cortical (Rovesti, 2002). Además, esta técnica por la capacidad de inducir el crecimiento de hueso vital, tiene una baja incidencia de complicaciones como infección, fractura y resorción ósea, cuando es comparado con el uso de aloinjerto cortical para el relleno de defectos óseos extensos (Rovesti, 2002).

Figura 22: Fotografía post operatoria de un canino con anillos numerados, donde el anillo mas proximal es el anillo1 y el anillo mas distal es el numero 5. El anillo usado para transportar el segmento óseo es el segmento 3.



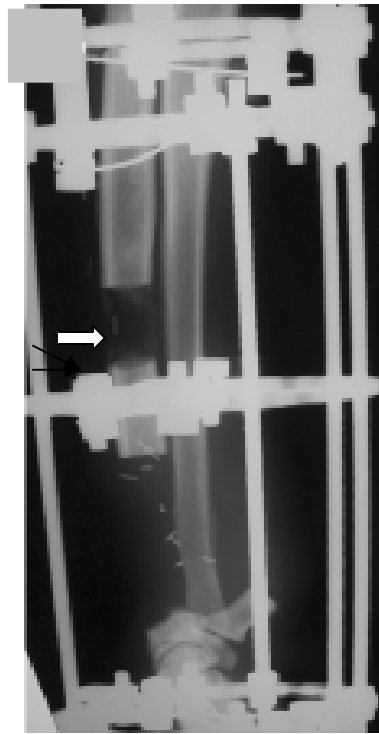
Fuente: Ehrhart, 2005

Figura 23: Radiografía post operatoria inmediata de una cirugía Limb sparing con la técnica de osteogénesis de transporte óseo.



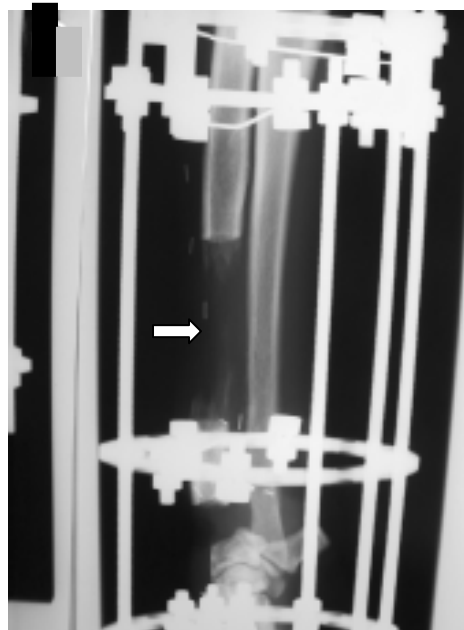
Fuente: Ehrhart, 2005

Figura 24: A las 4 semanas: se observa la regeneración ósea formada dentro de la vía de transporte.



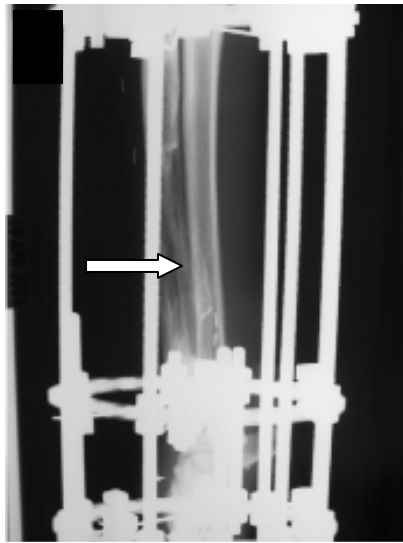
Fuente: Ehrhart, 2005

Figura 25: A las 8 semanas: se observa el segmento óseo formado en aproximadamente 12 días posteriores al acoplamiento.



Fuente: Ehrhart, 2005

Figura 26: A las 16 semanas: durante la fase de consolidación. Se observa la progresión de la mineralización dentro del hueso regenerado.



Fuente: Ehrhart, 2005

Figura 27: A los 9 meses: el fijador fue retirado hace 9 semanas. Se observa la consolidación y densidad del hueso regenerado. El segmento transportado ha cicatrizado hasta el hueso radio carpal (flecha blanca). Obsérvese también la reacción periostal leve alrededor del cubito, un área donde un alambre penetro la diáfisis (flecha superior).



Fuente: Ehrhart, 2005

2.9.3 Quimioterapia

En el protocolo terapéutico, la Quimioterapia neoadyuvante es la aplicación de un quimioterápico antes del procedimiento quirúrgico, a fin de reducir el tamaño de la neoplasia y el riesgo de producir metástasis. Si la quimioterapia logra provocar más del 80% de necrosis en la neoplasia al observarse en una biopsia post quirúrgica, la probabilidad de que la quimioterapia coadyuvante (posterior a la cirugía) prolongue el periodo de supervivencia es mayor (Bacci, 2001).

Los protocolos quimioterápicos incluyen cisplatino, doxorubicina o carboplatino. Para todos los protocolos la supervivencia promedio está en un rango de 262 a 413 días, mientras que la vida media es de 150 días posterior al diagnóstico en los pacientes tratados únicamente con cirugía, se puede apreciar que el aporte de la quimioterapia es significativo (Berg, 1997).

Para una administración segura de Quimioterapia (específico para drogas Platinum), los pacientes deberían contar con más de 3 000 Leucocitos PMN/ μL , más de 150 000 plaquetas/ μL , creatinina y Nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) normales, una gravedad específica urinaria de 1.030, sin proteinuria y sin sedimentos urinarios (Withrow, 2001).

2.9.3.1. Quimioterapia única

Cisplatino

- El tiempo de supervivencia media con este tratamiento es de 400 días. Con un rango de 262 a 413 días. (Kent, 2004)
- Supervivencia a un año: 30-60%
- Supervivencia a los dos años: 7-21%
- La dosis es de 70 mg/m^2 se administra vía Intravenosa, cada 3 a 4 semanas para 3 tratamientos.
- Dando menos de 3 dosis no supone un aumento del tiempo de supervivencia.
- Es nefrotóxico y no debe utilizarse en animales con insuficiencia renal o enfermedad cardíaca congestiva. Además requiere de una vigorosa diuresis salina. (Bergman, 1996)

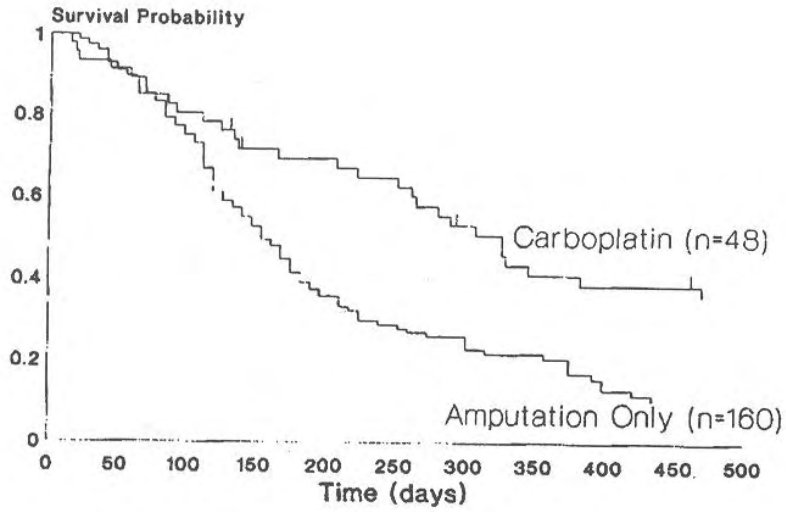
Carboplatino

- La media de tiempo de supervivencia con este tratamiento es de 321 días.
- Supervivencia de 35.4% al año.
- La dosis es de 300 mg/m^2 , se administra vía Intravenosa, cada 3 semanas para 4 a 6 tratamientos.
- Menor nefrotoxicidad.
- Carboplatino es sustancialmente más caro que el cisplatino.
- Toxicidad limitada a la dosis del carboplatino en personas es la mielosupresión, más notablemente trombocitopenia (Page, 1993).

En una fase I de investigación de carboplatino en perros, la toxicidad causada por la dosis altas (350 a 400 mg/m^2) fueron neutropenia y trombocitopenia, que se traduce en una marcada mielotoxicidad (Page, 1993).

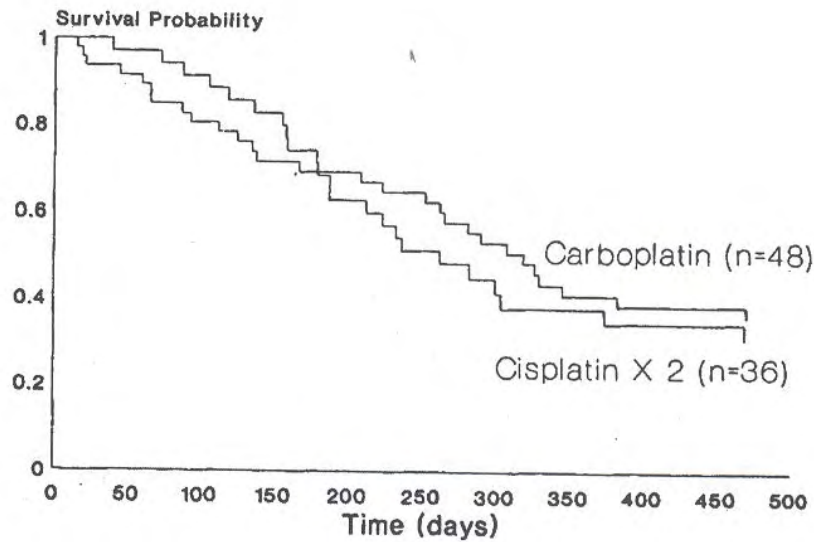
Se realizaron estudios en caninos tratados con Carboplatino después de la amputación, comparándolos con controles después de la amputación, pero sin tratamiento de quimioterapia, para medir la supervivencia (Ver Figura 28). Igualmente se realizaron estudios comparándolo con tratamientos de Cisplatino después de la amputación (Ver Figura 29), y usando la técnica de conservación de miembro, Limb sparing (Ver Figura 30).

Figura 28: Curva de supervivencia Kaplan Meier para caninos tratados con amputación y 1 a 4 dosis de Carboplatino Vs controles de amputación.



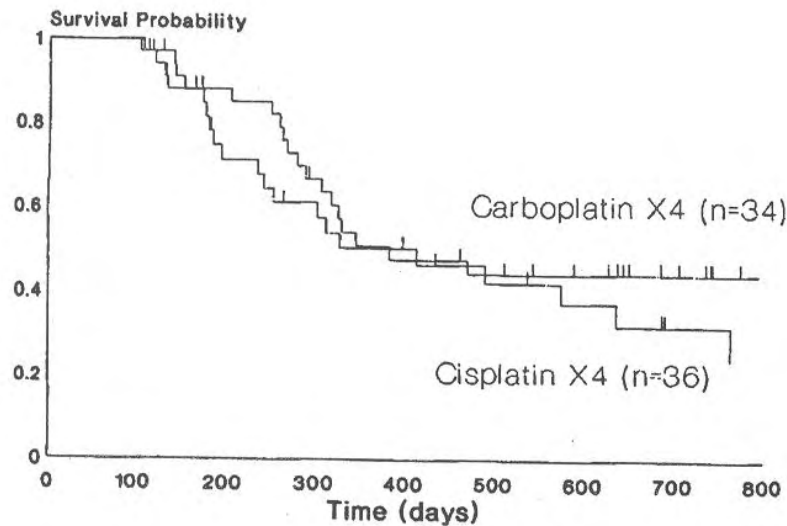
Fuente: Bergman, 1996

Figura 29: Curva de supervivencia Kaplan Meier para caninos tratados con amputación y 1 a 4 dosis de Carboplatino Vs casos de amputación más 2 dosis de Cisplatino.



Fuente: Bergman, 1996

Figura 30: Curva de supervivencia Kaplan Meier para caninos tratados con amputación y 4 dosis de Carboplatino Vs amputación o procedimiento de Limb sparing y 4 dosis de Cisplatino.



Fuente: Bergman, 1996

Doxorrubicina

- La media de supervivencia es de 365 días.
- 10% sigue con vida en dos años.
- La dosis es de 30 mg/m^2 , se administra vía Intravenosa, cada 2 semanas para 5 tratamientos.
- Es cardiotoxico.

2.9.3.2 Quimioterapia en combinación:

El Cisplatino ha sido el más estudiado. Los resultados con cada una de las drogas son ligeramente diferentes teniendo en cuenta la variabilidad de los estudios y la muestra empleada en ellas , pero la combinación entre ellas es polémica dado que existen tendencias que proponen protocolos multidroga en el que las drogas al poseer diferentes mecanismos de acción podrían proveer mejores resultados en pacientes con cáncer debido a que las células cancerígenas resistentes a una droga podrían no serlo a otra droga (Ver Cuadro 2) (Goldie y col. 1982); sin embargo , recientes estudios

consideraron que los protocolos de quimioterapia combinada estaba asociada a significativa toxicidad y que el tiempo de supervivencia no excedió a aquellos reportados en protocolos de quimioterapia con una única droga.(Chun, 2005), (Couto, 2002).

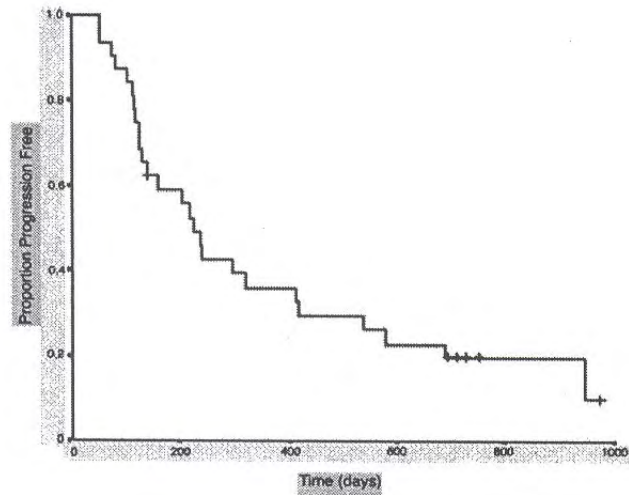
Cuadro 2: Tratamiento utilizando combinación de quimioterápicos.

Droga	Dosis	Libre de enfermedad	Supervivencia	Comentarios
Doxorrubicina y cisplatino. Secuencia alterna (Algunos caninos fueron tratados con Limb sparing) n= 12 (Witrow, 2001)	Doxorrubicina a 30 mg/m ² IV día 1 y Cisplatino a 70 mg/m ² IV día 21. alternando cada 3 semanas, por 8 dosis en 4 ciclos.	Media 446 días	Media 449 días	Tamaño muestral pequeño y numero de dosis por cada droga variada.
Doxorrubicina y cisplatino. (Separados por 1 día) n: 35 (Chun, 2005)	Cisplatino a 50 mg/m ² IV administrado en 20 minutos y Doxorrubicina a 15 mg/m ² IV después de 24 horas, con intervalos de 3 semanas, por 8 dosis en 4 ciclos.	Media 240 días	Media de 300 días	La quimioterapia combinada estuvo asociada con significativa toxicidad., mientras que el tiempo de supervivencia no excedió de aquellos reportados con quimioterapia única.
Carboplatino y doxorrubicina. Secuencia alterna n: 32 (Kent, 2004)	Doxorrubicina a 30 mg/m ² IV en el día 1 y Carboplatino a 300 mg/m ² IV en el día 21; alternando cada 3 semanas por 6 dosis en 3 ciclos.	Media 227 días (180-264 días)	Media 320 días (153 – 487 días)	El protocolo de quimioterapia fue bien tolerado en comparación con otros estudios.
Doxorrubicina y carboplatino. Separados por 1 día	175 mg/m ² IV día 1; 15 mg/m ² IV día 2; cada 3 semanas; 4 tratamientos	Media 195 días	Media 235 días	Buena tolerancia

Fuente: Cartagena, 2009

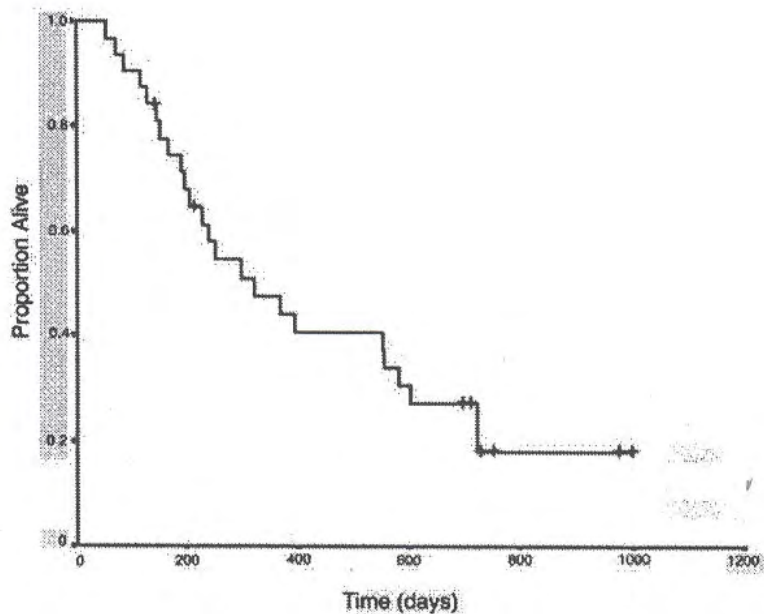
Se realizaron estudios en caninos tratados con quimioterapia combinada de Carboplatino y Doxorrubicina en secuencia alterna, para medir la supervivencia (Ver figuras 31 y 32).

Figura 31: Curva de supervivencia libre de progresión para 32 perros con OC apendicular tratados con protocolo alternando Carboplatino y Doxorrubicina. La supervivencia libre de progresión media fue de 227 días.



Fuente: Kent, 2004

Figura 32: Curva de supervivencia de 32 perros con OC apendicular tratados con protocolo alternando Carboplatino y Doxorrubicina. La supervivencia media fue de 320 días, luego de 1 año, la cantidad de supervivencia fue de 48% y después de 2 años fue de 18%.



Fuente: Kent, 2004

2.9.4. Radioterapia

La Radioterapia (RT) es un tipo de tratamiento oncológico que utiliza las radiaciones ionizantes dirigidas hacia una parte del organismo con el objetivo de eliminar las células tumorales (generalmente cancerígenas), por lo tanto se considera un tratamiento local. La acción de la RT destruye no solo a las células tumorales, simultáneamente produce una lesión sobre las células normales vecinas. Sin embargo, los tejidos tumorales son más sensibles a la radiación y no pueden reparar el daño producido de forma tan eficiente como lo hace el tejido normal, de manera que son destruidos al bloquearse el ciclo celular (Rubio, 2000).

En este sentido, la base de la radioterapia es la capacidad superior de recuperación de los tejidos normales con respecto a los tumorales, debido a que la mayoría de células recibe la dosis de radiación en las fases G1 o S (síntesis) del ciclo celular, lo que va a permitir la reparación del daño celular antes de que progrese hasta las fases G2 y M (mitosis). Mientras que la radiación es más tóxica para las células en proliferación en las fases G2 tardía y M durante el tratamiento, por lo tanto los tejidos en constante proliferación, los cuales tienen una gran proporción celular en estas fases, tendrán una elevada sensibilidad a las radiaciones. Entre los tejidos de renovación celular alta tenemos al hematopoyético, el germinal, las mucosas y la piel (Rubio, 2000).

En este sentido, la mayor sensibilidad de las células tumorales a las radiaciones, se debe a que la supresión del gen p53 (gen supresor de tumores) induce a que las células entren a la fase S, más rápidamente y cargada de defectos genéticos. La pérdida de función del gen p53 deja a las células sin un mecanismo para inhibir el desarrollo de tumores y, por lo tanto frente a un daño al ADN que active un oncogén no podrían detener su ciclo proliferativo y corregir el daño o morir por apoptosis, resultando en una proliferación celular descontrolada (Rubio, 2000).

Los tejidos no proliferativos o escasamente renovados como el hígado, riñones, hueso, tejido conectivo, músculo y nervios, son también afectados por la radioterapia, pero debido a que el recambio celular es muy bajo en estos tejidos, los efectos adversos son tardíos, de tal manera que pueden manifestarse meses o años después del tratamiento.

Los efectos adversos incluyen fibrosis muscular, alopecia, leucotriquia, necrosis ósea e inducción tumoral y puede ser más devastadora e irreversible, teniendo así un gran impacto en la calidad de vida (Coomer, 2009).

La modalidad de RT usada en oncología veterinaria es la teleterapia o radioterapia externa, en que la fuente de irradiación está a cierta distancia del paciente en equipos de grandes dimensiones y alta energía (megavoltaje), como son la unidad de Cobalto 60 y el acelerador lineal de electrones. Considerando que la irradiación de alta energía penetra mejor en los tejidos, es posible el tratamiento de tumores profundos como el OC, consiguiendo una distribución más efectiva de la dosis total de radiación que se pretende administrar al tumor, y al mismo tiempo preservando la piel y los tejidos normales (Ver Fig. 33) (Coomer, 2009).

La RT es usada como tratamiento paliativo o curativo, sin embargo en medicina veterinaria, su importancia es mayor como tratamiento paliativo, en el cual la dosis fraccionada se usa con el objetivo de proveer alivio de ciertos signos clínicos específicos (disminución del dolor y cojera asociada con OC apendicular). La RT paliativa ha sido usada mas comúnmente para candidatos no quirúrgicos (amputación) debido a enfermedad concurrente, metástasis esquelética o si el dueño se opone a la cirugía de amputación. El tratamiento con RT paliativa puede resultar en una reducción local de la inflamación, alivio del dolor, progresión enlentecida de lesiones metastásicas óseas y calidad de vida mejorada (Coomer, 2009).

La mayoría de estos protocolos logran algún nivel de analgesia dentro de los 7 a 14 días posteriores a la primera dosis de radiación, con mejoramiento clínico tardío aproximadamente de los 2 a 3 meses (Coomer, 2009).

La radioterapia también se utiliza antes o después de la exéresis (extracción) quirúrgica de ciertos tumores para aumentar las posibilidades de curación al destruir células tumorales que pudieran haber quedado en los márgenes de la resección. La radioterapia se utiliza con frecuencia para evitar las recurrencias tumorales después de la intervención quirúrgica (Coomer, 2009).

Mientras el exacto mecanismo molecular y celular a través del cual la RT reduce el dolor óseo, son aun desconocidos, sin embargo se ha podido determinar que algunos de los efectos resultantes de la disrupción aguda de células inflamatorias disminuyo la progresión de la osteólisis inducida por el tumor y la reducción del tamaño tumoral (Coomer, 2009).

La radioterapia se administra en varias sesiones de 1 vez por semana, para lo cual el animal debe ser anestesiado para mantenerse completamente inmóvil. El Propofol es el anestésico de elección, pero también pueden ser usados otros fármacos como la Ketamina en combinación con el Diazepam o Midazolam, así como también se puede usar el Tiopental. El tiempo que el animal será irradiado es de 1 a 5 minutos (Lembcke 2009, comunicación personal).

Figura 33: Equipo de Radioterapia.



Fuente: The Ohio State University Veterinary Teaching Hospital, 2008.

MVZ. Luis Miguel Lembcke

Protocolos de Radioterapia paliativa (Según Coomer, 2009)

2.9.4.1. Protocolos de 2 Fracciones: Todos los reportes de protocolos de 2 fracciones aplican 16 Gy como dosis total dividido equitativamente en los días 0 y 7. Los beneficios de esta terapia consisten en un tiempo promedio del inicio del alivio del dolor de 11 días, cantidad de respuesta de 74% o duración de respuesta de 73 días y un tiempo de supervivencia media de 122 días (Ramirez y col., 1999)

2.9.4.2. Protocolos de 3 Fracciones:

Los protocolos de 3 fracciones son mas ampliamente reportados en la RT paliativa para OC apendicular. Los protocolos reportados aplicaron de 8 a 10 Gy fraccionados, típicamente los días 0, 7 y 21, para un total de 24 a 30 Gy. Estos protocolos lograron un inicio de respuesta de los 11 a 21 días posterior a la primera dosis, una cantidad de respuesta del 83%, y una duración media de la respuesta tardía de 53 a 180 días.

2.9.4.3. Protocolos de 4 Fracciones:

Debido a que la mayoría de protocolos de 3 fracciones dejan un periodo de 2 semanas entre el segundo y tercer tratamiento, Green y cols., propusieron en el año 2002 que existe la posibilidad de repoblación del tumor dentro del intervalo de estas 2 semanas, por lo que describieron un protocolo de radioterapia de 4 fracciones (0, 7, 14 y 21 días) aplicando 8 Gy por fracción para una dosis total de 32 Gy. Basados en las recomendaciones de dosis fraccionada máxima de 8,25 Gy por semana en humanos se empleo la dosis de 8 Gy por semana. Comparado con el protocolo de 3 fracciones, esta técnica resulto en una elevada cantidad de respuesta (93%), similar inicio de respuesta (14 días) y similar duración de respuesta (95 días), mientras que el tiempo de supervivencia para este protocolo de 4 fracciones es considerablemente mayor que el de otros protocolos de RT paliativa (313 días).

2.9.5. Analgésicos

En caso de que la amputación no sea una buena opción, y si no hay radioterapia disponible, es importante poder paliar el dolor. Para lo cual, se sugiere una combinación de Antiinflamatorios no esteroides (Carprofeno, Etodolaco, Acido acetilsalicílico) a

dosis convencionales, y tramadol (1-4 mg/kg, por vía oral, cada 8-12 horas), también son efectivos los parches de fentanilo; la adición de amantadina (2-4 mg/kg, por vía oral, cada 12-24 horas) puede tener efectos benéficos. (Couto, 2002). Sin embargo, estos medicamentos pueden ser paliativos en algún momento, pero en general no proporcionan el alivio del dolor a largo plazo (Brooks, 2000).

Algunos AINES parecen poseer una actividad antitumoral. Se ha descrito, en concreto, una eficacia del piroxicam equivalente a la de la quimioterapia en el tratamiento paliativo de carcinomas de células de transición (CCT) de la vejiga. El modo de acción de los AINES como antitumorales es poco conocido. Algunos autores creen que el piroxicam puede favorecer la apoptosis y modificar el ciclo celular. Un estudio reciente ha mostrado la ausencia de expresión de receptores COX-2 en la mucosa vesical sana y su expresión en el tejido tumoral de los CCT. La inhibición de los receptores COX-2 por los AINES sería pues un posible mecanismo de acción antitumoral de los AINES selectivos de COX-2 (Lanore, 2004) (Royals, 2005). Se reportó que la sobre-expresión de COX-2 está correlacionada con el tiempo de supervivencia disminuida en osteosarcoma apendicular (Mullins, 2004). Sin embargo, se ha reportado que el uso de AINES en combinación con Cisplatino incrementa la nefrotoxicidad (Knapp, 2000).

2.9.6. Bifosfonatos

Desde que los osteoclastos parecen jugar un rol preponderante en la génesis del dolor asociado con osteólisis maligna, las terapias que inhiben la actividad osteoclástica patológica podrían ser efectivas en la disminución significativa del dolor óseo en pacientes con osteosarcoma canino que no son candidatos para cirugía radical o no tener acceso a la terapia de radiación de megavoltaje. Los bifosfonatos inhiben directamente la resorción ósea por unión a cristales de hidroxapatita, así como también inducen la apoptosis osteoclástica. El pamidronato ha sido usado más extensamente en personas para el manejo de hipercalcemia inducida por tumor, enfermedad de Paget y lesiones osteolíticas de mieloma múltiple (Douglas, 2001).

2.10. Pronostico

El pronóstico de un tumor óseo depende de la precocidad de su diagnóstico y del tipo histológico. Actualmente, el diagnóstico de la mayor parte de los sarcomas óseos es tardío, lo que hace pensar que en el momento del diagnóstico el tumor ya ha podido originar micrometástasis ocultas, subclínicas y no detectables radiológicamente o bien éstas son francas y claramente apreciables (Cartagena, 2009).

La evaluación del nivel de fosfatasa alcalina antes de comenzar el tratamiento, es considerado un factor pronóstico del osteosarcoma, pues se ha demostrado que animales con unos altos niveles plasmáticos de esta enzima sufren periodos libres de enfermedad más cortos y menores tiempos de supervivencia (Cartagena, 2009).

III. CONCLUSIONES

- El Osteosarcoma representa una de las neoplasias óseas mas frecuentes en caninos, sobre todo de raza grande y de gran peso. La alta malignidad de esta neoplasia, y su gran capacidad metastásica, son las razones principales por la que se plantea el tratamiento paliativo y no curativo. De esta manera, se busca prolongar el tiempo y la calidad de vida del paciente.
- Actualmente se cuenta con muchos medios de diagnostico, sin embargo el diagnostico definitivo del Osteosarcoma Canino solo se obtiene a través del estudio histopatológico de la Biopsia.
- El osteosarcoma canino se localiza con mayor frecuencia en el esqueleto apendicular, siendo el tratamiento de elección la cirugía. La mayoría de los pacientes son candidatos a la amputación, con excepción de aquellos demasiado pesados, o con problemas en los miembros donde el contralateral no se encuentra en condiciones de equilibrar el peso corporal, como por ejemplo la enfermedad degenerativa articular.
- Del tratamiento quirúrgico conservador de miembro, la técnica más recomendable es la de distracción ósea, por considerar principios biológicos razonables, evolución con escaso riesgo de infección y calidad de vida superior a las otras técnicas de Limb-sparing.
- La radioterapia es el tratamiento paliativo de elección cuando el paciente no es apto para la cirugía o el dueño no acepta el procedimiento quirúrgico como parte del tratamiento.

IV CITAS BIBLIOGRAFICAS

Bacci G., Ferrari S., Longhi A. 2001. Patrón de recidiva en pacientes con osteosarcoma de extremidades tratado con quimioterapia neoadyuvante. Eur J Cancer; 1: 251 – 257.

Berg, J., 1997. Effect of timing of postoperative chemotherapy on survival of dogs with osteosarcoma Cancer; 79: 1343 – 1350.

Bergman, Philip J., Norris, Alan. 1996. Amputation and Carboplatin for treatment of dogs with Osteosarcoma: 48 Cases (1991 to 1993). Journal of Veterinary Internal Medicine; 10: 76 – 81.

Brooks, Osteosarcoma canine. 2008. Veterinary Partner.com [Internet] Disponible en: <http://www.veterinarypartner.com/Content.plx?P=A&A=1035>

Buracco, Paolo. 2002. Pasteurized Tumoral Autograft as a Novel Procedure for Limb Sparing in the dog: A clinical report. Veterinary Surgery 31: 525 – 532.

Carmona López, Arturo; Santoscoy Mejía, Carlos. 2006. Protocolo diagnóstico y terapéutico en perros sospechosos de osteosarcoma (análisis retrospectivo de 28 casos clínicos); Vet. Mex, 37 (1)

Carolyn J. Henry. 2007. Osteosarcoma in Dogs. World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) Congress. Sidney, Australia.

Cartagena Albertus, JC. 2009. Portal Veterinaria Argos [Internet] Disponible en: <http://argos.portalveterinaria.com/noticia.asp?ref=674>

Castro, S.J. 1985. Frecuencia de Neoplasias caninas diagnosticadas en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la FMV – UNMSM. Periodo 1978 – 1983.

Chun, Ruthanne. 2005. Toxicity and Efficacy of Cisplatin and Doxorubicin Combination Chemotherapy for the treatment of Canine Osteosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc*; 41: 382 – 387.

Coomer, A. 2009. Radiation therapy for canine appendicular osteosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*; 7: 15 – 27.

Couto, Guillermo. 2002. Dep. of Veterinary Clinical Sciences. [Internet] Disponible en: <http://www.cldavis.org/cgi-bin/download.cgi?pid=339>

De Vivero Costa, Luis. 2009. Frecuencia de Neoplasias caninas diagnosticadas en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la FMV – UNMSM. Periodo 1995 – 2006.

Díaz, MA. 1990. Frecuencia de Neoplasias caninas diagnosticadas en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la FMV – UNMSM. Periodo 1984 – 1989.

Díaz Rubio, E., García Conde, J. 2000. Oncología clínica básica. Ediciones Arán.

Douglas H. Thamm. 2001. Diagnosis and Management of canine appendicular osteosarcoma. [Internet] Disponible en: http://www.animalemergencycenter.com/images/vets_OSA.pdf

Ehrhart, Nicole. 2005. Longitudinal Bone transport for treatment of primary bone tumors in dogs: Technique Description and Outcome in 9 dogs. *Veterinary surgery* 34: 24- 34.

Ettinger S. 1992. Tratado de Medicina Interna Veterinaria: enfermedades del perro y del gato; 3º Ed.; Editorial Intermedica SAI; Tomo 3; Págs.2510 – 2511.

Fanburg JC, Rosenberg AE, Weaver DL. 1997. Osteocalcin and osteonectin immunoreactivity in the diagnosis of osteosarcoma. *Am J Clin Pathol*; 108: 464 – 73.

Fernández T., Blanco Jerez L. 2006. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*; 11:E47-51.

Ferreira de la Cuesta, Gloria. 2003. Patología Veterinaria. Edit. Universidad de Antioquia, Colombia.

Flores, Guillermo. 1997. Patología Oncológica. Mc Graw – Hill Interamericana, México.

Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. 1982. Rationale for the use of alternating non cross resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep*; 66: 439 – 449

Gonzalez, Dickson S. 2007. Osteosarcoma: Aspectos anatomopatológicos; *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de León*; 38 (1): 4 – 7.

Gonzales Gaitano, M. 2007. Tumores óseos y sarcomas de partes blandas. [Internet]

Disponible en:

<http://www.gaitano.net/Osteosarcoma%20de%20celulas%20pequeñas%20de%20Hutter.pdf>

Green, Eric M. 2002. Four Fraction Palliative Radiotherapy for Osteosarcoma in 24 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*; 38: 445 – 451.

Idiart JR. 2002. Neoplasias en los animales de compañía: estudios clínicos, moleculares y desarrollo de modelos murinos. *Ciencias Veterinarias*; Rosario, Argentina.

Idiart, Julio y colab. 2004. Curso sobre Citología Diagnostica en pequeños animales; Lima, Perú.

Instituto Nacional del cáncer. 2009. [Internet] Disponible en:

<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/osteosarcoma/Patient/page2>

Kent, Michael S. 2004. Alternating Carboplatin and Doxorubicin as Adjunctive Chemotherapy to Amputation or Limb – Sparing Surgery in the Treatment of Appendicular Osteosarcoma in dogs. J Vet Intern Med; 18: 540 - 544

Kistler, KR. 1981. Osteosarcoma canino: 1462 cases reviewed to uncover patterns of height, weight, breed, sex, age, and site of involvement. Phi zeta Awards. University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine.

Knapp DW. 2000. Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. Cancer Chemother Pharmacol; 46: 221 – 226.

Kramer, Monique T. 2003. Veterinary Clinical Pathology Clerkship Program [Internet] Disponible en: <http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/Kramer/index.php>

Langenbach, Anke. 1998. Extraskelletal Osteosarcoma in Dogs: A Retrospective Study of 169 Cases (1986 – 1996). J Am Anim Hosp Assoc; 34: 113 - 20

Lanore, Didier; Delprat, Christel. 2004. Quimioterapia Anticancerosa. Elsevier España, Pág. 8, 111 – 114.

Martínez R, Benjamin. 2000. Atlas de Histopatología general. [Internet] Disponible en: http://patoral.umayor.cl/atlashpatg/atlas_histopatgeneral.html

Martínez Tello, F., Manjón Luengo, P., Montes Moreno, S. 2005. Congreso Hispanoamericano de Anatomía patológica [Internet] Disponible en: http://www.conganat.org/7congreso/vistaImpresion.asp?id_trabajo=566

Martínez Tello, F. 2002. Clasificación de la O.M.S. de los tumores óseos. [Internet] Disponible en:

http://www.seapcongresos.com/2005/Conferencias_Seminarios/Tumores_hueso_partes_blandas_Clasificaci%C3%B3n/CLASIFICACION_OMS_TUMORES_OSEOS.PDF

Mc Chesney-Gillete. 1990. Radiation –induced osteosarcoma in dogs after external beam or intraoperative radiation therapy. *Cancer Res*; 50:54-57

Morello, E. 2003. Pasteurized tumoral autograft and adjuvant chemotherapy for the treatment of canine distal radial osteosarcoma: 13 cases. *Veterinary surgery*; 32: 539 – 544.

Morgan, J.E. 2003. Clínica de pequeños animales. 4º Edición, Elsevier España.

Moulton, J.E. 1978. Tumors in domestic animals. 2º Edit., University of California Press Berkeley and Los Angeles. California-USA.

Mullins y cols. 2004. Cyclooxygenase-2 expression in canine appendicular osteosarcomas. *J Vet Intern Med*;18:859-865.

Mundy CR, Ibbotson KJ, D’Souza SM. 1985. Tumor products and the hypercalcemia of malignancy. *J Clin Invest*; 76:391-95.

Muntaner, Lorenzo. 1999. Texto de Radiología en la red [Internet] Disponible en: <http://www.geocities.com/CapeCanaveral/Launchpad/1602/TEMAS/tema48lm.htm>

Navarro Despaigne, D., Moro Alvarez, M. J. y Diaz Curiel, M. 2007. Hiperfosfatemia familiar: Reporte de un caso y consideraciones diagnósticas. *An. Med. Interna (Madrid)*. [online], vol. 24, no. 8 [citado 2009-04-11], pp. 387-389. [Internet] Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007000800007&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0212-7199

Page RL, et al. 1993. Pharmacokinetic and phase I evaluation of Carboplatin in dogs. *J Vet Intern Med*; 7: 235 – 240.

Pera, Cristobal. 1996. Cirugía: Fundamentos, indicaciones, y opciones técnicas. Tomo II, 2º Edición, Elsevier España, Pág. 1580 – 1612

Price, P.A., Parthemore J.G., and Deftos, L.J. 1980. New biochemical marker for bone metabolism. *J Clin Invest* 66: 878 – 83.

Powers, BE. 1988. Jamshidi needle biopsy for diagnosis of bone lesions in small animals. *J Am Vet Med Assoc*; 193: 206 – 207.

Ramirez, O. et al. 1999. Palliative radiotherapy of appendicular osteosarcoma in 95 dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*; 40: 517 – 522.

Rodríguez, G. 1978. Frecuencia de Neoplasias caninas diagnosticadas en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la FMV – UNMSM. Periodo 1964 – 1977.

Rovesti, GL. 2002. Limb sparing using a double bone – transport technique for treatment of a distal tibial osteosarcoma in a dog. *Veterinary surgery*; 31: 70 – 77.

Royals y cols. 2005. Investigation of the effects of deracoxib and piroxicam on the in vitro viability of osteosarcoma cells from dogs. *Am J Vet Res*; 66:1961-1967

Rubin, Philip. 2003. Oncología clínica, 8ª Edición. El Sevier Science; España, Pág. 635.

San Martín Macedo, Alejandro Moisés. 1995. Neoplasias caninas: Evaluación estadística de Neoplasias caninas diagnosticadas en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la FMV – UNMSM. Periodo 1990-1994.

Schaer, Michael. 2006. Medicina clínica del perro y el gato. El sevier, España, Pág. 556 – 557

Takano, MF. 1964. Frecuencia de Neoplasias caninas diagnosticadas en el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria de la FMV – UNMSM. Periodo 1948 – 1963.

Thrall, Donald E. 2003. Diagnostico radiológico veterinario, Edición: 4, Elsevier España,

Turrell JM, Pool RR. 2000. Primary bone tumors in the cat: A retrospective study of 15 cats and a literature review. Vet Radiol 23:152, 1982.

Thompson, JP; Fugent, MJ. 1992. Evaluation of survival times after limb amputation, with and without subsequent administration of cisplatin, for treatment of appendicular osteosarcoma in dogs: 30 cases (1979 – 1990). J Am Vet Med Assoc; 200: 531-533.

Unni KK, et al. 2005. Tumors of the bones and joints. AFIP Atlas of tumor Pathology Fourth Series fascicle 2. Silver Spring, Maryland: ARP: 136 – 192.

Welch, T. 1999. Cirugía en pequeños animales. 1ª Edición, Editorial Interamericana, Argentina.

Withrow, Stephen J., MacEwan, E. Gregory. 2001. Small animal clinical oncology, Edition: 3, Elsevier Health Sciences, Pág. 378 – 417.

Otros:

<http://helektron.com/2008/01/13/protesis-con-ruedas-para-perros-sin-patas/>

<http://www.petwheels.com.ar/fotos.html>

