

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM CIRURGIA DE PEQUENOS ANIMAIS



Porto Alegre

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM CIRURGIA DE PEQUENOS ANIMAIS

OSTEOSSARCOMA APENDICULAR EM CÃO: RELATO DE CASO

Autor: Maurício Bianchini Moresco

Trabalho de conclusão apresentado
durante a Residência em Cirurgia de
Pequenos Animais.

Orientador: Dr. Márcio Poletto Ferreira

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Moresco, Maurício Bianchini
Osteossarcoma Apendicular em Cão: Relato de Caso /
Maurício Bianchini Moresco. -- 2021.
27 f.
Orientador: Márcio Poletto Ferreira.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Residência Integrada Uniprofissional
de Cirurgia de Pequenos Animais, Porto Alegre, BR-RS,
2021.

1. Neoplasia óssea. 2. Osteossarcoma. 3. Relato de
caso. 4. Oncologia. I. Ferreira, Márcio Poletto,
orient. II. Título.

RESUMO

O osteossarcoma (OSA) é o tumor ósseo primário mais comum em cães. Aproximadamente 75% ocorrem no esqueleto apendicular. Osteossarcoma é, classicamente, câncer de raças de cães grandes e gigantes. Cães com OSA apendicular geralmente apresentam claudicação e edema no sítio primário, associado ou não à fratura patológica. O prognóstico é desfavorável devido à natureza agressiva do tumor. Os pacientes vêm a óbito em curto intervalo de tempo, aproximadamente um ano, devido à elevada ocorrência de metástase pulmonar. O cão deste relato foi diagnosticado com OSA na região proximal da tíbia do membro pélvico direito. O paciente foi encaminhado para amputação do membro posterior direito associada à quimioterapia adjuvante, uma vez que não foi observada metástase pulmonar no exame radiológico. O intervalo livre de doença e a sobrevida global após a amputação foi de 43 e 103 dias, respectivamente. Eutanásia foi realizada após piora clínica e, conseqüentemente, da qualidade de vida.

ABSTRACT

Osteosarcoma (OSA) is the most common primary bone tumor in dogs. Approximately 75% of OSAs occur in the appendicular skeleton with the remainder occurring in the axial skeleton. OSA is classically a cancer of large and giant breeds. Dogs with appendicular OSA generally present with a lameness and swelling at the primary site associated or not with pathologic fractures. Prognosis is poor as a result of tumor's aggressive nature. Patients usually die within a short period of approximately one year due to elevated occurrence of pulmonary metastasis. The dog in this report was diagnosed with OSA in proximal tibia of the right hindlimb. Patient was referred to hindlimb amputation followed by adjuvant chemotherapy once no pulmonary metastasis was observed in radiological exam. Disease-free interval and global survival after amputation were 43 and 103 days respectively. Euthanize was performed after decrease in health condition and, consequently, quality of life.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	DESENVOLVIMENTO	7
2.1	REFERENCIAL TEÓRICO	7
2.1.1	Definição	7
2.1.2	Epidemiologia	7
2.1.3	Etiologia	8
2.1.4	Apresentação clínica	9
2.1.5	Diagnóstico	10
2.1.5.1	<i>Histologia</i>	10
2.1.5.2	<i>Citologia e biópsia</i>	11
2.1.5.3	<i>Radiologia</i>	11
2.1.5.4	<i>Diagnóstico diferencial</i>	12
2.1.6	Estadiamento	12
2.1.7	Tratamentos	13
2.1.7.1	<i>Cirurgia</i>	13
2.1.7.2	<i>Quimioterapia</i>	14
2.2	RELATO DE CASO	16
2.3	DISCUSSÃO	19
3	CONCLUSÃO	21
	REFERÊNCIAS	22
	APÊNDICE A – EXAMES DE SANGUE	27

1 INTRODUÇÃO

O aumento observado na sobrevivência dos animais de companhia nas últimas décadas tem relação direta com a melhora nos métodos diagnósticos e clínicos em veterinária, tendo como resultado, maior incidência de doenças relacionadas com o envelhecimento (COGLIATI, 2015). Entre elas, o câncer apresenta-se como uma doença com grande casuística em veterinária, sendo o principal responsável pela morte de cães e gatos idosos (COGLIATI, 2015).

O câncer, *i.e.* neoplasia maligna, de origem óssea mais comum em humanos e cães é o osteossarcoma (OSA). OSA é raro em humanos, apresentando menos de 1000 novos casos diagnosticados anualmente (MIRABELLO et al., 2009). Em contraste ao observado em humanos, OSA ocorre comumente em cães, apesar de ser desconhecida a incidência precisa. Contudo, a incidência de OSA aparenta ser maior em cães do que em qualquer outra espécie, possivelmente dez a 50 vezes maior que em humanos (MIRABELLO et al., 2009; ANFINSEN et al., 2011a; ANFINSEN et al., 2011b).

O OSA desenvolve-se principalmente (75% dos casos) em ossos longos, sendo conhecido como OSA apendicular; o restante, 25%, origina-se no esqueleto axial e no crânio. (DALECK et al., 2016). Cães com suspeita de OSA apendicular devem ser radiografados uma vez que a evolução da doença apresenta sinais radiológicos característicos. Avaliação radiológica de qualidade permite ao clínico determinar a extensão do tumor nos tecidos adjacentes e se tratamento alternativo à amputação do membro pode ou não ser empregado. Infelizmente, a maioria dos cães com OSA vêm a óbito por complicações respiratórias desenvolvidas em decorrência de metástase pulmonar que é comum na apresentação da doença (DALECK et al., 2016).

O presente trabalho tem como objetivo relatar o caso de um paciente canino que foi diagnosticado com OSA apendicular e realizou tratamento quimioterápico após amputação.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1.1 Definição

OSA é definido como tumor maligno mesenquimatoso, produtor de matriz óssea de caráter reativo ou metaplásico, ou seja, é caracterizado pela proliferação de células mesenquimais primitivas malignas, com diferenciação osteoblástica, que produzem osteóide ou osso imaturo (DALECK et al., 2016).

2.1.2 Epidemiologia

Os quatro principais tumores ósseos em cães são osteossarcoma, condrossarcoma, fibrossarcoma e hemangiossarcoma (DERNELL et al., 2007). Lipossarcoma, rabdomyossarcoma, tumores de células plasmáticas (plasmocitoma e mieloma múltiplo) e linfoma também podem acometer o esqueleto, mas comumente como processo secundário (LIPTAK et al., 2004a). OSA é o tumor ósseo primário mais comum, correspondendo por mais de 85% das neoplasias malignas originadas no esqueleto (CAVALCANTI et al., 2004; EHRHART et al., 2020). Com menor frequência pode-se observar tumores primários no esqueleto axial e tecidos extraesqueléticos, incluindo órgãos viscerais, pele e glândulas mamárias (LIPTAK, 2017).

A distribuição etária do OSA canino é bimodal, o pico de maior incidência é observado em cães idosos, com 80% dos casos ocorrendo em animais com mais de 7 anos, e mais de 50% em animais com mais de 9 anos. O menor pico compreende aproximadamente 6 a 8% dos casos em cães com menos de 3 anos de idade (juvenis e adultos jovens) (ANFINSEN et al., 2011b; AL-KHAN et al., 2017; WITHERS et al., 2019)

Observa-se OSA apendicular com mais frequência em cães de raças grandes e gigantes, com probabilidade de desenvolvimento 61 a 185 vezes maior em cães com peso acima de 36,5 kg (DALECK et al., 2016). Segundo Sapierzynski & Czopowicz (2017), raças grandes (25-45 kg) e gigantes (>45 kg) possuem risco maior de desenvolver OSA comparado com raças menores (<10 kg), (odds ratio (OR) 4,2 e 5,6, respectivamente). As raças mais acometidas são São Bernardo, Dinamarquês, Setter Irlandês, Dobermann, Pastor alemão, Golden Retriever, Boxer, Rottweiler, Fila Brasileiro e Mastiff (DALECK et al., 2016). Uma das hipóteses para a

pouca frequência em cães de pequeno porte é que as placas epifisárias se fecham com menor idade em relação aos cães de grande porte, diminuindo a tendência a traumas nessa região (DALECK et al., 2016).

Os membros torácicos são acometidos duas vezes mais que os pélvicos, sendo o rádio distal e o úmero proximal os locais mais frequentes, seguido pelo fêmur distal e a tíbia proximal e distal. (STRAW et al., 1990; DERNELL et al., 2007). A maioria dos OSA originam-se no canal medular de ossos longos, geralmente na região de metáfise, mas alguns se originam na superfície cortical, no perióstio e em sítios extraesqueléticos, como glândula mamária, fígado, baço, intestino, tecido subcutâneo, rins, testículo, vagina, olhos, ligamento gástrico e glândula adrenal (DALECK et al., 2016).

2.1.3 Etiologia

OSA é tumor de causa desconhecida. O risco para o desenvolvimento de OSA parece ser maior sob condições que favorecem a proliferação excessiva de osteoblastos como observado nas cirurgias de reparo de fraturas (ARTHUR et al., 2016; GILLEY et al., 2017) e implantes ortopédicos (SELMIC et al., 2014b; BURTON et al., 2015).

OSA se desenvolve com frequência na placa de crescimento ou próximo a ela, onde o *turnover* celular é maior (JESUS-GARCIA et al., 2000; KIRPENSTEIJN et al., 2002). Teoria baseada no perfil epidemiológico da doença sugere que em razão do OSA ocorrer com maior frequência em ossos com fechamento de fise óssea tardia e submetidos a elevada carga de peso, esta característica poderia favorecer a ocorrência de microtraumas, ocasionando lesão às células na região da fise. Tais fatores podem desencadear a doença por induzirem sinalização mitogênica, aumentando a probabilidade do desenvolvimento de linhagem mutante (EHRHART et al., 2020). Contudo, alguns estudos não corroboram essa teoria, uma vez que não foram observadas áreas com maior densidade de microtraumas em fise de cães de grande porte (MUIR; RUAUX-MASON, 2000; DERNELL et al., 2007).

Evidência que suporta o trauma microscópico como fator de predisposição para OSA apendicular é que essa neoplasia ocorre com maior frequência nos ossos longos dos membros anteriores (DALECK et al., 2016) que suportam aproximadamente 60% do peso total no cão. Similarmente, em humanos, 74,6% dos OSA em adolescentes ocorrem nos membros inferiores comparado com apenas 11,2% observado nos ossos dos membros superiores (MIRABELLO et al., 2009).

Estudos sobre a genética do OSA têm sido conduzidas em cães por este animal ser considerado excelente modelo de estudo comparado com o OSA pediátrico em humanos (ROWELL et al., 2011). O OSA em cães e humanos apresenta diversas similaridades a nível molecular, genético e patológico (WATERS; WILDASIN, 2006; WITHROW, WILKINS, 2010). Em comum com humanos, OSA em cães vem sendo associado com instabilidade em genes, compartilhando alterações genéticas como mutações no gene TP53 e CDKN2A, Rb1 e o oncogene MYC, dentre outros. (KIRPENSTEIJN et al., 2008; ROWELL et al., 2011; DOBSON, 2013; GARDNER et al., 2016). Atualmente, a mutação genética mais descrita que contribui para a formação e/ou progressão do OSA em cães é a p53, tendo evidências em estudos *in vitro* e *in vivo* (JOHNSON et al., 1998; SETOGUCHI et al., 2001; KIRPENSTEIJN et al., 2008; EHRHART et al., 2020).

2.1.4 Apresentação clínica

Cães afetados por tumores apendiculares apresentam claudicação como principal sintoma, podendo haver histórico de trauma discreto antes da claudicação (DALECK et al., 2016). A dor e o inchaço podem ter início agudo, levando ao diagnóstico presuntivo de um problema ortopédico não neoplásico e, assim, atrasando consideravelmente o diagnóstico e tratamento definitivo para a neoplasia, enquanto o cão é colocado em tratamento com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (COUTO, 2015). Exame ortopédico é necessário para localizar a origem da claudicação e diferenciar dor metafisária de outras doenças comuns como osteoartrite, ruptura do ligamento cruzado cranial e displasia coxofemural (LIPTAK, 2017).

Alguns cães podem ter atrofia muscular do membro acometido causada pela claudicação persistente. O OSA apendicular causa dor e claudicação, que tem geralmente início gradual com evolução aguda ou crônica com apoio em pinça (DALECK et al., 2016). A dor decorre de microfraturas ou da interrupção do periósteo induzido pela osteólise do osso cortical e pela extensão tumoral no canal medular. Cães com OSA frequentemente apresentam hiperalgesia – que é o aumento da resposta dolorosa a um estímulo doloroso e alodinia, resposta dolorosa a estímulo indolor (DERNELL et al., 2007; DALECK et al., 2016).

Fraturas espontâneas podem ser observadas durante a evolução da doença, em virtude da osteólise. Fraturas patológicas associadas à neoplasia exacerbam a claudicação, causam aumento na pressão do líquido intersticial e diminuição do fluxo sanguíneo em relação aos tecidos moles íntegros adjacentes, e isso ocasiona redução na oxidação tecidual podendo

impedir a ação medicamentosa. Por ser invasivo, após algum tempo o OSA pode causar compressão tecidual significativa, impedindo a drenagem linfática normal, levando à formação de edema e sinal de *godet* positivo (DALECK et al., 2016).

Sinais sistêmicos como febre, anorexia e perda de peso são incomuns na fase aguda da doença. Também podem apresentar anormalidades respiratórias associadas à metástase pulmonar (DALECK et al., 2016).

OSA tem potencial metastático elevado. Mais de 90% dos cães com OSA têm metástase pulmonar na primeira consulta clínica para avaliação dos sinais clínicos associados, porém, <10% desses apresentam algum sinal clínico detectável de metástase (EHRHART et al., 2020). Embora o pulmão seja o sítio metastático mais relatado, metástase em ossos ou outros tecidos moles não são raros (BOSTON et al., 2006).

2.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico presuntivo de OSA apendicular é realizado através dos achados clínicos durante a anamnese e exame físico, além das alterações radiológicas, que podem sugerir lesão óssea agressiva. O diagnóstico definitivo somente é confirmado por avaliação histológica (SCHULZ, 2016).

2.1.5.1 Histologia

OSA é um tumor mesenquimal maligno de células ósseas primitivas. Essas células produzem uma matriz extracelular de osteóide cuja presença diferencia o OSA dos demais sarcomas ósseos (EHRHART et al., 2020). O uso de marcadores da proteína fosfatase alcalina em amostras de histopatologia ou citologia aspirativa vem se mostrando úteis na diferenciação de OSA de outros tumores de tecido conjuntivo (BARGER et al., 2005.; BRITT et al., 2007; NEIHAUS et al., 2011).

A subclassificação histológica do OSA é similar ao sistema utilizado em humanos (SLAYTER, 1994; UNNI, 1996). Os subtipos incluem osteoblástico (variando de não-produtivo a produtivo), condroblástico, fibroblástico, telangiectásico, tipo célula gigante, e pouco diferenciado. OSA osteoblástico é o subtipo mais comum, onde há osteoblastos produzindo quantidade variável de matriz osteóide. (SLAYTER, 1994; THOMPSON; POOL, 2002). Osteossarcoma condroblástico é caracterizado pela produção tanto de matriz osteóide quanto condróide (SLAYTER, 1994; THOMPSON; POOL, 2002). O fibroblástico é composto

por população de células fusiformes, arrançadas em feixes, muito semelhante ao fibrossarcoma. Esse subtipo de OSA é associado com prognóstico mais favorável tanto em humanos quanto em cães (MISDORP; HART, 1979; THOMPSON; POOL, 2002; AL-KHAN et al., 2020). Por outro lado, o subtipo telangiectásico está associado com o desenvolvimento de metástase e prognóstico menos favorável em relação aos demais subtipos tanto em humanos quanto em cães (HAMMER et al., 1995; UNNI, 1996). Histologicamente, esse tumor é caracterizado por lise óssea e substituição por células mesenquimais pleomórficas que são delimitadas por espaços císticos de tamanhos variados preenchidos por sangue (THOMPSON; POOL, 2002).

2.1.5.2 Citologia e biópsia

Biópsia óssea pode ser realizada através de técnica fechada (agulha de Jamshidi ou trépano de Michelle) ou aberta (POWERS et al., 1988). Embora a biópsia óssea para exame histopatológico permaneça como padrão para o diagnóstico de OSA canino, a citologia aspirativa com agulha fina pode propiciar o diagnóstico definitivo como meio menos invasivo e de baixo custo (DALECK et al., 2016). Avaliação citológica através de coleta de medula óssea tem taxa de sucesso de 95% para diagnóstico de OSA em cães comparada com 85% quando utilizada citologia por agulha fina (NEIHAUS et al., 2011).

2.1.5.3 Radiologia

Osteossarcomas apendiculares podem apresentar-se no padrão radiográfico lítico, onde a perda do padrão trabecular normal na metafise de um osso pode ser o primeiro sinal de doença. No foco tumoral, o córtex é destruído, ou ao menos expandido e adelgado, como resultado do crescimento da neoplasia (KEALY et al., 2012). Outro padrão comum é o esclerótico, ou osteoblástico, caracterizado por lise ou destruição óssea. Não há divisão claramente demarcada entre o osso acometido e o normal, já que as defesas do organismo não são capazes de confinar a lesão. A destruição cortical é precoce e acompanhada por invasão dos tecidos moles adjacentes. Já o padrão misto é o mais comum, apresentando características tanto líticas como proliferativas (THRALL, 2014).

O periósteo se torna elevado no foco da lesão, e há desenvolvimento de proliferação óssea subperiosteal. De modo geral, triângulo ósseo é formado entre o periósteo elevado, a diáfise do osso e a lesão (triângulo de Codman). Este sinal pode também ser ocasionalmente observado em outras doenças, como a osteomielite (KEALY et al., 2012).

OSA geralmente se origina dentro do canal medular dos ossos, sendo classificado como de origem endosteal; contudo, o tumor pode ter origem na superfície externa do osso. OSA periosteal parece emergir da superfície do periósteo mas com característica invasiva que pode ser visualizada radiograficamente (OKADA et al., 1999). Ocorre lise cortical com extensão do tumor para dentro do osso e tecidos adjacentes. Esse tumor tem similaridade histológica e de comportamento biológico com o de origem endosteal. Por outro lado, OSA de origem parosteal aparenta ser menos agressivo que o periosteal histologicamente e radiograficamente. O OSA parosteal é incomum e tem origem na superfície externa do periósteo havendo pouca lise cortical na radiografia. Tem como característica crescimento lento, mas pode induzir dor local. Metástase pode ocorrer, mas o prognóstico para tempo de sobrevivência é melhor que o de OSA endosteal (BANKS, 1971.; WITHROW; DOIGE, 1980).

A lesão neoplásica costuma ter origem na metáfise do osso e raramente cruza o espaço articular. O osso subcondral geralmente é poupado e a calcificação de tecidos moles adjacentes é comum (KEALY et al., 2012).

Exame radiográfico do tórax em três projeções é recomendada para a avaliação de metástase pulmonar. As metástases pulmonares do OSA geralmente apresentam densidade de tecido mole e não podem ser detectadas radiograficamente até que os nódulos atinjam de 7 a 9 mm de diâmetro (EHRHART et al., 2020). O exame de imagem com maior sensibilidade para detectar nódulos metastáticos em pulmão é a tomografia computadorizada. Nódulos de 3 a 6 mm de diâmetro podem ser visualizados em técnica padrão; e nódulos de 1 a 2 mm podem ser observados em técnicas de tomografia de alta resolução (MAĚ et al., 2008).

2.1.5.4 Diagnostico diferencial

Lesões de aspecto lítico na radiografia devem ser diferenciadas, como osteomielite bacteriana e micoses sistêmicas. A osteomielite bacteriana drena conteúdo purulento, e são observados sequestros na radiografia. Pode estar acompanhada de febre e alterações no leucograma, exceto nos casos crônicos. Incluem no diferencial avulsões e fraturas, displasias, doenças metabólicas ósseas, lesões em ligamentos e tendões, miopatias, lesões aos tecidos moles, corpo estranho, periostite, artrites, osteopatia hipertrófica pulmonar, panosteíte eosinofílica e osteopatia metafiseal, além de infartos ósseos e hipervitaminose A (DALECK et al., 2016).

2.1.6 Estadiamento

Sistema de estadiamento cirúrgico para sarcomas musculoesqueléticos foi desenvolvido para humanos e costuma ser usado em medicina veterinária (ENNEKING et al., 1980). Esse sistema é baseado no grau histológico (G), na localização anatômica do tumor primário (T), e na presença de metástase (M). Estágio I, lesão baixo grau (G1) sem metástase; estágio II, lesão alto grau (G2) sem metástase; e estágio III, lesão com metástase independente do grau histológico. Os estágios são acompanhados da letra A para lesão intracompartimental ou B para extracompartimental. Baseado nesse sistema a maioria dos cães com OSA se apresentam no estágio IIB da doença (EHRHART et al., 2020).

2.1.7 Tratamentos

Antes de qualquer tratamento deve-se realizar hemograma, bioquímica sérica, urinálise, avaliação cardíaca e neurológica, para desconsiderar outras doenças. É preciso descartar a presença de displasias ou mielopatias degenerativas que podem afetar as opções de tratamento (DALECK et al., 2016). Após a confirmação de que não há metástases detectáveis, a etapa seguinte é a excisão do tumor primário por amputação ou uma técnica que poupe o membro. O objetivo terapêutico é a remoção do tumor primário para dar início à quimioterapia multimodal, pois sabe-se que esse tumor é bastante agressivo e tem como alvo principal os pulmões (DALECK et al., 2016).

2.1.7.1 Cirurgia

Antes de se considerar a amputação, exames ortopédicos e neurológicos completos devem ser realizados para se ter a certeza de que não há outra alteração passível de dificultar a deambulação com três membros. Além de obesidade, afecções ortopédicas nos membros ou afecções neuromusculares deverão ser consideradas antes do procedimento cirúrgico (DALECK et al., 2016).

Amputação é a primeira escolha como tratamento, pois aumenta a sobrevida e traz alívio da dor (SPODNICK et al., 1992; THOMPSON; POOL, 2002; SELVARAJAH; KIRPENSTEIJN, 2010). Também remove completamente o tumor primário, diminui o risco de complicações pós-cirúrgicas, de tempo anestésico, e de custo em relação a procedimento de preservação de membro (JEHN et al., 2007). Deambulação do membro deve ser estimulada e

ocorre em até 24 h, sendo o tempo total de adaptação à amputação de até 4 semanas (DALECK et al., 2016).

Atualmente, combinar amputação com quimioterapia e radioterapia aparenta ser o método mais efetivo no tratamento do OSA (OBLAK et al., 2012; SZEWCZYK et al., 2015). Cães tratados apenas com cirurgia têm um tempo médio de sobrevida mais curto. Aproximadamente 90% dos cães com OSA apendicular vem a óbito dentro de um ano (tempo de sobrevida médio de 19 semanas) em decorrência de metástase, principalmente pulmonar, quando amputação é o único tratamento (EHRHART et al., 2020). Spodnick et al. (1992) demonstraram que 72,5% dos cães com OSA apendicular tratados apenas com amputação vieram a óbito ou foram submetidos a eutanásia por causa de metástase após 138 dias do diagnóstico.

A técnica de preservação do membro foi desenvolvida para casos especiais onde o paciente apresenta comorbidades, como doenças neurológicas ou ortopédicas que inviabilizam a amputação do membro ou quando os tutores não permitem a amputação (BURACCO et al., 2002.; LIPTAK et al., 2004b). Variações dessa técnica foram estudadas e representam alternativa válida à amputação. Após a ressecção cirúrgica do OSA, o defeito pode ser preenchido com aloenxerto cortical congelado (MORELLO et al., 2001; Liptak et al., 2004c; GOUVEA et al., 2016), endoprótese (LIPTAK et al., 2006) ou com fragmento neoplásico ósseo após ter sido removido e pasteurizado (BURACCO et al., 2002; MORELLO et al., 2003), autoclavado (YAMAMOTO et al., 2002) ou irradiado (YAMAMOTO et al., 2002; BOSTON et al., 2007). Bons candidatos para preservação do membro são cães com tumor restrito ao osso (mínima extensão ao tecido mole adjacente) e envolvendo <50% do comprimento do osso (EHRHART et al., 2020).

2.1.7.2 Quimioterapia

No caso dos tumores ósseos, por causa de seu alto poder metastático, a quimioterapia adjuvante é tratamento necessário após o ato cirúrgico para diminuir a carga total do tumor, prolongar o intervalo livre da doença e aliviar os sintomas associados à neoplasia, melhorando assim a qualidade de vida do paciente (DALECK et al., 2016). Sendo assim, diversos estudos foram realizados para avaliar se a sobrevida de cães com OSA poderia ser prolongada por terapia adjuvante (BERG, 1996; PHILLIPS et al., 2009; SKORUPSKI et al., 2016). Apenas alguns quimioterápicos se mostraram eficientes no tratamento de OSA em cães. Os

quimioterápicos mais usados são: carboplatina, cisplatina e doxorubicina (SZEWCZYK et al., 2015).

Carboplatina é composto de platina de segunda geração que é menos nefrotóxico que a cisplatina. Devido a fácil administração, carboplatina vem sendo amplamente utilizada em substituição a cisplatina em protocolos quimioterápicos pós cirúrgicos (EHRHART et al., 2020). Principal efeito adverso da carboplatina em cães é a mielossupressão, principalmente neutropenia e trombocitopenia (PAGE et al., 1993).

Em estudo que avaliou a efetividade da carboplatina (BERGMAN et al., 1996), 48 cães com OSA foram tratados após amputação com 4 aplicações IV de carboplatina 300mg/m² q21d. Entre todos os cães participantes, as variáveis intervalo livre de doença (ILD) e tempo de sobrevivência (TS) apresentaram 257 e 321 dias, respectivamente. Para cães recebendo as quatro doses de carboplatina, ILD e TS aumentaram para 327 e 383 dias, respectivamente. Saam et al. (2011) compararam os desfechos observados entre 1996 e 2006 de 65 cães com OSA que receberam tratamento adjuvante de carboplatina em protocolo similar ao estudo anterior. Carboplatina foi bem tolerada e o TS foi próximo ao observado em outros estudos utilizando outros quimioterápicos (doxorubicina e cisplatina).

A doxorubicina foi efetiva assim como a carboplatina no tratamento de OSA (SZEWCZYK et al., 2015). Porém, o efeito cardiotoxico da doxorubicina traz desvantagem em relação a carboplatina como primeira opção de tratamento. (SELMIC et al., 2014a). Em estudo de corte retrospectivo, Selmic et al. (2014a) acompanharam cães tratados – entre 1997 e 2012 – com amputação seguido de um dos cinco protocolos quimioterápicos: carboplatina 300 mg/m² IV q21d por 4 ou 6 ciclos (CARBO6), doxorubicina 30 mg/m² IV q14d ou q21d por 5 ciclos, e alternando carboplatina 300 mg/m² IV e doxorubicina 30 mg/m² IV q21d por 3 ciclos. Embora a escolha de protocolo não tenha resultado em diferença significativa em ILD e TS, o protocolo CARBO6 resultou em menos cães apresentando efeitos adversos, se mostrando útil na manutenção da qualidade de vida durante o período de tratamento.

A eficiência de alternar a administração de cisplatina e doxorubicina após amputação também foi avaliada (MAULDIN et al., 1988; CHUN et al., 2000). Os cães tratados com a combinação dos quimioterápicos tiveram o TS significativamente maior que os tratados com amputação apenas, embora o resultado tenha sido similar ao observado em cães tratados com monoterapia de carboplatina ou doxorubicina. Outros estudos avaliando a eficiência do uso de mais de um quimioterápico no tratamento de OSA em cães demonstraram que ILD e TS são similares ao relatado em protocolos de monoterapia (KENT et al., 2004; BACON et al., 2008).

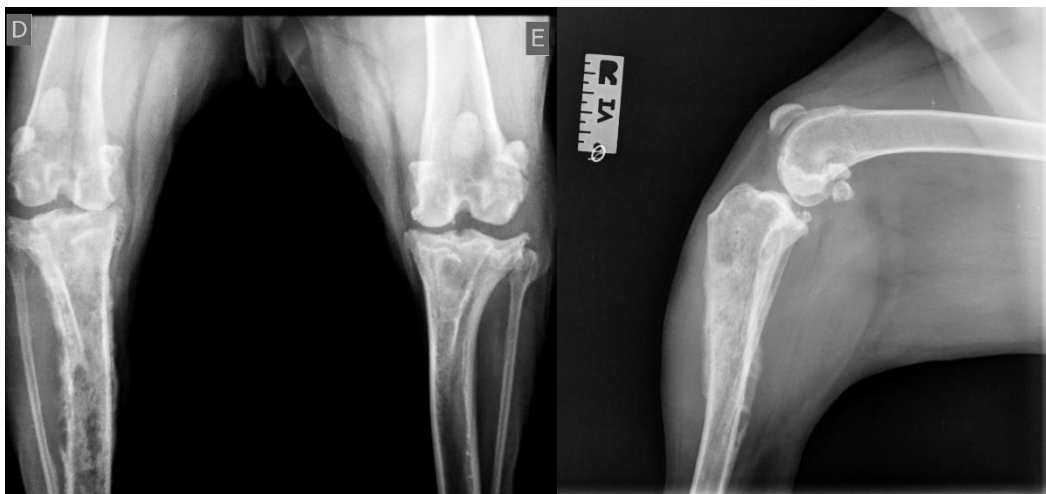
2.2 RELATO DE CASO

Canino, macho, 7 anos de idade, raça Rottweiler, foi atendido no HCV da UFRGS com histórico de claudicação em membro pélvico (MP) direito havia duas semanas e dificuldade de ficar em estação após repouso prolongado (dia 0). Paciente com histórico de correção cirúrgica para prolapso de terceira pálpebra e sutura fabelotibial após ruptura de ligamento cruzado do joelho direito havia 2 anos.

Ao exame clínico o paciente apresentava claudicação do MP direito, aumento de volume em região proximal da tíbia e dor a palpação. Tutor relatou normofagia, normodipsia, normoúria, normoquesia e ausência de vômito. Não foi observado aumento de volume de linfonodos na palpação.

Foram solicitados hemograma e bioquímicos séricos além de radiografia das articulações femorotibiopatelar e coxofemoral (ambas bilateral). Eosinofilia foi observada no exame de sangue (7.200 células/ μ L; VR: 100 – 1.250), demais parâmetros dentro dos valores de referência para a espécie (anexo 1). No exame radiográfico observou-se espondilose ventral anquilosante entre L7-S1; ausência de alterações degenerativas na articulação coxofemoral e presença de osteólise na região proximal da tíbia associada a reação irregular ativa periosteal (figura 1). Baseado nos exames laboratoriais, de imagem e clínica, definiu-se neoplasia óssea como suspeita clínica que justificasse a claudicação.

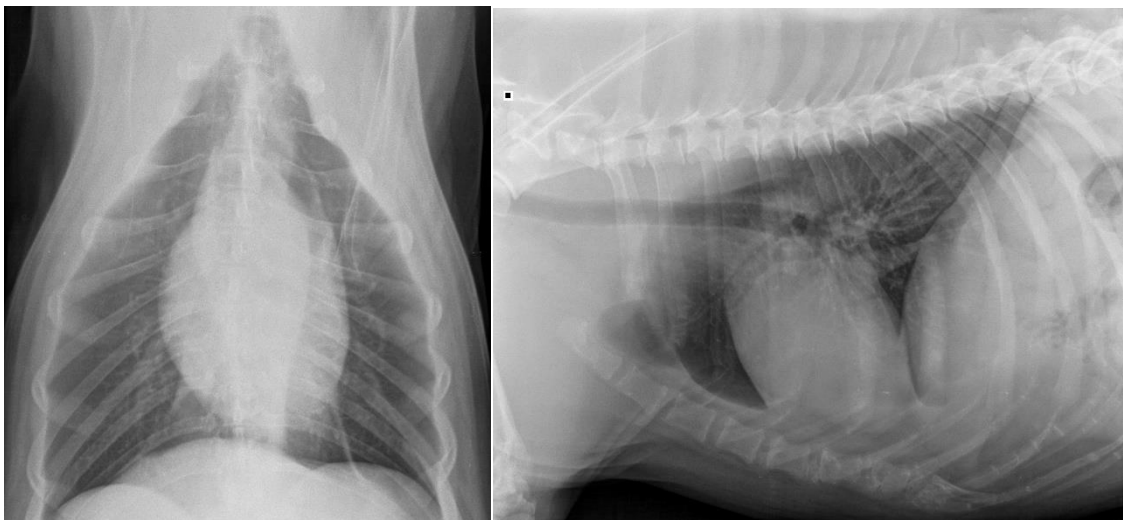
Figura 1. Imagem radiográfica da articulação femorotibiopatelar direita na primeira consulta.



Fonte: Serviço de Imagem do HCV.

Paciente retornou ao hospital (dia 5) para exame citológico da lesão, radiografia do tórax e ultrassom abdominal para estadiamento e pesquisa de metástase. Não foram observadas alterações no exame radiográfico compatíveis com metástase pulmonar (figura 2); no exame ultrassonográfico havia espessamento em parede muscular do estômago, não havendo demais alterações relatadas no exame. Exame citológico foi realizado com o paciente anestesiado e a colheita do aspirado foi realizada através de agulha de Jamshidi em três sítios da lesão. Foram observadas células compatíveis com o diagnóstico de osteossarcoma osteoblástico. Com base nos exames e clínica do paciente, o diagnóstico foi de osteossarcoma, optando-se pelo tratamento cirúrgico de amputação alta do membro e associação de quimioterapia adjuvante com carboplatina.

Figura 2. Imagem radiográfica de tórax para pesquisa de metástase no dia 5.



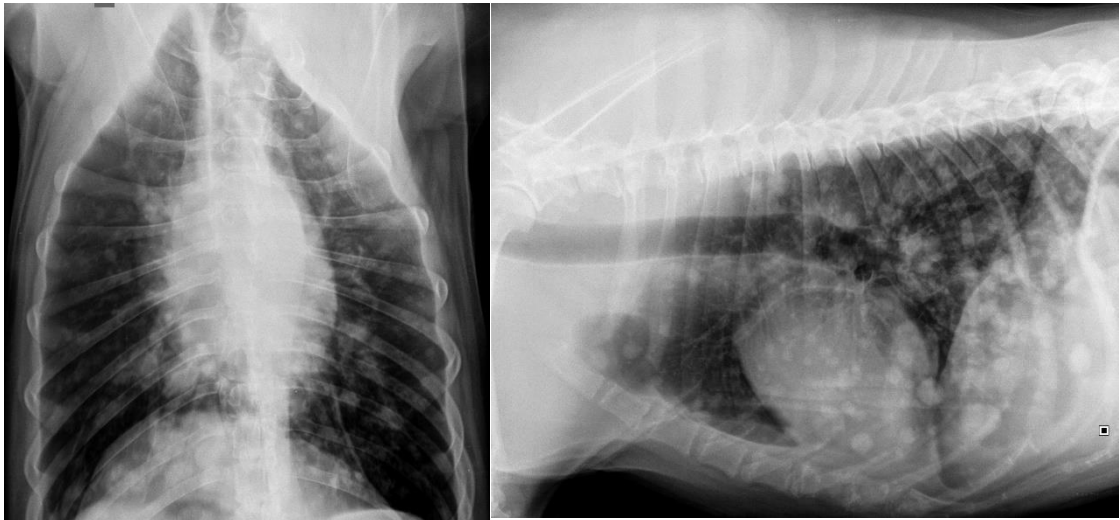
Fonte: Serviço de Imagem do HCV.

O cão foi submetido a cirurgia de amputação do membro pélvico acometido (dia 14) e o membro foi enviado para análise histopatológica. Após dois dias internado, o exame de sangue na alta médica apresentou leucocitose (28.000 células/μL; VR: 6.000 – 17.000) e neutrofilia (24.920 células/μL; VR: 3.000 – 11.500) sem desvio a esquerda e fosfatase alcalina (FA) aumentada (177 U/L; VR: <156 U/L).

Paciente retornou para exame de sangue e tratamento quimioterápico (dia 36); bioquímico apresentou atividade de FA dentro dos valores de referência (84 U/L; VR: <156 U/L). Foi administrado carboplatina intravenosa (IV) dose de 300mg/m².

O animal retornou para atendimento (dia 57) com queixa de dispnéia, tosse com secreção serossanguinolenta e espirros. Foi realizado exame de sangue e radiografia de tórax para pesquisa de metástase. Foram observados nódulos radiopacos difusos em parênquima pulmonar sugestivos de metástase (figura 3). Optou-se pela continuidade do protocolo quimioterápico com carboplatina (IV, 300mg/m²).

Figura 3. Imagem radiográfica de tórax para pesquisa de metástase no dia 57.



Fonte: Serviço de Imagem do HCV.

Durante reavaliação (dia 77), em exame de sangue, observou-se diminuição do hematócrito (36%; VR: 37 – 55%) com anisocitose, neutrofilia (11.766 cél/μL; VR: 3.000 – 11.500) sem desvio a esquerda, monocitose (2.226 cél/μL; VR: 150 – 1.350), trombocitose (600.000 cél/μL; VR: 200.000 – 500.000) e elevação na ALT (208 U/L; <102 U/L). Foi realizada a terceira sessão de quimioterapia com carboplatina (IV, 300mg/m²).

Paciente retornou para reavaliação (dia 99) e o exame de sangue apresentou policromasia e anisocitose, leucocitose (25.700 cél/μL; VR: 6.000 – 17.000), neutrofilia (20.303 cél/μL; VR: 3.000 – 11.500), monocitose (4.369 cél/μL; VR: 150 – 1.350) e enzima ALT aumentada (259 U/L; VR: <102 U/L). Realizou-se a quarta sessão de quimioterapia com carboplatina (IV, 300mg/m²).

O cão retornou para reavaliação (dia 116) com histórico de prostração há 3 dias, anorexia e mais de um episódio de vômito. Durante exame físico foi observado hipertermia (39,7 °C) e no exame de sangue a ALT estava aumentada (548 U/L; VR: <102 U/L). Devido à baixa qualidade de vida do paciente, tutores optaram pela eutanásia no dia seguinte.

2.3 DISCUSSÃO

Osteosarcoma é o tumor ósseo mais diagnosticado em cães, principalmente em ossos longos do esqueleto apendicular (CAVALCANTI et al., 2004). Nesse relato, a apresentação clínica, raça e idade do paciente foram semelhantes ao observado comumente na descrição epidemiológica dessa doença em cães (PHILLIPS et al., 2009; DALECK et al., 2016; SCHOTT et al., 2018). Conforme observado por Guim e colaboradores (2020), em estudo retrospectivo envolvendo 150 amostras de tumor de cães diagnosticados com osteossarcoma apendicular, cães da raça rottweiler tiveram segunda maior prevalência (26%), atrás apenas de cães sem raça definida (39%). Nesse mesmo estudo, os cães tinham idade média de $9,1 \pm 2,1$ anos e a tíbia foi o quarto osso mais acometido, representando 14,2% das amostras.

No exame radiográfico pode-se observar perda do padrão trabecular do osso, além de padrão misto, *i.e.* áreas de osteólise e proliferação óssea. Essas alterações são comuns no OSA, porém não há alteração patognomônica para esse tipo de tumor. Diagnóstico diferencial deve incluir: outras neoplasias primárias (condrossarcoma, fibrossarcoma, hemangiossarcoma); câncer ósseo metastático; mieloma múltiplo; osteomielite fúngica e bacteriana (WRIGLEY, 2020). Devido a necessidade de se confirmar o diagnóstico, pois as condutas terapêuticas são diferentes para cada doença, recorreu-se ao exame citológico. A citologia foi precisa no diagnóstico visto que o laudo histopatológico do tumor no membro pélvico amputado confirmou o diagnóstico de OSA osteoblástico.

O cão do relato não apresentava sinal clínico ou radiográfico, que sugerisse a presença de metástase no momento do diagnóstico. Após 43 dias do procedimento cirúrgico, nova avaliação radiográfica evidenciou a presença de nódulos difusos no parênquima pulmonar característicos de metástase. A descoberta de metástase pulmonar, apesar do procedimento cirúrgico radical, não traz surpresa aos autores, uma vez que os nódulos metastáticos não conseguem ser detectados até que tenham 7 a 9 mm de diâmetro no exame radiográfico. Estima-se que em apenas 10% dos cães com osteossarcoma seja possível detectar algum sinal de metástase pulmonar no primeiro atendimento clínico, apesar de 90% dos pacientes com osteossarcoma já terem metástase (EHRHART et al., 2020). Exame tomográfico poderia ter identificado as metástases antes da amputação, de forma mais precoce, uma vez que esta técnica apresenta maior sensibilidade para nódulos pequenos (MAÏ et al., 2008).

Amputação do membro com OSA com frequência é a primeira opção de tratamento, uma vez que remove o foco da lesão e conseqüentemente auxilia o controle de dor (SPODNICK et al., 1992). A evidente desvantagem da amputação é a ausência do membro no suporte do

peso do paciente, podendo ser complicação no pós operatório de cães obesos ou com doenças articulares pré-existentes. (JEHN et al., 2007; SELVARAJAH; KIRPENSTEIJN, 2010). Na opinião dos autores, a amputação teve resultado satisfatório no controle de dor, não sendo necessário o uso contínuo de analgésico após o procedimento. Os tutores, ao serem questionados durante as revisões, relataram sensação de melhor qualidade de vida do cão após a cirurgia.

O tratamento quimioterápico adjuvante tem por objetivo controlar o avanço metastático visto que o surgimento de metástase é frequente em pequeno intervalo de tempo na evolução da doença. Em estudo comparando o tempo de sobrevida de cães com OSA apendicular sem metástase, o grupo de cães tratados apenas com amputação teve menor sobrevida em relação ao grupo tratado com amputação e quimioterapia adjuvante (média de 218 dias vs 415 dias) (MAULDIN et al., 1988). O protocolo quimioterápico com carboplatina para tratamento de OSA estabelece 4 a 6 sessões com intervalo de 21 dias entre cada sessão (SKORUPSKI et al., 2016). O paciente realizou as 4 sessões de quimioterapia, porém a manifestação de sinais clínicos respiratórios foi observada na mesma semana em que ocorreu a segunda sessão de aplicação da carboplatina. O exame radiográfico confirmou os nódulos metastáticos e o prognóstico se revelou péssimo. O ILD após a amputação foi de 43 dias e o TS de 103 dias. Esses intervalos foram inferiores à média observada no estudo de Phillips et al. (2009), onde 24 rottweilers com OSA apendicular apresentaram ILD de 175 dias e TS de 272 dias após amputação e tratamento com carboplatina.

Não foram observados efeitos adversos pelo uso da carboplatina, visto que o paciente não apresentou quaisquer sinais clínicos relacionados ao trato gastrointestinal no intervalo das aplicações de carboplatina. Também pode-se observar a ausência de mielossupressão, não havendo necessidade de descontinuar o tratamento pela toxicidade do quimioterápico.

3 CONCLUSÃO

A apresentação clínica, radiografias e citologia foram suficientes para o diagnóstico do osteossarcoma e o tratamento através da amputação em conjunto com a quimioterapia promoveram melhora da qualidade de vida do paciente apesar de não ter aumentado a expectativa de vida pelo comportamento agressivo do tumor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-KHAN, A. A. et al. Fibroblastic Subtype has a Favourable Prognosis in Appendicular Osteosarcoma of Dogs. **J Comp Pathol.** v. 176, p. 133-144, 2020.
- AL-KHAN, A. A. et al. Immunohistochemical Validation of Spontaneously Arising Canine Osteosarcoma as a Model for Human Osteosarcoma. **J Comp Pathol.** v. 157, p. 256–265, 2017.
- ANFINSEN, K. P. et al. Age-period-cohort analysis of primary bone cancer incidence rates in the United States (1976–2005) **Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.** v. 20, p. 1770–1777, 2011a.
- ANFINSEN, K. P. et al. Breed-specific incidence rates of canine primary bone tumors—A population based survey of dogs in Norway. **Can. J. Vet. Res.** v. 75, p. 209–215, 2011b.
- ARTHUR, E. G. et al. Risk of Osteosarcoma in Dogs After Open Fracture Fixation. **Vet. Surg.** v. 45, p. 30–35, 2016.
- BACON, N. J. et al. Use of alternating administration of carboplatin and doxorubicin in dogs with microscopic metastases after amputation for appendicular osteosarcoma: 50 cases (1999–2006). **J Am Vet Med Assoc.** v. 232, n. 10, p. 1504–1510, 2008.
- BANKS, W. C. Parosteal osteosarcoma in a dog and a cat, **J Am Vet Med Assoc.** v. 158, p. 1412, 1971.
- BARGER, A. et al. Use of alkaline phosphatase staining to differentiate canine osteosarcoma from other vimentin positive tumors, **Vet Pathol.** v. 42, p. 161–165, 2005.
- BERG, J. Canine osteosarcoma: amputation and chemotherapy. **Vet Clin North Am Small Anim Pract.** v. 26, p. 111–121, 1996.
- BERGMAN, P. J. et al. Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma; 48 cases (1991 to 1993). **J Vet Intern Med.** v. 10, p. 76–81, 1996.
- BOSTON, S. E. et al. Evaluation of survival time in dogs with stage III osteosarcoma that undergo treatment; 90 cases (1985-2004). **J Am Vet Med Assoc.** v. 228, p. 1905–1908, 2006.
- BOSTON, S.E. et al. Intraoperative radiation for limb sparing of the distal aspect of the radius without transcarpal plating in five dogs. **Veterinary Surgery.** v. 36, p. 314–323, 2007.
- BRITT, T. et al. Diagnosing appendicular osteosarcoma with ultrasound-guided fine-needle aspiration; 36 cases. **J Small Anim Pract.** v. 48, p. 145–150, 2007.
- BURACCO, P. et al. Pasteurized tumoral autograft as a novel procedure of limb sparing in dogs: a clinical report in a canine distal radial osteosarcoma. **Veterinary Surgery.** v. 31, p. 525–532, 2002.
- BURTON, A. G. et al. Implant-associated neoplasia in dogs: 16 cases (1983–2013). **J. Am. Vet. Med. Assoc.;** v. 247, p. 778–785, 2015.
- CAVALCANTI, J. N. et al. Osteosarcoma in dogs: clinical-morphological study and prognostic correlation. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.** v. 41, n. 5, p. 299-305, 2004.

- CHUN, R. et al. Cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma: a pilot study. **J Vet Intern Med.** v. 14, n. 5, p. 495–498, 2000.
- COGLIATI, B. Patologia geral das neoplasias. *In:* JERICÓ, M. M. et al. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos.** Rio de Janeiro: Roca. 2015. v. 1, p.479-487.
- COUTO, C. G. Neoplasias selecionadas em cães e gatos. *In:* NELSON, R. W., COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais.** 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2015, p. 1186-1200.
- DALECK, C. A. et al. Tumores osseos. *In:* Oncologia em Cães e Gatos. DALECK, C. A., De NARDI, A. B., 2 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016, p. 836-856.
- DERNELL, W.S. et al. Tumors of the skeletal system. *In:* WITHROW, S. J., VAIL, D. M. (Eds.), **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology.** St. Louis (USA): Elsevier. 2007, p. 540–582.
- DOBSON, J. M. Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. **ISRN Vet Sc.** v. 2013, n. 941275, 2013.
- EHRHART, N. P. et al. Tumors of the Skeletal System. *In:* VAIL, D. M. et al. (Eds). **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology.** 6 ed. St. Louis: Elsevier, 2020, p. 524-564.
- ENNEKING, W. F. et al. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma, **Clin Orthop Relat Res.** p. 106–120, 1980.
- GARDNER, H. L. et al. Dogs as a Model for Cancer. **Annu Rev Anim Biosci.** v. 4, p. 199-222, 2016.
- GILLEY, R. S., et al. Long-term Formation of Aggressive Bony Lesions in Dogs with Mid-Diaphyseal Fractures Stabilized with Metallic Plates: Incidence in a Tertiary Referral Hospital Population. **Front. Vet. Sci.** v. 4, n. 3, 2017.
- GOUVEA, A. S. et al. Pedicle frozen autograft for limb sparing surgery in a dog with femoral osteosarcoma. **Cienc. Rural,** v. 46, n. 12, p. 2206-2209, 2016.
- GUIM, T. N. et al. Relationship Between Clinicopathological Features and Prognosis in Appendicular Osteosarcoma in Dogs. **J. Comp. Path.** v. 180, p. 91-99, 2020.
- GUSTAFSON, D. L. et al. Canine sarcomas as a surrogate for the human disease. **Pharmacol Ther.** v. 188, p. 80-96, 2018.
- HAMMER, A. S. et al. Prognostic factors in dogs with osteosarcomas of the flat or irregular bones. **Journal of the American Animal Hospital Association.** v. 31, p. 321–326, 1995.
- JEHN, C. T. et al. Transverse ulnar bone transport osteogenesis: a new technique for limb salvage for the treatment of distal radial osteosarcoma in dogs. **Vet Surg.** v. 36, n. 4, p. 324–334, 2007.
- JESUS-GARCIA, R. et al. Epiphyseal plate involvement in osteosarcoma. **Clin. Orthop. Relat. Res.** v. 373, p. 32–38, 2000.

- JOHNSON, A. S. et al. Mutation of the p53 tumor suppressor gene in spontaneously occurring osteosarcomas of the dog. **Carcinogenesis**. v. 19, p. 213–217, 1998.
- KEALY, J. K. et al. Ossos e articulações. *In*: _____ **Radiologia e ultrassonografia do cão e do gato**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, p. 594.
- KENT, M. S. et al. 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**. v. 18, n. 4, p. 540–544, 2004.
- KIRPENSTEIJN, J. et al. Growth hormone gene expression in canine normal growth plates and spontaneous osteosarcoma. **Mol. Cell. Endocrinol.** v. 197, p. 179–185, 2002.
- KIRPENSTEIJN, J. et al. TP53 gene mutations in canine osteosarcoma. **Vet Surg**. v. 37, n. 5, p. 454–60, 2008.
- LIPTAK, J. M. Bone and Joint Tumors. *In*: ETTINGER, S. J. et al. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat**. 8 ed. St. Louis: Elsevier. 2017, p. 5085–5117.
- LIPTAK, J. M. et al. Canine appendicular osteosarcoma: diagnosis and palliative treatment. **Compend Contin Educ Pract Vet**. v. 26, p 172, 2004a.
- LIPTAK, J. M. *et al.* Canine appendicular osteosarcoma: curative-intent treatment. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.26, n.3, p.186–197, 2004b.
- LIPTAK, J. M. et al. Cortical allograft and endoprosthesis for limb-sparing surgery in dogs with distal radial osteosarcoma: a prospective clinical comparison of two different limb-sparing techniques. **Veterinary Surgery**. v. 35, p. 518–533, 2006.
- LIPTAK, J. M. et al. Intercalary bone grafts for joint and limb preservation in 17 dogs with high-grade malignant tumors of the diaphysis. **Veterinary Surgery**. v. 33, p. 457–467, 2004c.
- MAĬ, W. et al. The lung parenchyma. *In*: SCHWARZ, T., JOHNSON, V. **BSAVA Manual of Canine and Feline Thoracic Imaging**. 1 ed. United Kingdom. 2008, p. 396.
- MAULDIN, G. N. et al. Canine osteosarcoma. Treatment by amputation versus amputation and adjuvant chemotherapy using doxorubicin and cisplatin. **J Vet Intern Med**. v. 2, n. 4, p. 177–180, 1988.
- MIRABELLO, L. et al. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. **Cancer**. v. 115, p. 1531–1543, 2009.
- MISDORP, W., HART, A. A. Some prognostic and epidemiologic factors in canine osteosarcoma. **Journal of the National Cancer Institute**. v. 62, p. 537–545, 1979.
- MORELLO, E. et al. 2001. Bone allografts and adjuvant cisplatin as treatment of canine appendicular osteosarcoma: 18 dogs (1991–1996). **Journal of Small Animal Practice**. v. 42, p. 61–66, 2001.

- MORELLO, E. et al. Pasteurized tumoral autograft and adjuvant chemotherapy for the treatment of canine distal radial osteosarcoma: 13 cases. **Veterinary Surgery**. v. 32, p. 539–544, 2003.
- MUIR, P., RUAUX-MASON, C. P. Microcrack density and length in the proximal and distal metaphyses of the humerus and radius in dogs. **Am J Vet Res**. v. 61:p. 6, 2000.
- NEIHAUS, S. A. et al. A novel method of core aspirate cytology compared to fine-needle aspiration for diagnosing canine osteosarcoma, **J Am Anim Hosp Assoc**. v. 47, p. 317–323, 2011.
- OBLAK, M. L. et al. The impact of pamidronate and chemotherapy on survival times in dogs with appendicular primary bone tumors treated with palliative radiation therapy. **Vet Surg**. v. 41, n. 3, p. 430–435, 2012.
- OKADA, K. et al. High grade surface osteosarcoma - a clinicopathologic study of 46 cases, **Cancer**. v. 85, p. 1044–1054, 1999.
- PAGE, R. L. et al. Pharmacokinetic and phase I evaluation of carboplatin in dogs. **J Vet Intern Med**. v. 7, p. 235-240, 1993.
- PHILLIPS, B. et al. Use of single-agent carboplatin as adjuvant or neoadjuvant therapy in conjunction with amputation for appendicular osteosarcoma in dogs. **J Am Anim Hosp Assoc**. v. 45, p. 33–38, 2009.
- POWERS, B. E. et al. Jamshidi needle biopsy for diagnosis of bone lesions in small animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 193, p. 205–210, 1988.
- ROWELL, J. L. et al. Dog models of naturally occurring câncer. **Trends Mol Med**. v. 17, n. 7, p. 380-8, 2011.
- SAAM, D. E. et al. Predictors of outcome in dogs treated with adjuvant carboplatin for appendicular osteosarcoma: 65 cases (1996–2006). **J Am Vet Med Assoc**. v. 238, n. 2, p. 195–206, 2011.
- SAPIERZYNSKI, R., CZOPOWICZ, M. The animal-dependent risk factors in canine osteosarcomas. **Pol. J. Vet. Sci**. v. 20, p. 293–298, 2017.
- SCHOTT, C. R. et al. Histologic grade does not predict outcome in dogs with appendicular osteosarcoma receiving the standard of care. **Veterinary Pathology**. v. 55, p. 202-211, 2018.
- SCHULZ, K. S. Outras doenças dos ossos e articulações. *In*: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 1391-1410.
- SELMIC, L. E. et al. Comparison of carboplatin and doxorubicin-based chemotherapy protocols in 470 dogs after amputation for treatment of appendicular osteosarcoma. **J Vet Intern Med**. v. 28, p. 554, 2014a.
- SELMIC, L. E. et al. Osteosarcoma following tibial plateau leveling osteotomy in dogs: 29 cases (1997–2011) **J. Am. Vet. Med. Assoc**. v. 244, p. 1053–1059, 2014b.
- SELVARAJAH, G. T., KIRPENSTEIJN, J. Prognostic and predictive biomarkers of canine osteosarcoma. **Vet J**. v. 185, p. 28–35, 2010.

- SETOGUCHI, A. et al. Aberrations of the p53 tumor suppressor gene in various tumors in dogs. **Am J Vet Res.** v. 62, p. 433–439, 2001.
- SIMPSON, S. et al. Molecular Characterisation of Canine Osteosarcoma in High Risk Breeds. **Cancers.** v. 12, p. 2405, 2020
- SKORUPSKI, K. A. et al. Carboplatin versus alternating carboplatin and doxorubicin for the adjuvant treatment of canine appendicular osteosarcoma: a randomized, phase III trial. **Veterinary and Comparative Oncology.** v. 14, p. 81–87, 2016.
- SLAYTER, M. V. **Histological classification of bone and joint tumors of domestic animals.** Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology. 1994.
- SPODNICK, G. J. et al. Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978–1988). **J Am Vet Med Assoc.** v. 200, n. 7, p. 995–999, 1992.
- STRAW, R. C. et al. Management of canine appendicular osteosarcoma. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice.** v. 20, p. 1141–1161, 1990.
- SZEWCZYK, M. et al. What do we know about canine osteosarcoma treatment. **Vet Res Commun.** v. 39, p. 61-7, 2015.
- THOMPSON, R. R., POOL, K. G. Tumors of bones. *In:* Meuten DJ (ed) **Tumors in domestic animals.** 4 ed. Ames: Iowa State Press, 2002, p. 245–318, 2002.
- THRALL, D. E. Características Radiográficas dos Tumores Ósseos e da Infecção Óssea. *In:* _____ **Diagnóstico de Radiologia Veterinária.** 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- UNNI, K. K. Osteosarcoma. *In:* _____ **Dahlin's bone tumors.** 5 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996, p. 143–183.
- VARSHNEY, J. et al. Understanding the Osteosarcoma Pathobiology: A Comparative Oncology Approach. **Vet. Sci.,** v. 3, 2016.
- WATERS, D. J., WILDASIN, K. Cancer clues from pet dogs. **Sci Am.** v. 295, n. 6, p. 94-101, 2006.
- WITHERS, S. S. et al. Association of macrophage and lymphocyte infiltration with outcome in canine osteosarcoma. **Vet. Comp. Oncol.** v. 17, p. 49-60, 2019.
- WITHROW, S. J., DOIGE, C. E. En bloc resection of a juxtacortical and 3 intra-osseous osteosarcomas of the zygomatic arch in dogs. **J Am Anim Hosp Assoc.** v. 16, p. 867–872, 1980.
- WITHROW, S. J., WILKINS, R. M. Cross talk from pets to people: translational osteosarcoma treatments. **ILAR J.** v.51, n. 3, p. 208-13, 2010.
- WRIGLEY, R. H. Malignant versus nonmalignant bone disease. **Vet Clin North Am Small Anim Pract.** v. 30, p 315–347, 2000.
- YAMAMOTO, T. et al. Reimplantation of autoclaved or irradiated cortical bones invaded by soft tissue sarcomas. **Anticancer Research.** v. 22, p. 3685–3690, 2002.

APÊNDICE A – EXAMES DE SANGUE

	VR	Dia 0	Dia 16	Dia 36	Dia 57	Dia77	Dia 99	Dia 113
<i>Ht (%)</i>	37-55	39	38	39	37	36	37	36
<i>Leucócitos (cel/μL)</i>	6.000-17.000	20.000	28.000	12.100	8.600	15.900	25.700	14.700
<i>Neut. seg. (cel/μL)</i>	3.000-11.500	8.200	24.920	8.470	5.934	11.766	20.303	12.789
<i>Neut. bast. (cel/μL)</i>	0-300	0	0	0	0	0	0	0
<i>Eosinófilos (cel/μL)</i>	100-1.250	7.200	0	1.089	688	159	0	0
<i>Monócitos (cel/μL)</i>	150-1.350	1.000	1.680	847	430	2.226	4.369	294
<i>Linfócitos</i>	1.000-4.800	3.600	1.400	1.694	1.548	1.749	1.028	1.617
<i>Plaquetas (cel/μL)</i>	200.000-500.000	180.000	†	220.000	200.000	600.000	300.000	†
<i>ALT (U/L)</i>	<102	35	64	–	–	208	259	548
<i>FA (U/L)</i>	<156	–	177	84	–	–	–	–

† agregação plaquetária