

JULIANA SPURI TAFNER DE MORAES

OSTEOSSARCOMA APENDICULAR
REVISÃO DE LITERATURA

*Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação Apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus
de Botucatu, SP, para obtenção do grau
de médico veterinário*

Preceptor: Prof. Ass. Dr. José Joaquim Tilton Ranzani

Botucatu
2009

JULIANA SPURI TAFNER DE MORAES

OSTEOSSARCOMA APENDICULAR
REVISÃO DE LITERATURA

*Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação Apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus
de Botucatu, SP, para obtenção do grau
de médico veterinário*

Área de concentração: Cirurgia de Pequenos Animais

Preceptor: Prof. Ass. Dr. José Joaquim Tilton Ranzani

Coordenador de estágios: Prof. Ass. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Botucatu
2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA
INFORMAÇÃO
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Moraes, Juliana Spuri Tafner de.

Osteossarcoma apendicular: revisão de literatura / Juliana Spuri Tafner de Moraes. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Trabalho de conclusão (bacharelado – Medicina Veterinária) –
Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia, Botucatu, 2009

Preceptor: José Joaquim Titton Ranzani

1. Cão - Doenças 2. Cão - Câncer

Palavras-chave: Cão; Neoplasia; Osteossarcoma; Tumor ósseo

***“Atrás de cada linha de chegada
há uma de partida.”***

(Autor desconhecido)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. REVISÃO DE LITERATURA	7
2.1 LOCALIZAÇÃO	7
2.2 COMPORTAMENTO BIOLÓGICO	9
2.3 SINAIS CLÍNICOS	9
2.4 DIAGNÓSTICO	9
2.4.1 EXAME RADIOGRÁFICO	9
2.4.2 HISTOPATOLOGIA E CITOPATOLOGIA	10
2.4.3 CINTILOGRAFIA ÓSSEA	11
2.4.4 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	11
2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	11
2.6 ESTADIAMENTO	12
2.7 TRATAMENTO	12
2.7.1 AMPUTAÇÃO	12
2.7.2 CIRURGIA COM PRESERVAÇÃO DO MEMBRO	13
2.7.3 QUIMIOTERAPIA	16
2.7.4 IMUNOTERAPIA E TERAPIA GÊNICA	18
2.7.5 RADIOTERAPIA	19
2.7.6 BIFOSFONATOS	19
3. CONCLUSÃO	20
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

RESUMO

O osteossarcoma é o tumor ósseo primário mais comum em cães. Atinge principalmente cães de raças grandes a gigantes com idade entre 7 e 8 anos e sua etiologia não é bem definida. Caracteriza-se por ser um tumor maligno mesenquimatoso produtor de matriz óssea. Tem predileção pela região metafisária do esqueleto apendicular, porém também pode acometer sítios do esqueleto axial, bem como tecidos moles. A região distal do rádio é a mais acometida. O seu diagnóstico definitivo se dá basicamente através do histórico, exame físico, exame radiográfico e biópsia. O pulmão é o local de predileção para metástase deste tipo de tumor. O principal tratamento do osteossarcoma é a amputação do membro acometido para controle local juntamente com a quimioterapia sistêmica para o manejo de micrometástases. Técnicas cirúrgicas que visam à preservação do membro também vêm sendo desenvolvidas. Essas técnicas podem ser alternativas a amputação para animais que apresentam alguma contra-indicação ou quando o proprietário não aceita a perda do membro. Meios alternativos de tratamento paliativo do osteossarcoma têm sido estudados como a radioterapia local e sistêmica, imunoterapia, terapia gênica e o uso dos bifosfonatos. O presente trabalho tem como objetivo apresentar os principais aspectos de diagnóstico e tratamento do osteossarcoma do esqueleto apendicular.

ABSTRACT

Osteosarcoma is the most common primary bone cancer in dogs. It affects most commonly dogs of big or giant breeds with 7 to 8 years and the etiology is unknown. Osteosarcoma is defined as a bone matrix-producing malignant mesenchymal tumor and has a predilection for the metaphyseal region of appendicular skeleton, however, it can affect axial skeleton and soft tissues. Distal radius is the most commonly affected site. The definitive diagnosis of osteosarcoma can be obtained with history, physical examination, radiographs and biopsy. Lung is the most common organ for metastatic disease. The mainly treatment for osteosarcoma is limb amputation and systemic chemotherapy for metastatic disease control. Limb-sparing surgery is a viable alternative to amputation for dogs with concomitant conditions that impede limb amputation. Palliative treatments for osteosarcoma have been studied such as local and systemic radiotherapy, immunotherapy and biphosphonates. This study has the objective of presenting the aspects of diagnosis and treatment for appendicular osteosarcoma.

1. INTRODUÇÃO

Osteossarcoma é um tumor ósseo primário maligno caracterizado pela formação de osteóide ou osso por células tumorais (ATHANASOU, 2001). É um tumor raro entre os animais domésticos porém se trata do tumor ósseo primário mais comum em cães (CAVALANTI *et al.*, 2004). Este tumor atinge principalmente cães de meia idade à idosos. A idade média de ocorrência do osteossarcoma é de 7 a 8 anos. Cães de raças grandes a gigantes, ou seja, com peso corporal de mais de 20 quilos são predispostos. Dentre as raças mais atingidas estão: São Bernardo, Setter Irlandês, Doberman, Pastor Alemão, Golden Retriever, Fila Brasileiro (STRAW, 1996).

O osteossarcoma também é o tumor ósseo mais comum que atinge raças pequenas e representa 43% de todos os tumores ósseos (comparado a 80% em cães de raças grandes a gigantes). Outra particularidade do osteossarcoma em cães pequenos é que estes são atingidos mais comumente no esqueleto axial. 70% das neoplasias ósseas em cães pequenos estão localizados no esqueleto axial enquanto apenas 28% destas ocorrem no esqueleto axial em cães de grande porte (COOLEY e WATERS, 1997).

Os machos são diagnosticados 1,1 a 2 vezes mais frequentemente do que as fêmeas (TERRACINI e GLICKMAN, 1998; DERNELL, 2003; ENDICOTT, 2003). Segundo Thompson e Pool (2002), os machos são mais atingidos do que as fêmeas quando se trata de osteossarcoma do esqueleto apendicular e não de osteossarcoma do esqueleto axial, como foi observado por Heyman *et al.* (1992), os quais afirmam serem as fêmeas atingidas até 2 vezes mais que os machos quando se trata dessa última localização do tumor. Contudo, 75% dos osteossarcomas ocorrem no esqueleto apendicular (DERNELL, 2003; ENDICOTT, 2003). Outros autores negam que haja predileção com relação ao sexo para a incidência de osteossarcoma como Spodnick (1992).

O objetivo desse trabalho é apresentar técnicas e tendências para o diagnóstico e tratamento do osteossarcoma apendicular em cães.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 LOCALIZAÇÃO

A região metafisária é a mais comumente afetada nos ossos longos (O'BRIEN *et al.*, 1993). Segundo dados da literatura, os membros torácicos são duas vezes mais

atingidos do que os membros pélvicos (DERNELL, 2003; ENDICOTT, 2003). O rádio é mais atingido em sua porção distal e o úmero em sua porção proximal (“longe do cotovelo”), enquanto a tíbia é mais atingida em sua porção proximal e o fêmur em sua porção distal (“próximo do joelho”) (O'BRIEN *et al.*, 1993).

A maioria dos osteossarcomas é de origem central ou medular, porém, podem surgir da superfície do osso, sem envolvimento da medula (POOL, 1990). Em humanos os osteossarcomas de origem superficial podem ser classificados, de acordo com os achados radiográficos, fatores patológicos, histopatológicos e biológicos, em: osteossarcoma parosteal, osteossarcoma periosteal e osteossarcoma de superfície de alto grau (RAYMOND, 1991). Somente o osteossarcoma periosteal e o osteossarcoma parosteal vêm sendo comumente citados na literatura veterinária, porém, Moores *et al.* (2003) descreveram um caso de osteossarcoma de superfície de alto grau em uma cadela da raça cocker spaniel de 16 kg e oito anos de idade. Essa classificação auxilia na diferenciação de formas que são relativamente mais benignas (RAYMOND, 1991).

O osteossarcoma parosteal cresce a partir do tecido conectivo de formação do perióstio (POOL, 1990). Ele é tipicamente composto por bem diferenciado, porém maligno, tecido fibroso, esquelético ou cartilaginoso (POOL, 1990; WOODARD, 1997). Tanto na literatura veterinária quanto na humana, o osteossarcoma parosteal é caracterizado por apresentar crescimento lento, com um quadro clínico de curso longo e significativamente melhor prognóstico do que o osteossarcoma central (DERNELL *et al.*, 2001; WEISBRODE e DOIGE, 2001).

O osteossarcoma periosteal cresce a partir do perióstio e é um tumor raro em cães (BRACKER *et al.*, 1998). Ele tende a aparecer mais frequentemente na superfície da diáfise do que da metáfase do osso (POOL, 1990). Histologicamente, em cães, o osteossarcoma periosteal é, na maioria das vezes, moderadamente diferenciado (POOL, 1990; WOODARD, 1997; BRACKER *et al.*, 1998), porém, alguns deles vêm sendo descritos como de alto grau e similar ao osteossarcoma central (POOL, 1990, DERNELL *et al.*, 2001). Em humanos, o osteossarcoma periosteal é descrito como de baixo a intermediário grau, baseando-se nas características histológicas e o comportamento biológico do mesmo (RAYMOND, 1991).

O osteossarcoma de alto grau é um sarcoma osteoblástico de comportamento agressivo e prognóstico ruim. Não fosse a sua localização periperál, ele não poderia ser histologicamente diferenciado do osteossarcoma intramedular (SCHAJOWIEZ, 1988; POOL, 1990).

2.2 COMPORTAMENTO BIOLÓGICO

O comportamento biológico do osteossarcoma se apresenta bem definido. É caracterizado como um tumor agressivo e infiltrativo com grande potencial de metástase (CAVALCANTI, 2004; CHUN, 2006). O órgão de predileção de metástase para este tipo de tumor é o pulmão (DERNELL *et al.*, 2007), embora o osteossarcoma também seja capaz de ocasionar metástase em praticamente todos os locais do organismo do animal como trato gastrointestinal, ossos, fígado e linfonodos (OGILIVIE, 1993, SPODNICK, 1992). Apenas 10% dos animais diagnosticados exibem evidências radiográficas de metástase pulmonar, contudo, cerca de 98% apresentam micrometástases pulmonares no momento do diagnóstico (DERNELL, 2007).

2.3 SINAIS CLÍNICOS

O sinal clínico mais comum do osteossarcoma do esqueleto apendicular é a claudicação. Seu início pode ser agudo e geralmente não responde ao tratamento com antiinflamatórios não esteróides. Essa claudicação pode se apresentar inicialmente intermitente e evoluir para um quadro mais grave. Traumas podem exacerbar esse sinal clínico (GARZOTTO e BERG, 2007). O membro pode apresentar tamanho aumentado e a área afetada, consistência firme. O descréscimo progressivo do apoio do membro pode causar atrofia muscular. Fratura patológica do membro afetado também pode ocorrer (STRAW, 1996).

2.4 DIAGNÓSTICO

Na maioria dos casos, apenas o histórico, exame físico e radiografias são suficientes para estabelecer um diagnóstico presumível de osteossarcoma apendicular (GARZOTTO e BERG, 2007). Porém para se obter um diagnóstico definitivo do osteossarcoma outros meios diagnósticos devem ser requisitados.

2.4.1 EXAME RADIOGRÁFICO

As características radiográficas do tumor ósseo são lesões líticas e proliferativas, aumento de volume de tecidos moles, calcificação que se estende a esses tecidos formando espículas periosteais dando um aspecto de explosão e presença de “Triângulo de Codman” que se caracteriza por uma reação óssea entre córtex e periósteo. Além disso, essa neoplasia raramente atravessa a cápsula articular (DERNELL, 2003;

LIPTAK *et al.*, 2004; OGILVIE, 2004). Lesões osteolíticas severas podem causar descontinuidade do córtex e consequente fratura patológica (BERG, 1996; DALECK *et al.*, 2002). O exame radiográfico também é importante para a pesquisa de metástase nos pulmões. Caso a doença metastática seja confirmada pelo exame radiográfico o prognóstico torna-se extremamente reservado e a quimioterapia pode não prolongar a sobrevivência do animal (OGILVIE, 1993).

2.4.2 HISTOPATOLOGIA E CITOPATOLOGIA

Quando o histórico, os sinais clínicos, o exame físico e o exame radiográfico são compatíveis com neoplasia óssea, o oncologista pode optar pela amputação sem biópsia pré-operatória. Caso haja razões de dúvida ou exigência de um diagnóstico definitivo por parte do proprietário, a biópsia pré-operatória pode ser realizada (BERG, 1996).

A biópsia óssea é o meio diagnóstico utilizado para confirmar a presença de osteossarcoma. Devido à fraqueza característica do osso doente, a técnica utilizada deve ser cuidadosa para evitar fraturas. As amostras devem ser coletadas do centro da lesão porque uma amostra coletada de uma região ao redor da lesão pode apenas indicar reação óssea, o que não confirma o diagnóstico (HENRY, 2007). A biópsia óssea requer sedação e anestesia local ou geral. Pode ser realizada com um trépano de Michele que garante uma amostra de um núcleo ósseo maior, porém predispõe a fratura patológica, ou uma agulha de biópsia de medula óssea de Jamshidi (GARZOTTO e BERG, 2007). Essa última técnica apresenta precisão de 91,9% para diferenciação do tumor de outras doenças, e 82,3% de precisão para diagnóstico específico de tumor (HENRY, 2007). Após a cirurgia deve-se sempre realizar o exame histológico da lesão, ainda que se tenha feito biópsia pré-operatória (GARZOTTO e BERG, 2007).

O aspecto histológico do osteossarcoma é variável (POOL, 1990). O tumor é composto de células fusiformes malignas que produzem osteóides. O osteossarcoma pode ser dividido em subgrupos que incluem: osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, osteoclástico, indiferenciado e telangiectásico. Em cães, não existe diferença em relação ao comportamento biológico e prognóstico entre esses subgrupos histológicos (JOHNSON e HULSE, 2005).

A citologia por aspiração por agulha fina é capaz de diferenciar lesões não-malignas de malignas (HENRY, 2007), porém, frequentemente é difícil identificar o tipo exato de sarcoma baseado na citologia isoladamente (REINHARDT *et al.*, 2005). Em um estudo, de 32 amostras examinadas, a citologia indicou sarcoma com uma

sensibilidade de 97% e especificidade de 100%. Essa técnica tem como vantagens ter um baixo custo e ser minimamente invasiva (BRITT *et al.*, 2007). Embora possa ter valor diagnóstico e evitar a necessidade de biópsia, um resultado negativo dessa técnica não descarta a neoplasia (SAMII, 1999). O emprego de agulha calibre 40 x 12 permite obter material mais adequado para análise citopatológica, visto que o osteossarcoma é uma neoplasia de consistência dura e pouco esfoliativa (O'ROURKE, 1983).

2.4.3 CINTILOGRAFIA ÓSSEA

A cintilografia óssea é um método de diagnóstico por imagem capaz de detectar mudanças precoces no metabolismo ósseo (JORDA e MATIS, 2004). É um método muito sensível para detectar metástases ocultas em tecido ósseo em cães com osteossarcoma, mediante o uso de ^{99m}Tc MDP (metileno difosfato marcado com tecnécio ^{99m}) (BERG *et al.*, 1990). Essa técnica possui alta sensibilidade para identificar reações ósseas, porém, não é específica para identificar sítios ósseos neoplásicos. Qualquer área com reação osteoblástica é indenticada, inclusive infecção e osteoartrite (STRAW, 1996).

2.4.4 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Essas duas técnicas, assim como a cintilografia óssea, podem ser úteis para avaliar a extensão do tumor. Essa avaliação pode auxiliar o correto planejamento cirúrgico em pacientes candidatos a cirurgia com preservação do membro. O uso da ressonância magnética para a avaliação de osteossarcoma tem sido estudado e oferece resultados mais precisos para avaliação da extensão intramedular do tumor quando comparado ao uso de tomografia computadorizada e cintilografia óssea (LUCROY, 2005).

2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os diagnósticos diferenciais para o osteossarcoma incluem outras neoplasias ósseas primárias ou metastáticas, osteomielites bacterianas e micoses sistêmicas (DALECK *et al.*, 2002; JOHNSON e HULSE, 2005).

2.6 ESTADIAMENTO

Um dos mais importantes fatores para determinar o tratamento do animal com osteossarcoma é o estadiamento da doença no momento do diagnóstico.

Há um sistema de estadiamento cirúrgico do osteossarcoma baseado no grau de histologia (G), localização anatômica do sítio primário do tumor (T) e metástases regionais ou distantes (M). Três estágios são descritos: Estágio I – lesões de baixo grau de malignidade sem metástase (G₁); Estágio II – lesões de alto grau de malignidade sem metástase (G₂); e Estágio III – metástase na região ou distante independente do grau histológico (G₃). Esses estágios são subdivididos de acordo com a localização anatômica do tumor em A (T₁) – intracompartimental (limitados ao espaço intra-ósseo ou intra-articular) e B (T₂) – extracompartimental (tumores que se estendem além do periósteo e nos tecidos moles adjacentes). A maioria dos animais com osteossarcoma apresenta o estágio IIB (DERNELL *et al.*, 2007).

2.7 TRATAMENTO

2.7.1 AMPUTAÇÃO

A amputação do membro acometido é a principal técnica utilizada para a ressecção do tumor em cães com osteossarcoma apendicular. Esta técnica promove alívio da dor com pouco ou nenhum decréscimo da mobilidade bem como qualidade de vida do animal (MOORES, 2005). Além do alívio da dor, a amputação tem como vantagens sobre a cirurgia de preservação do membro a ressecção total do tumor primário, ser uma técnica mais simplificada e apresentar menor risco de complicações (STRAW, 1996).

A grande maioria dos cães com osteossarcoma apendicular é candidata a amputação, exceto cães de raças gigantes, cães pesados com tumor no membro torácico ou com graves alterações ortopédicas (BERG, 1996; STRAW, 1996; DALECK, 2002). Apesar do alívio do desconforto local essa modalidade terapêutica dificilmente resulta em cura (STRAW, 1996). A vida média para animais tratados apenas com amputação do membro é de cerca de 4 meses e apenas 10% dos animais sobrevivem por mais de um ano depois da cirurgia (MOORES, 2005).

A margem de segurança para que haja ressecção total do tumor é de, no mínimo, três centímetros (BERG, 1996). As neoplasias de membro torácico são removidas por

meio de amputação total do quarto dianteiro. Prefere-se a remoção da escápula à desarticulação do ombro porque essa técnica propicia menor risco de recidiva de tumores em úmero proximal, é mais confortável para o animal e esteticamente mais aceitável (GARZOTTO e BERG, 2007). Em caso de tumores que envolvem a escápula proximal, a escapulectomia parcial ou total pode ser executada como um procedimento de preservação do membro (KIRPENSTEIJN, 1994; TROUT *et al.*, 1995).

Quando o osteossarcoma atinge o membro pélvico a amputação pode ser realizada por meio de osteotomia até o terço proximal do corpo do fêmur ou desarticulação coxofemoral. Essa última técnica sempre é realizada em caso de tumor femoral distal a fim de prevenir a recidiva local. Apesar de ser uma técnica mais complexa do que a amputação completa do corpo do fêmur, a desarticulação coxofemoral apresenta maior conforto para os animais nos primeiros dias após a cirurgia. Realiza-se hemipelvectomy subtotal nos casos de tumor de fêmur proximal (GARZOTTO e BERG, 2007). Nas lesões de pelve pode-se proceder a hemipelvectomy parcial e total com excelentes resultados funcionais (STRAW *et al.*, 1992).

2.7.2 CIRURGIA COM PRESERVAÇÃO DO MEMBRO

A cirurgia com preservação do membro, denominada “Limb-Sparing”, é indicada para animais que apresentam doença neurológica ou ortopédica preexistente ou cujos proprietários não concordam com a amputação (DERNELL *et al.*, 2007). A cirurgia preservadora do membro envolve a remoção do tumor local com bordas amplas ou marginais. O osso removido é comumente substituído por um aloenxerto (DERNELL, 2007). A função do membro tem se mantido boa a excelente na maioria dos animais e a sobrevida não tem sido afetada com a ressecção do tumor primário apresentando margem de segurança adequada (STRAW e WITHROW, 1996).

A terapia adjuvante em combinação a cirurgia no local da enfermidade é considerada essencial para o controle da doença. Os cães com tumor limitado a menos de 50% de comprimento do osso radiograficamente acometido são candidatos potenciais. Mais de 50% de comprimento envolvido faz com que a fixação do implante ao osso hospedeiro remanescente seja mais difícil, aumentando potencialmente as chances de falha ortopédica. Um componente de tecido mole de pequeno a moderado é preferível para a cirurgia de preservação do membro. Grandes componentes de tecido

mole tornam a ressecção do osteossarcoma menos bem-sucedida devido à elevada chance de sementeira do tumor (DERNELLE, 2007).

Em cães, o rádio distal ou ulna são os locais mais propícios para a cirurgia porque a função do membro é boa após cirurgia e artrodese carpal. Reconstrução de outros sítios com aloenxertos corticais seguida de artrodese está associada a um alto índice de complicações e pior função do membro (LIPTAK, *et al.*, 2004; DERNELLE *et al.*, 2007).

A cirurgia com preservação do membro é uma técnica complicada e requer uma equipe multidisciplinar formada por veterinários cirurgiões, oncologistas, radiologistas, patologistas e técnicos (DERNELLE *et al.*, 2007). Embora a cirurgia preservadora do membro não comprometa a sobrevivência do paciente comparada à amputação, a taxa de complicações é alta. Recidiva do tumor, infecções profundas e outros problemas que são raros após a amputação são comuns após a cirurgia preservadora do membro. O custo e o comprometimento do proprietário para a cirurgia são maiores quando comparados à amputação e se ocorrerem complicações, esses fatores podem se multiplicar exponencialmente. Os proprietários devem estar cientes de todos os fatores envolvidos na cirurgia antes que seja assumido um comprometimento com o tratamento (DERNELLE, 2007).

Os aloenxertos corticais têm sido tradicionalmente utilizados na reconstrução do membro, especialmente do rádio. Um pré-requisito para a cirurgia, portanto, é o banco de aloenxertos ósseos corticais congelados e esterilizados (STRAW, 1996).

De modo geral, a técnica utilizada em rádio distal baseia-se na ressecção em bloco dos tecidos ósseo e moles afetados, criando um amplo defeito cirúrgico. O tecido ósseo é seccionado com auxílio de serra oscilatória, três a cinco centímetros proximais à margem radiográfica do tumor. Os músculos unidos à pseudocápsula do tumor são transeccionados, mantendo-se dois a três centímetros de margem de tecido mole com características normais. Cuidado especial deve ser tomado para preservar a vascularização principal, devendo a mesma ser desviada, medial ou lateralmente. Vasos de grande calibre associados ao tumor são ligados. O enxerto cortical congelado a fresco é descongelado em solução salina com adição de antibiótico. A cartilagem é removida, bem como a gordura medular e debris celulares. O aloenxerto é fixado, utilizando-se placa de compressão dinâmica e os princípios de fixação interna (ASIF/AO). Geralmente é realizada artrodese da articulação carpal. O canal medular do enxerto é preenchido com polimetilmetacrilato associado à amicacina, objetivando promover

suporte ao parafuso durante a revascularização do enxerto e atuar como reservatório para o antibiótico. Geralmente, a quimioterapia (cisplatina) em polímeros é implantada. Um dreno de sucção fechado é inserido adjacente ao aloenxerto e a ferida é ocluída. O membro é apoiado em bandagem almofadada e o dreno normalmente é removido um dia após a cirurgia (DERNELL *et al.*, 2007).

A maioria dos cães utiliza o membro relativamente bem após 10 dias da cirurgia. É importante prevenir a automutilação após a cirurgia e colares elizabetanos são utilizados quando necessários. O edema pós-operatório pode ser considerável, no entanto, cessa em duas semanas. A restrição dos exercícios é recomendada nas 3 a 4 primeiras semanas para a cicatrização dos tecidos moles. Depois desse período é importante que o uso do membro seja encorajado, para que não ocorra contratura por flexão dos dígitos. O suporte prematuro de peso poderá diminuir a ocorrência e incidência de edema pós-operatório. (DERNELL, 2007).

Há na literatura algumas variações da técnica principalmente para locais em que a técnica acima descrita costuma não ter um bom resultado. Uma nova técnica visa a preservação da função da articulação adjacente cuja perda é o fator mais limitante ao sucesso dos procedimentos de preservação do membro em locais não distais do rádio ou da ulna. Essa técnica é baseada na osteotomia acima ou abaixo do local afetado e a remoção de tecidos moles do osso afetado. O feixe neuromuscular é afastado do osso acometido e o tumor é revolvido em torno do eixo local sobre tecido articular intacto. Uma única dose de 70Gy de irradiação é direcionada ao osso tumoral. O tecido mole é removido da massa e o osso irradiado é anatomicamente colocado e fixado na posição utilizando pino intra-medular bloqueado ou placa de compressão dinâmica ou ambos (DERNELL, 2007).

Outras variações da técnica têm sido utilizadas e estudadas como enxertos pasteurizados e o uso de transporte ósseo segmentar. A maioria destas técnicas é limitada pelo treinamento cirúrgico e habilidade, acesso a equipamentos especializados e experiência do cirurgião (LIPTAK *et al.*, 2006a). A técnica de autoenxerto pasteurizado é baseada na ressecção e pasteurização da área neoplásica afetada obtendo-se esterilização e morte das células tumorais e propiciando a esse enxerto autólogo função similar ao enxerto verdadeiro (KLEINER e SILVA, 2003; DERNELL *et al.*, 2007).

O método de transporte ósseo utiliza fixadores Ilizarov (circulares) e os princípios da distração osteogênica para criar osso no defeito produzido pela ressecção

do tumor (DERNELL *et al.*, 2007). Uma corticotomia proximal ou distal é realizada para liberar fragmento ósseo viável que será conduzido por tração lenta. Essa técnica elimina a necessidade de aloenxertos, diminuindo, dessa maneira, a incidência de infecções e eliminando preocupações sobre a falha do enxerto. No entanto, os cuidados posteriores com o fixador circular e a tração contrária constante são intensos. A dedicação do proprietário bem como as constantes reavaliações são importantes para o sucesso do procedimento (JOHNSON e HULSE, 2005).

Outra técnica que preserva a função do membro é realizada mediante a utilização de endopróteses de aço cirúrgico 316 L. Essa técnica apresenta como vantagens a pronta disponibilidade do implante sem necessidade de equipamento especial, ausência de necessidade de banco de ossos ou aparelhos de radioterapia. As propriedades biomecânicas superiores dos membros reconstituídos com endoprótese podem diminuir a taxa de falência (LIPTAK *et al.*, 2006b). O uso de material inerte biologicamente diminui a incidência e a gravidade de infecção pois são evitadas reações a corpo estranho induzidas por material alogênico (TORBERT *et al.*, 2005; VANDEVORD *et al.*, 2005).

2.7.3 QUIMIOTERAPIA

A realização da ressecção cirúrgica como único tratamento em pacientes com osteossarcoma sem evidências de metástases está associada a uma sobrevida média de cerca de 19 semanas (SPODNICK, *et al.*, 1992). Segundo a literatura, em cães com osteossarcoma tratados com cirurgia e quimioterapia a sobrevida máxima atingia 1 ano e 2 anos em 38-68% e 10-28% dos casos, respectivamente (BERG, 1992, 1995). Portanto, a quimioterapia associada à excisão cirúrgica aumenta a sobrevida dos pacientes com osteossarcoma porque diminui a ocorrência de metástases. Porém, a resposta a quimioterapia depende da individualidade de cada animal, tornando-se imprevisível. O fármaco citotóxico tem como objetivo diminuir a carga total do tumor, prolongar o intervalo livre da doença, melhorando a qualidade de vida e propiciando alívio aos sintomas associados à doença (BERG, 1996; DALECK *et al.*, 2002).

As drogas quimioterápicas que têm mostrado eficácia no tratamento do osteossarcoma são a cisplatina, a doxorubicina e a carboplatina. Pode-se iniciar a quimioterapia adjuvante tão logo se removam os pontos da sutura de pele (10 a 14 dias), independente do tipo de cirurgia realizada (GARZOTTO e BERG, 2007). A

quimioterapia quando iniciada precocemente pode inibir a cicatrização da ferida e promover a supressão da medula óssea (BERG, 1996).

Cisplatina é o agente quimioterápico de primeira escolha para o tratamento do osteossarcoma (DERNELL *et al.*, 2007), porém é um agente nefrotóxico e emetogênico (CHUN, 2006). O uso dessa droga requer avaliações dos parâmetros renais e hematológicos antes de cada sessão de quimioterapia. Os exames hematológicos, anteriores à administração da cisplatina, devem apresentar taxas superiores a 3000 neutrófilos/dl, 75000 plaquetas/dl, níveis normais de nitrogênio uréico não-protéico sanguíneo (BUN) e creatinina e densidade urinária em torno de 1035, sem que haja sedimentos anormais. Sob essas circunstâncias, a probabilidade de complicações decorrentes do tratamento torna-se menor (BERG, 1996; DALECK *et al.*, 2002; RODASKI e DENARDI, 2004). Além disso, essa droga quer um protocolo de diurese para prevenir nefrotoxicidade. O protocolo de diurese usado mais comumente envolve 4 horas de pré-tratamento com 18.3 ml/kg/h de solução salina a 0.9%, administrada por via intravenosa (IV), seguido de 20 minutos de infusão IV de cisplatina diluída em um volume de solução salina a 0.9% que permita a mesma taxa de infusão do pré-tratamento (18.3 ml/kg/h). A infusão de cisplatina é seguida por mais 2 horas de infusão de solução salina a 0.9% na taxa de 18.3 ml/kg/h (DERNELL, *et al.*, 2007). A dose recomendada de cisplatina é de 70 mg/m² de superfície corpórea a cada 3 semanas por 4 a 6 semanas (CHUN, 2006). Náuseas, vômitos, anorexia moderada a grave e supressão da medula óssea são efeitos colaterais graves e indicativos da suspensão do tratamento (BERG, 1996).

A eficácia da doxorubicina é semelhante a da cisplatina, porém ela tem sido menos pesquisada. A dose da doxorubicina é de 30 mg/m² de superfície corpórea por via intravenosa a cada 2 semanas (BERG, 1996). A vantagem da doxorubicina sobre a cisplatina é que ela não requer um protocolo de tratamento diurético, porém, pode causar grave necrose tecidual em caso de extravasamento, e requer, portanto, extremo cuidado para que o cateter seja posicionado adequadamente (GARZOTTO e BERG, 2007). A sua toxicidade potencial envolve supressão da medula óssea, colite hemorrágica transitória e cardiotoxicidade (BERG, 1996). Os animais devem ser submetidos ao exame ecocardiográfico antes da administração de doxorubicina, particularmente quando se constata arritmia ou sopro cardíaco (GARZOTTO e BERG, 2007).

Como a cisplatina e a doxorubicina apresentam diferentes mecanismos de ação, o uso concomitante dessas duas drogas pode prolongar o tempo de sobrevivência dos pacientes (GARZOTTO e BERG, 2007). Neste caso, a dose de doxorubicina seria de 20 mg/m² e, em seguida, a de cisplatina de 60 mg/m², infundidas por via intravenosa. O protocolo de diurese pode ser utilizado (BERG, 1996). No entanto, há controvérsias na literatura quanto ao aumento de sobrevivência dos animais em estudos que utilizavam as drogas sozinhas ou simultaneamente (CHUN, 2006).

A carboplatina foi desenvolvida para o uso humano como objetivo de minimizar os efeitos adversos da cisplatina incluindo náusea, vômito, nefrotoxicidade e mielodpressão. Essa droga pode ser utilizada em cães sem diurese salina, porém é mais cara que a cisplatina (GARZOTTO e BERG, 2007). A sobrevivência conseguida com a carboplatina tem sido comparável à sobrevivência adquirida com o uso da cisplatina em cães com osteossarcoma (BERGMAN, *et al.*, 1996). A dose recomendada é de 300mg/m², administrada a cada 3 semanas, totalizando 4 aplicações (DERNELL *et al.*, 2007).

2.7.4 IMUNOTERAPIA E TERAPIA GÊNICA

A imunoterapia pode ser um tratamento coadjuvante a quimioterapia porque apresenta ação anti-neoplásica, sem sobrepor mecanismos ou aumentar a toxicidade. O tripeptídeo muramil-fosfatidiletanolamina encapsulado em lipossomo (L-MTP-PE), encontrado na parede de células bacterianas, é uma substância que atua como imunomodulador, aumentando a atividade tumoricida de macrófagos e monócitos e elevando as concentrações de outras substâncias imunomediadoras, como o fator de necrose tumoral, a proteína C-reativa e as interleucinas 1 e 6 (MACEWEN e KURZMAN, 1996).

Quando utilizado em associação a doxorubicina, o L-MTP-PE, aumentou a presença de células mononucleares e fatores de necrose tumoral (SHI, *et al.*, 1993). O tempo médio de sobrevivência também apresentou aumento em cães tratados com amputação e cisplatina e, em seguida, imunoterapia quando comparados a animais tratados somente com amputação e cisplatina isoladamente (MACEWEN e KURZMAN, 1996).

A inserção de genes funcionais em células com genes defeituosos para substituir ou complementar esses genes causadores de doença é chamada de terapia gênica. A terapia com o gene Interleucina 2 pode ser utilizada em cães com osteossarcoma e tem

apresentado resultados promissores, melhorando a sobrevida em relação a controles não tratados. O gene da IL-2 tem função reguladora da resposta imune, oferecendo subsídio para que o sistema imune atue contra o tumor. Outro gene utilizado é o da endostatina que atua como inibidor da angiogênese (DERNELL *et al.*, 2001; KAMSTOCK *et al.*, 2006).

2.7.5 RADIOTERAPIA

Embora o osteossarcoma seja um tumor relativamente resistente a radiação, esta pode causar considerável necrose do osteossarcoma primário em cães. Dessa maneira, a radiação é usada como auxílio na contenção do tumor primário, aumentando as chances de sucesso do controle local do osteossarcoma após a excisão cirúrgica. Porém, a sua utilização para controlar o tumor primário ainda é controversia (DERNELL *et al.*, 2007). Segundo Zachos *et al.* (1999), uma significativa melhora na sobrevida (comparada a nenhum tratamento) não foi demonstrada em animais em que a radiação foi utilizada para substituir a cirurgia, mesmo combinada com quimioterapia sistêmica.

A radiação terapêutica paliativa para controlar dor óssea tem sido investigada e extensivamente aplicada na oncologia veterinária (GREEN *et al.*, 2002; MUELLER *et al.*, 2005). Um protocolo de 3 frações de 10 Gy instituídas em um período de 3 semanas, nos dias 0, 7 e 21, com dose total de 30 Gy, tem sido descrito como tratamento paliativo em osteossarcoma canino (McENTEE *et al.*, 1993). Ramirez *et al.* (1999) mostraram diminuição de dor e claudicação em mais de 70% dos animais tratados com radioterapia paliativa.

Um agente radiofarmacêutico, samarium-153-ethylenediamine-tetramethylene-phosphonic acid ($^{153}\text{Sm-EDTMP}$) é usado em humanos para controlar a dor causada por metástase óssea e está sendo empregado no tratamento de tumores ósseos primários e metastáticos em cães (LATTIMER *et al.*, 1990).

2.7.6 BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos formam uma família de drogas caracterizada pela habilidade em inibir a reabsorção óssea e farmacologicamente apresentam similar absorção, distribuição e eliminação (LIN, 1996). A habilidade de inibir a reabsorção óssea faz dos bifosfonatos agentes úteis no controle do metabolismo ósseo. Os bifosfonatos têm sido utilizados na oncologia veterinária no tratamento de tumores ósseos primários ou

metastáticos e terapia para hipercalcemia maligna. Essas drogas apresentam possível efeito antitumoral e antimetastático (TOMLIN *et al.*, 2000; VASILOPULOS e MACKIN, 2003).

Além do efeito inibitório nos osteoclastos, o que é benéfico para o controle da osteólise e hipercalcemia nos pacientes com câncer, os bifosfonatos também exercem diferentes efeitos nas células cancerígenas. Entre os efeitos dos bifosfonatos estão a indução da apoptose (SENARATNE *et al.*, 2002), inibição da angiogênese (WOOD *et al.*, 2002), redução da adesão de células tumorais a matriz óssea, estimulação de células γ e δ -T (SANTINI *et al.*, 2002) e inibição de matriz metaloproteinases (MMP) (TERONEN *et al.*, 1999). Os bifosfonatos também apresentam ação no controle da dor óssea causada por tumores ósseos (TOMLIN *et al.*, 2000).

As vias de administração dos bisfosfonatos incluem a via oral e intravenosa. No entanto, pela via oral, a absorção gastrointestinal pode ser pobre e uma dose inapropriada pode causar complicações esofagianas (PETER *et al.*, 1998). A depender do agente administrado, a via intravenosa pode implicar em nefrotoxicidade se a velocidade de infusão for muito rápida (ADAMI e ZAMBERLAN, 1996).

Em geral, os bisfosfonatos, especificamente os amino-bifosfonatos (pamidronato, alendronato, risedronato, zoledronato, ibandronato), aparentemente são seguros e podem inibir efeitos cancerígenos. Porém, mais estudos são necessários para avaliar os efeitos benéficos e maléficos dessas substâncias em cães e gatos.

3. CONCLUSÃO

O osteossarcoma é um tumor altamente maligno e agressivo e, geralmente leva a morte devido à doença metastática que se desenvolve a partir do tumor primário. A principal alternativa terapêutica realizada é a amputação do membro seguida de quimioterapia sistêmica. A amputação isoladamente não resulta em aumento da sobrevida do animal, mas torna a qualidade de vida melhor porque elimina a causa de dor e desconforto. Enquanto que a quimioterapia sistêmica controla a doença metastática e aumenta a sobrevida.

Técnicas cirúrgicas que preservam o membro vêm sendo desenvolvidas, porém, ainda apresentam alta taxa de complicações e recidiva. Tratamentos paliativos também

têm sido estudados, no entanto, é necessário um maior incentivo no desenvolvimento de pesquisas para que sejam obtidos resultados significativos e alternativas de tratamento que visam melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos animais acometidos.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMI, S.; ZAMBERLAN, N. Adverse effects of biphosphonates: a comparative review. **Drug. Saf.** v.14, p.158-170, 1996.

ATHANASOU, N. A. Osteosarcoma. In: **Pathological Basis of Orthopaedic and Reumatic Disease**. Arnold, London.,2001. p. 24-220.

BERG, J.B.; LAMB, C.R.; O'CALLAGHAN M.W. Bone Scintigraphy in the initial evaluation of dogs with primary bone tumors. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.196, p.917-920, 1990.

BERG, J.; WEINSTEIN, M.J; SCHELLING, S.H.; et al. Treatment of dogs with osteosarcoma by administration of cisplatin after amputation or limb-sparing surgery: 22 cases (1987-1990). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.200, p.2005-2008,1992.

BERG, J.; WEINSTEIN, M.J.; SPRINGFIELD, D.S; et al. Results of surgery and doxorubicin chemotherapy in dogs with osteosarcoma. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 206, p.1555-1560, 1995.

BERG, J. Canine osteosarcoma. Amputation and chemotherapy. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.26, p.111-119, 1996.

BERGMAN, P.J.; et al. Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma: 48 cases (1991-1993). **J. Vet. Intern. Med.**, v.10, p.76, 1996.

BRACKER, K. E., SCHULZ, K. S., SHUB, V., ZWAHLEN, C. & POWERS, B. E. Cystic Periosteal Osteosarcoma in the Tibia of a Dog. **Veterinary Comparative Orthopaedics and Traumatology**, v.11, p.190 – 192, 1998.

BRITT, T., CLIFFORD, C., BARGER A., MOROFF, S., DROBATZ, K., THACHER, C. and DAVIS, G. Diagnosing appendicular osteosarcoma with ultrasound-guided fine needle aspiration: 36 cases. **Journal of Small Animal Practice**, v.48, p.145-150, 2007.

CAVALCANTI, J.N. et al. Osteosarcoma in dogs: clinical-morphological study and prognostic correlation. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, v.24, p.299-305, 2004.

CHUN, R. Management of Canine Osteosarcoma: Wich Chemotherapeutic is Best? In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE. Orlando, 2006. Small Animal Edition, v.20.

COOLEY D.M., WATERS D.J. Skeletal Neoplasms of Small Dogs: A Retrospective Study and Literature Review. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v.33, p.11-13, 1997.

DALECK, C.R.; FONSECA, C.S.; CANOLA, J.C. Osteossarcoma canino. **Rev. Educ. Contin.**, v.5, p.233-242, 2002.

DERNELL W.S. Tumours of the skeletal system. In: Dobson J.M. & Lascelles B.X. (Eds). **Bsava Manual of canine and Feline Oncology**, 2nd ed. Gloucester: BSAVA, 2003. 180-191 p.

DERNELL, W. S., STRAW, R. C. & WITHROW, S. J. Tumor of the Skeletal System. In: **Small Animal Clinical Oncology**, 3rd edn. Eds S. J. Withrow and E. C. MacEwen. W. B. Saunders, Philadelphia, 2001. 378 – 417 p.

DERNELL, W.S. Cirurgia preservadora de membro locomotor para cães com neoplasia óssea. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**, 3^a ed. Barueri, SP : Manole. 2007. 2272-2284 p.

DERNELL, W.S., EHRHART, N.P., STRAW, R.C., VAIL, D.M. Tumors of skeletal system. In: **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 3^a ed. Ed. Saunders, 2007. 540-567 p.

ENDICOTT, M. Principles of treatment for osteosarcoma in dogs. **Clinical Techniques in Small Animals Practice.**,v.18, p.110-114, 2003.

GARZOTTO, C & BERG, J. Sistema Musculoesquelético. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**, 3^a ed. Barueri, SP : Manole. 2007. 2460-2469 p.

GREEN, E.M.; ADAMS, W.M.; FORREST, L.J.: Four fractions palliative radiotherapy for osteosarcoma in 24 dogs, **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v38, p.445-451, 2002.

HENRY, C. J. Osteosarcoma in Dogs. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION. Sidney. 2007

HEYMAN S. J., DIEFENDERFER D.L., GOLDSCHMIDT M. H. & NEWTON C.D. Canine axial skeletal osteosarcoma: a retrospective of 116 cases (1986 to 1989). **Veterinary Surgery.**, v.21, p.304-310, 1992.

JOHNSON, A.L.; HULSE, D.A. Neoplasias ósseas. In: FOSSUM, T.W. **Cirurgia de pequenos animais**. 2.ed. São Paulo: Roca. 2005. 1165-1176p.

JORDA, C.; MATIS, U. Bone Scintigraphy: an early indicator of disease or the last hope for diagnosis? In: ESVOT CONGRESS, 12. 2004. Munich.

KAMSTOCK, D. et al. Liposome–DNA complexes infused intravenously inhibit tumor angiogenesis and elicit antitumor activity in dogs with soft tissue sarcoma. **Cancer Gene Ther.**, v.13, p.306–317, 2006.

KIRPENSTEIJN, J. et al: Partial and total scapulectomy in the dog. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v.30, p.313, 1994.

KLEINER, J.A; SILVA, E.G. Tumores ósseos em pequenos animais. **Rev. Medvet**, v.1, p.21-33, 2003.

LATTMER, J.C.; CORWIN, L.A., STAPLETON, et al. Clinical and clinicopathologic effects of samarium-153-EDTMP administered intravenously to normal beagle dogs, **J. Nucl. Med.**, v.31, p.586-593, 1990.

LIN, J.H. Biphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. **Bone**, v.18, p. 75-855, 1996.

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. **Vet. Surg.**, v.35, p.518-533, 2006a.

LIPTAK, J.M. et al. Cortical bone graft and endoprosthesis in the distal radius of dogs: a biomechanical comparison of two different limb-sparing techniques. **Vet. Surg.**, v.35, p.150-160, 2006b.

LIPTAK, J.M.; DERNELL W.S.; EHRHART N.; et al: Management options for canine appendicular osteosarcoma: Curative-intent treatment. **Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.**, v26, p.186-197, 2004.

LUCROY, M.D. Advances in canine osteosarcoma. In: THE NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE. 2005. Orlando.

MACEWEN, E.G.; KURZMAN, I.D. Canine osteosarcoma. Amputation and chemotherapy. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.2, p.123-133, 1996.

McENTEE, M.C.; PAGE, R.L.; NOVOTNEY, C.A.; et al: Palliative radiotherapy of appendicular osteosarcoma, **Vet. Radiol. Ultrasound.**, v34, p.367-370, 1993.

MOORES A.P., BECK A.L., BAKER, J.F. High Grade Surface Osteosarcoma in a dog. **Journal of Small Animal Practice**, v.44, p218 – 220, 2003.

MOORES, A.S. Advances in osteosarcoma in dogs. In: WORLD SMALL ANIMAL ASSOCIATION CONGRESS, 30. 2005. Mexico City.

MUELLER, F.; POIRIER, V.; MELZER, K.; et al: Palliative radiotherapy with electrons of appendicular osteosarcoma in 54 dogs, **In Vivo**, v.19, p.713-716, 2005.

O'BRIEN, M.G.; STRAW, R.C.; WITHROW, S.J. Recent advances in the treatment of canine appendicular osteosarcoma. **Comp. Contin. Educ. Pract. Vet.**, v.15, p.939-940, 1993.

OGILVIE G.K., et al. Evaluation of Single-agent Chemotherapy for the Treatment of Clinically Evident Osteosarcoma Metastases in Dogs: 45 Cases (1987-1991). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.102, p.304, 1993.

OGILVIE, G.K. Tumores ósseos. In: ROSENTHAL, R.A. **Segredos em Oncologia Veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2004. 183-189p.

O'ROURKE, L.G. Cytologic technics: sampling, slide preparation, staining. **Med. Vet. Pract.**, v.1, p.185-189, 1983.

PETER, C.P.; HANDT, L.K.; SMITH, S.M. Esophageal irritation due alendronate sodium tablets: Possible mechanisms. **Dig. Dis. Sci.**, v.43, p.1998-2002, 1998.

POOL, P.R. Tumors of bone and cartilage. In: Moulton J.E.. **Tumors in domestic animals**, 3rd ed. Berkeley: University of California Press, 1990. 157p.

RAMIREZ, O.; DODGE, R.K.; PAGE, R.L.; et al. Palliative radiotherapy of appendicular osteosarcoma in 95 dogs, **Vet. Radiol. Ultrasound**, v.40, p.517-522, 1999.

RAYMOND, A.K. Surface Osteosarcoma. **Clinical Orthopedics and Related Research**, v.270, p.140-148, 1991.

REINHARDT, S. et al. Assessment of cytological criteria for diagnosing osteosarcoma in dogs. **J. Small Anim. Pract.**, v.46, p.65-70, 2005.

RODASKI, S.; De NARDI, A.B. **Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos**. Curitiba: Maio, 2004. 201-207p.

SAMII, V. F., et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of bone lesions: A preliminary report. **Vet. Radiol. Ultrasound**, v.40, p.82, 1999.

SANTINI, D.; VINCENZI, B.; AVVISATI, G.; et al. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancers patients. **Clin. Cancer. Res.**, v.8, p.1080-1084, 2002.

SCHAJOWIEZ F., MCGUIRE M.H., ARAUJO, E.S., MUSCOLO, D.L., GILETS, S. Osteosarcoma arising on the surface of long bones. **J. Bone and Joint Surg.**, v.70-A, p.555-564, 1988.

SENARATNE, S.G.; MANSI, J.L.; COLSTON, K.W. The bisphosphonate zoledronic acid impairs Ras membrane (correction of impairs membrane) localisation and induces cytochrome *c* release in breast cancer cells. **Br. J. Cancer**, v.86, p.1479-1486, 2002.

SHI, F.; MACEWEN, E.G.; KURZAN, I.D. In vitro and in vivo effects of doxorubicin combined with liposome-encapsulated muramyl tripeptide on canine monocyte activation. **Cancer Res.**, v.53, p.3986-3995, 1993.

SPODNICK, G.J.; BERG, J.; RAND, W.M.; et al. Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978-1988). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.200, p.531-533, 1992.

STRAW, R.C.; et al: Partial or total hemipelvectomy in the management of sarcomas in nine dogs and two cats. **Vet. Surg.**, v.21, p.183, 1992.

STRAW, R.C. Tumors of the skeletal system. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Small animal clinical oncology**. 2.ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996. 287-315p.

- STRAW, R.C.; WITHROW, S.J. Limb-sparing surgery versus amputation for dogs with bone tumors. **Vet. Clin. North Am.**, v.26, p.135-143, 1996.
- TERONEN, O.; HEIKKILA, P.; KONTTINEN, Y.T.; et al. MMP inhibition and downregulation by biphosphonates. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v.878, p.453-465, 1999.
- TERRACINI G.R. & GLICKMAN L.T. Host related risk factors for canine osteosarcoma. **The Veterinary Journal.**, v.156, p.31-39, 1998.
- THOMPSON, K.K.; POOL, R.R. Tumors of bone. In: MENTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4th edition. Iowa State Press. 2002.
- TOMLIN, J.L.; STURGEON, C.; PEAD, M.J.; MUIR, P. Use of biphosphonate drug alendronate for palliative management of osteosarcoma in two dogs. **Vet. Rec.**, v.147, p.129-132, 2000.
- TORBERT, J.T. et al. Endoprosthetic reconstructions: results of long-term follow-up of 139 patients. **Clin. Orthop. Relat. Res.**, v.438, p.51-59, 2005.
- TROUT, N. J. et al: Partial escapulectomy for management of sarcomas in three dogs and two cats. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.207, p.585, 1995.
- VANDEVORD, P.J.; NASSER, S.; WOOLEY, P.H. Immunological responses to bone soluble proteins in recipients of bone allografts. **J. Orthop. Res.**, v.23, p.1059-1064, 2005.
- VASILOPULOS, R.J.; MACKIN, A. Tumoral hypercalcemia of malignancy: Diagnosis and treatment. **Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.**, v.25, p.129-136, 2003.
- WEISBRODE, S. F. & DOIGE, C. E. Primary Neoplasms of Bone. In: **Thomson's Special Veterinary Pathology**, 3rd edn. Eds M. D. Mc Gavin, W. W. Carlton and J. F. Zachary. Mosby, St. Louis. 2001. 521 – 524p.
- WOOD, J.; BONJEAN, K.; RUETZ, S.; et al. Novel antiangiogenic effects of the biphosphonates compound zoledronic acid. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.302, p.1055-1061, 2002.
- WOODARD, J.C. Neoplasms of bone and joints. In: **Veterinary Pathology**, 6th edn. Eds T. C. Jones, R. D. Hunt and N. W. King. Williams and Wilkins, Baltimore. 1997. 940 – 941p.
- ZACHOS, T.A.; CHIARAMONTE, D.; DIRESTA, G.R.; et al. Canine osteosarcoma: Treatment with surgery, chemotherapy and radiation therapy. The Animal Medical Center experience. **Proc. Vet. Cancer Soc.** 19th, Anner Mtg, 1999, 12p.