Osteossarcoma axial intratorácico

Intrathoracic Axial Osteosarcoma

Paula Regina Silva Gomide¹, Cláudia Valéria Seullner Brandão²,
Vivian Rocco Babicsak³ & Bruno Watanabe Minto⁴

ABSTRACT

Background: Bone tumors have a challenging diagnosis and treatment. Osteosarcoma is the name given to a heterogeneous group of malignant, aggressive and invasive tumors that often determine bone lysis. Almost all of the animals develop lung metastases, progressing to death. Usually affect the appendicular skeleton, but can also occurs in others areas, although these presentations are rare. Prognosis is always poor. The aim of this paper is to report a case of a dog with osteoblastic osteosarcoma of the sternum, which was diagnosed by computed tomography and histopathologic analysis after excisional biopsy.

Case: A male Cocker Spaniel dog, weighing 25 kg, elderly, was examined at the Veterinary Hospital. As main complaint was reported soft swelling on the ventral cervical region causing dyspnea. The patient had previously been medicated with dexamethasone with a significant decrease in the swelling, however recurrence was observed with the cessation of the treatment. Due to the presence of heart murmur, patient underwent to chest radiography and eletrocardiography. Images showed a tumor in the sternal lymph node region, displacing the heart caudally, trachea and esophagus dorsally, causing cranial edema due to a compression of the venous return by the cranial vena cava and subsequent dyspnea. Furosemide (Lasix®) was administered during ambulatorial treatment and prescribed to home, with satisfactory results, with decreased edema and consequent improvement of respiratory symptoms. It was decided to perform computed tomography to better design of the chest structure. The structure located in cranial thoracic region measured about 10.5 cm long x 5.8 cm high x 8.4 cm wide. The patient was undergone to sternotomy to remove the mass that was closely adhered to the sternum and pericardium. The pericardectomy and sternum removal were not performed due to animal being old and present metabolic and cardiopulmonary conditions. Some samples were collected for histological examination resulting in osteoblastic osteosarcoma. After surgical treatment, the patient showed improvement of dyspnea, more active and no signs of pain at the surgical site. Due to the unfavorable result of the histopathological analysis, it was decided to star chemotherapy. The protocol chosen was carboplatin (Carboplatino®) as a single drug, every 21 days totalizing four applications as recommended by literature. Two cycles of carboplatin were done as adjuvant chemotherapy. The patient supported the treatment very well without any clinical or laboratory abnormality. Any radiographic signs of pulmonary metastasis or local recurrence was seen, however, after 18 months of survival, the patient died of non-related cause.

Discussion: Osteosarcoma is the most commonly diagnosed bone tumor in dogs. Intense dyspnea and the swelling in the submandibular region was due to the compression of thoracic structures by the size of the tumor and the internal location within the chest. The cranial swelling is due to the syndrome caval that is rare in veterinary medicine and is describe in some specific conditions. Computed tomography was performed to better tumor delineation, as it is an important tool to assess the extent of the tumor and other characteristics, allowing optimal surgical planning for each case. Histopathological diagnosis of osteoblastic osteosarcoma is characterized by new bone formation that appears radiographically with increased radiopacity, as observed in all images. Gold standard treatment of neoplasms is the association of surgical excision followed by chemotherapy, which was effective in this case reported, since it provided quality of life during 18 months, three times higher than the majority of cases reported in the literature, being death due to causes unrelated to the tumor.

Keywords: dog, bone, cancer, surgery, chemotherapy.

Descritores: cão, osso, câncer, cirurgia, quimioterapia.

INTRODUÇÃO

Osteossarcoma é o nome dado a um grupo heterogêneo de tumores malignos agressivos, invasivos e que comumente determinam lise óssea por terem como característica comum a produção de osso imaturo, o osteóide [1]. Dentre os tumores ósseos destaca-se como o mais prevalente [3,9]. É uma neoplasia altamente metastática, tendo como principal foco, os pulmões [2,9]. Quase a totalidade dos animais desenvolverão metástases no pulmão, evoluindo para o óbito [4].

Geralmente acometem o esqueleto apendicular (75%), sendo as regiões metafisárias o principal foco [8], devido ao estresse mecânico sofrido por essas regiões [12]. Acredita-se que seja originário de células tronco mesenquimais ou osteoprogenitoras, devido a uma interrupção da diferenciação dos osteoblastos [10].

Quando o esqueleto axial torácico é acometido, podem ser observados dispneia, dificuldade em determinados decúbitos, aumento de volume e edema de face devido à compressão do retorno venoso pela veia cava. Independentemente da apresentação clínica, o prognóstico é sempre reservado [2].

O tratamento pode ser paliativo ou definitivo, sendo essencial atentar-se ao controle da dor causada pelo tumor e ao combate a possíveis metástases, através da remoção radical do tecido acometido associada a quimioterapia. Com até um ano de cirurgia, 70% a 90% dos cães desenvolvem metástase pulmonar, sendo que 85% dos cães morrem de doença metastática com sobrevida média de 6 meses. O objetivo da presente exposição é relatar um caso de um cão com osteossarcoma osteoblástico no esterno, que foi diagnosticado por meio de tomografia computadorizada pré-cirúrgica e análise histopatológica do material colhido após procedimento de esternotomia.

CASO

Um cão macho, de 11 anos de idade, da raça Cocker Spaniel pesando 25 kg, foi examinado no Hospital Veterinário FCAV, UNESP, Jaboticabal, SP. Como queixa principal foi relatado aumento de volume macio na região cervical ventral com dimensão de 9 cm de comprimento x 6 cm de altura x 6 cm de largura, causando distrição respiratória. O paciente havia sido medicado anteriormente com dexametasona (Azium®)¹ na dose de 0,2 mg/kg, uma vez ao dia durante uma semana, havendo diminuição significativa do aumento do volume, entretanto foi observada reincidência do

mesmo após a interrupção do tratamento. Após exame de citologia aspirativa com agulha fina obteve-se o resultado de aspirado de glândula salivar com raros neutrófilos. Na ausculta foi identificado sopro cardíaco e foi indicado a realização de radiografia torácica e exame de eletrocardiograma.

A imagem radiográfica mostrou uma estrutura circular radiopaca em região de linfonodo esternal, deslocando o coração caudalmente, traqueia e esôfago dorsalmente. Esse achado radiográfico elucidou que o aumento de volume se tratava de edema por retorno venoso prejudicado, devido ao tamanho e localização da neoestrutura torácica. Furosemda (Lasix®)² [4 mg/kg] foi administrada durante o tratamento ambulatorial e prescrita para casa, tendo resultado satisfatório, com a diminuição do edema e consequente melhora do quadro respiratório.

Foi realizado punção dos linfonodos submandibulares tendo como resultado citológico inconclusivo. Partiu-se então para realização de citologia guiada da estrutura encontrada no tórax. O material colhido era de aspecto serosanguinolento compatível com líquido inflamatório na análise citológica. Decidiu-se por realizar tomografia computadorizada para melhor delineamento da neoestrutura torácica. Visualizado que era composto por uma estrutura cística multiloculada com presença de conteúdo de menor densidade quando comparada à cápsula, tendo captação capsular após administração de meio de contraste além da presença de áreas de calcificação focais. A estrutura localizada em região torácica cranial (se estendendo desde porção cranial de C6 até porção caudal de T4) mediu cerca de 10,5 cm de comprimento x 5,8 cm de altura x 8,4 cm de largura. Devido ao tamanho e localização, um deslocamento dorsal e lateral à direita do trajeto traqueal, carina, veia cava cranial, esôfago e um deslocamento caudal da silhueta cardíaca foi observado, além da presença de alteração lítica e reação proliferativa na 3ª esternébra. Dentre os diagnósticos diferenciais estavam abscesso, cisto mediastínico e linfoma como os mais prováveis (Figura 1).

Foi realizada esternotomia para retirada da massa que estava intimamente aderida ao esterno, além do pericárdio, o que impossibilitou a retirada completa de células tumorais por não haver margem de segurança. A pericardectomia e retirada do esterno não foram realizadas devido ao animal ser idoso e apresentar diversas alterações metabólicas e cardiopulmonares,

Figura 1. Imagem radiográfica e tomográfica delimitando o local e tamanho da neoestrutura intratorácica. A- Notar deslocamento caudal do coração. B- Seta indica compressão de estruturas torácicas como esôfago, traqueia e vasos sanguíneos. C- Imagem tomográfica mostrando que a neoestrutura ocupa grande parte da cavidade torácica. Possível observar a compressão de vasos. D- Janela óssea mostrando acometimento do esterno, já apresentando um certo padrão de proliferação óssea.

preferindo-se assim uma abordagem mais conservadora, reduzindo a chance de complicações. A neoestrutura era composta por uma cápsula fibrosa com conteúdo serosanguinolento. Foi drenado conteúdo para análise, que novamente teve como resultado líquido inflamatório. Após a retirada da cápsula fibrosa foi realizado curetagem óssea, com a finalidade de aumentar margem de segurança (Figura 2).

No período pós-operatório foi prescrito cefalexina (Keflex®)³ [30 mg/kg], e analgesia conforme necessário, além do desmame da prednisona (Meticorten®)¹. O paciente foi mantido internado para monitoração de função cardiopulmonar, controle da dor e oxigenioterapia de suporte.

Após a recuperação do pós-operatório, o paciente apresentou-se em ótimo estado geral, com melhora total do quadro de distrição respiratória, mais ativo e sem sinais de dor no local da cirurgia. Após o término da prednisona (Meticorten®)¹, o quadro clínico se manteve estável, sem quaisquer sinais de recorrência da distrição respiratória.

O material colhido durante a cirurgia foi mandado para análise histopatológica tendo como resultado osteossarcoma osteoblástico. Devido ao resultado desfavorável da análise histopatológica, foi decidido iniciar a quimioterapia. O protocolo escolhido foi administração de carboplatina (Carboplatino®)⁴ como droga única, na dose de 300 mg/m², via endovenosa, a cada 21 dias num total de 4 ciclos (conforme recomendação da literatura) [7]; devido ao poder cardiotoxico da doxorubicina e nefrotóxico da cisplatina; sempre acompanhado de exames laboratoriais como hemograma, para checagem de mielossupressão e bioquímicos séricos, para avaliação de função renal e hepática.

O tratamento foi suportado muito bem pelo paciente, sem quaisquer alterações clínicas ou de exames laboratoriais. Ao final do quarto ciclo, foi realizado exame radiográfico do tórax para pesquisa de metástases, o qual foi negativo. Apenas imagem sugestiva de proliferação óssea no local em que o tumor foi excisado, podendo ser somente reação dos fios de cerclagem da esternotomia ou possível crescimento tumoral. Foi decidido dar continuidade à quimioterapia, visto que o paciente estava respondendo bem ao tratamento, sem apresentar alterações clínicas e laboratoriais, controlando dessa forma, o surgimento de metástases.

Ao término do segundo ciclo de quimioterapia o paciente encontrava-se em ótimo estado geral, ativo,

Figura 2. Imagem do tumor já com a cápsula fibrosa rompida. A- Notar como está intimamente aderido ao esterno. B- Tumor após sua completa excisão. Notar extensão do tumor, que atinge aproximadamente 13 cm de comprimento, substancialmente grande para sua localização em tórax.

sem qualquer sintomatologia clínica decorrente do tratamento quimioterápico. Foi realizado novo raio-x torácico, o qual não evidenciou presença de metástase pulmonar, além de ultrassonografia de abdômen que também se mostrou livre de metástases. Foi realizado acompanhamento clínico do animal a cada 2 meses, com exames controle de raio-x de tórax e ultrassonografia abdominal a fim de pesquisar metástases. O paciente apresentou sobrevida de 18 meses, dentre os quais todos os exames sempre se apresentavam normais, e veio a óbito por edema pulmonar cardiogênico, causa não relacionada com o diagnóstico de osteossarcoma.

DISCUSSÃO

Osteossarcoma é o tumor ósseo mais comumente diagnosticado em cães [8]. O caso relatado no presente estudo trata-se de um cão macho, o que contrasta com o perfil descrito para animais acometidos por osteossarcoma axial [3]. O tumor localizava-se no esterno, mais precisamente na região torácica cranial, entretanto, há relatos em que a área de maior acometimento do osteossarcoma axial seja os ossos do crânio [2].

A intensa dispneia e aumento de volume na região submandibular foi decorrente da compressão de estruturas torácicas devido ao tamanho do tumor e da localização ocupada dentro do tórax, como traquéia, esôfago e grandes vasos, dentro os quais a veia cava cranial, causando dificuldade no retorno venoso, com consequente edema cranial. O edema cranial decorrente da síndrome caval é raro na medicina veterinária sendo descrito em algumas afecções específicas, tais como linfoma mediastinal invasivo, secundário à obstrução fibrosa e trombótica ou ambas, pela dirofilariose, está sendo relatada por alguns autores como sendo a principal causa desse quadro ou ainda pela compressão direta da veia cava cranial e por processos neoplásicos intratorácicos [6], confirmando o observado no caso relatado. A partir do conhecimento de que o aumento de volume se tratava de edema, entende-se o motivo de haver melhora parcial com a utilização da dexametasona (Azium®)¹, visto que o corticoide reduz a permeabilidade dos vasos sanguíneos diminuindo o extravasamento de plasma para o interstício [7].

O potencial metastático do osteossarcoma é variado de acordo com o local de acometimento. Sabe-se que os osteossarcomas apendiculares apresentam maior índice de metástases pulmonares em relação aos osteossarcomas axiais, tornando o prognóstico para

esses animais pior quando comparados aos acometidos pelo tipo axial [2], afirmação esta que está de acordo com o caso relatado, pois durante todo pós-operatório e posterior acompanhamento com a finalidade de pesquisar metástases pulmonares, nenhuma lesão sugestiva foi encontrada. Já entre os osteossarcomas axiais, o potencial metastático varia conforme a localização do tumor primário; o osteossarcoma de mandíbula e maxila em cães por exemplo apresenta potencial metastático menor do que os outros locais afetados. O envolvimento linfático nos casos de osteossarcoma é raro [5], fato que foi observado no acompanhamento clínico do paciente, em que a citologia do linfonodo não foi elucidativa.

A tomografia computadorizada foi realizada para melhor delineamento tumoral, elucidando assim seu tamanho, aspecto e estruturas acometidas, possibilitando uma abordagem cirúrgica adequada e segura, conduta esta consagrada visto que a tomografia é uma importante ferramenta de diagnóstico para avaliar a extensão do tumor e demais características, permitindo dessa forma o planejamento cirúrgico ideal para cada caso [5]. Além do auxílio no planejamento cirúrgico, a tomografia computadorizada mostrou que o paciente não apresentava metástase em pulmão no momento do atendimento ambulatorial, contrastando o que diz na literatura em que geralmente as metástases ocorrem precocemente, porém não são radiograficamente detectáveis no momento do diagnóstico da doença primária, devido às limitações do exame radiográfico em detectar nódulos metastáticos pequenos [4].

A citologia aspirativa guiada pela tomografia computadorizada não se apresentou esclarecedora, o que já era esperado, uma vez que a citologia é um método auxiliar que ajuda a excluir possíveis diagnósticos diferenciais que surgem com a imagem radiográfica como por exemplo a osteomielite fúngica ou bacteriana e tumores ósseos benignos, sendo o diagnóstico definitivo realizado por biópsia e exame histopatológico [9,11]. O diagnóstico histopatológico de osteossarcoma osteoblástico é caracterizado por neoformação óssea que radiograficamente aparece com aumento na radiopacidade [8], fato este que foi possível observar tanto na imagem radiográfica quanto na tomográfica, em que a terceira esternébra estava com aspecto proliferativo e mais radiopaca das demais.

O tratamento de escolha para o caso foi a excisão tumoral cirúrgica através de esternotomia, seguido

de tratamento adjuvante quimioterápico, o que está de acordo com o recomendado pela literatura [1,3,4,9,12]. A quase totalidade dos pacientes acometidos que não são tratados com quimioterapia após a intervenção cirúrgica apresentam metástase em pulmão, ossos e tecidos moles em menos de um ano [4]. Nos casos de osteossarcoma apendicular, após amputação, 70% a 90% dos cães desenvolvem metástase pulmonar com até um ano de cirurgia, sendo que 85% dos cães morrem de doença metastática com sobrevida média de 6 meses, ressaltando que o procedimento cirúrgico deve sempre que possível ser acompanhado de terapia adjuvante. Em um trabalho que se beneficiou do tratamento adjuvante com quimioterapia para os casos de osteossarcoma axial, especificamente osteossarcoma de costela, a sobrevida aumentou de 15 para 240 dias, corroborando o que foi observado durante o acompanhamento clínico do paciente em questão que apresentou sobrevida de 18 meses [5].

O protocolo quimioterápico escolhido foi utilizar a carboplatina como dose única, devido a cardiopatia descoberta com o auxílio da eletrocardiografia e radiografia torácica impossibilitando a utilização da doxorubicina [3], porém outros autores afirmam que a utilização de protocolo com quimioterápicos combinados são mais efetivos [4]. A carboplatina é a droga de escolha devido ao seu caráter menos nefrotóxico, dispensando a diurese salina durante a aplicação da mesma [7], porém no caso do paciente relatado foi utilizado fluidoterapia de suporte durante a administração do quimioterápico pois se tratava de um animal idoso em que os cuidados com a função renal deviam ser potencializados. Além disso, a carboplatina não desencadeia efeitos colaterais dos demais quimioterápicos como mal-estar ou mesmo sinais de mielossupressão grave [7], o que foi observado durante o acompanhamento clínico do paciente, pois

o tratamento foi muito bem suportado, sem quaisquer intercorrências gastrointestinais ou mesmo nos exames laboratoriais. Entretanto, Castro *et al.* relataram que seu paciente apresentou alterações hematológicas na segunda aplicação da droga, sendo necessário inclusive a interrupção do tratamento, fato este que acreditam ter favorecido o retorno tumoral após quatro meses de cirurgia.

A sobrevida do animal foi de 18 meses, sendo o óbito devido a causa não relacionada ao tumor, mas sim descompensação da cardiopatia, levando a um quadro de edema cardiogênico. O tratamento cirúrgico seguido por tratamento adjuvante propicia aumento da sobrevida do paciente [3,9], fato que pode ser considerado no caso relatado, pois não houve margem cirúrgica segura na remoção tumoral, demonstrando que a combinação de ambos tratamentos leva a um aumento da sobrevida do paciente e ainda com maior qualidade.

O osteossarcoma axial é um tumor pouco metastático quando comparado ao tipo apendicular, porém apresenta um comportamento local invasivo. Exames de imagem mais específicos estão se mostrando cada vez mais obrigatórios pois permitem avaliações acuradas que o exame radiográfico não é capaz de realizar. O tratamento padrão ouro é a excisão tumoral cirúrgica com margem ampla de segurança, seguida de tratamento adjuvante com quimioterapia. Esta conduta se mostrou eficaz no caso relatado pois proporcionou qualidade de vida ao paciente e uma longevidade de 18 meses, três vezes maior que a citada na literatura.

MANUFACTURERS

¹MSD Saúde Animal. São Paulo, SP, Brazil.

²Laboratório Sanofi Aventis. São Paulo, SP, Brazil.

³Eli Lilly do Brasil. São Paulo, SP, Brazil.

⁴Laboratório Varifarma. Buenos Aires, Argentina.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Buecker P.J., Gebhardt M. & Weber K. 2005. Bone sarcoma resources - Osteosarcoma: A detailed review. Fonte: <<http://http://sarcomahelp.org/osteosarcoma.html>>. [Accessed online in July 2017].
- 2 Cavalcanti J.N., Amstalden E.M.I., Guerra J.N. & Magna L.C. 2004. Osteosarcoma in dogs: clinical-morphological study and prognostic correlation. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 41(5): 299-305.
- 3 Castro J.L.C., Santalucia S., Nazareth W., Castro V.S.P., Pires M.V.M., Leme Jr. P.T.O., Paula L.R., Ururahy K.C.B., Corrêa L.F.D. & Raiser A.G. 2013. Axial osteosarcoma in dog - Case report. *Journal of Veterinary Advances*. 3(1): 29-33.

- 4 Daleck C.R., Canola J.C., Stefanos S.A., Schocken P.F.L. & Nardi A.B. 2006.** Estudo retrospectivo de osteossarcoma primário dos ossos da pelve em cães em um período de 14 meses. *Brazilian Journal of Veterinary Research on Animal Science*. 43(1): 125-131.
- 5 Farcas N., Arzi B. & Verstraete F.J.M. 2012.** Oral and maxillofacial osteosarcoma in dogs: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*. 12(3): 169-180.
- 6 Ferreira F.S., Silveira L.L., Vale D.F., Salavessa C.M., Barretto F.L., Oliveira A.L.A., Antunes F., Queiroz E.C. & Carvalho C.B. 2010.** Síndrome da veia cava cranial (SVCC) secundária a quimiodectoma aórtico em cão - relato de caso. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 105(573-576): 63-70.
- 7 Johnson K.A. & Watson A.D. 2004.** Doenças esqueléticas. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds). *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, pp.2013-2015.
- 8 Neuwald E.B., Veiga D.C., Gomes C., Oliveira E.C. & Contesini E.A. 2006.** Osteossarcoma craniano em um cão. *Acta Scientiae Veterinariae*. 34(2): 215-219.
- 9 Oliveira F. & Silveira P.R. 2008.** Osteossarcoma em cães (revisão de literatura). *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*. 11: 1-7.
- 10 Siclari V.A. & Qin L. 2011.** Targeting the osteosarcoma cancer stem cell. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 5: 78.
- 11 Sleenckx N., Rooster H., Kroeze E.J.B.V., Ginneken C.V. & Brantegen L.V. 2011.** Canine Mammary Tumors, an Overview. *Reproduction in Domestic Animals*. 46(6): 1112-1131.
- 12 Szewczyk M., Lechowski R. & Zabielska K. 2015.** What do we know about canine osteosarcoma treatment ? - review. *Veterinary Research Communications*. 39: 61-67.