

Terapia paliativa en el osteosarcoma canino

Los casos de osteosarcoma que no contemplan la opción de la amputación cuentan con un tratamiento paliativo que combina varias terapias y cuyo objetivo es el control del dolor del paciente.

**Juan Fco. Borrego Massó DVM, DACVIM (Oncología)^{1,2,3,4,5},
Mireia García Roselló DVM PhD⁴**

¹Instituto Veterinario de Oncología comparada (IVOC)

email: Oncoveterinaria@gmail.com

²Hospital Veterinario Valencia Sur

³Aitana Centros Veterinarios

⁴Hospital clínico Veterinario CEU

Servicio de Oncología

⁵Colaborador Sinergia Veterinaria

Imágenes cedidas por los autores

El osteosarcoma (OSA) representa el 85 % de los tumores óseos primarios en el perro y es aún más frecuente en el esqueleto apendicular, donde llega al 98 % de los casos. Las razas grandes o gigantes de más de 25 kg suelen ser las más afectadas (Rottweiler, San Bernardo y Setter Irlandés, entre otras). Se considera una enfermedad de animales adultos (la edad media es de siete años), aunque la presentación sigue una distribución bimodal, con un grupo de pacientes menores de dos años, y otro grupo mayoritario de edad más avanzada.

La amputación es el tratamiento de elección en los pacientes con OSA, seguido de un tratamiento adyuvante con quimioterapia, aunque son bastantes los dueños que optan por no amputar a su mascota. En estos casos, nuestro principal objetivo se convierte en el control del dolor y en retrasar la aparición de fracturas patológicas.

El caso que se describe a continuación es un osteosarcoma distal de fémur tratado de manera paliativa con un enfoque multimodal que incluye radioterapia, analgesia y el uso de bisfosfonatos.

Anamnesis, exploración y pruebas complementarias

Se presenta en la consulta un perro macho castrado de la raza Boyero de Berna, de cinco años de edad (*figura 1*), con un historial de cojera progresiva durante las últimas tres semanas de su extremidad posterior izquierda. Los dueños asocian la cojera a un mal gesto en el parque mientras jugaba con otros perros. En el examen físico se puede apreciar una cojera grave sin apoyo de peso (grado 5/5), y en el examen ortopédico se localiza la lesión en la articulación de la rodilla, con presencia de dolor y ligera inflamación de los tejidos adyacentes.

Se procede a realizar dos vistas radiográficas de la zona de la rodilla (*figura 2*), donde se puede apreciar una lesión ósea agresiva (ver *tabla*) localizada en la metáfisis del fémur distal, con nueva formación de hueso, así como osteolisis, una zona de transición bastante difusa, sin que la lesión cruzase la articulación. Se realiza un hemograma, bioquímica, urianálisis y radiografías torácicas sin encontrar ninguna otra anomalía.

Ante la posibilidad de que se tratase de un osteosarcoma, se realiza un aspirado con aguja (18 G) de la zona de la lesión bajo una leve sedación (dexmedetomidina



PardoY/shutterstock.com

3 µg/kg+butorfanol 0,3 mg/kg), con el resultado de una muestra muy celular compuesta prioritariamente por una población de células mesenquimales grandes e inmaduras, que producen material osteoide, con matriz de color rosáceo (*figura 3*).

Son bastantes los dueños que optan por no amputar a su mascota. En estos casos, nuestro principal objetivo radica en el control del dolor:

Tratamiento

Debido a la negativa de amputar a su mascota se valoran todas las opciones de tratamiento paliativo disponibles. Se les plantea comenzar un tratamiento multimodal que incluyese al menos una de las siguientes opciones, siendo ideal la combinación de varias: terapia analgésica, uso de bisfosfonatos, radioterapia y quimioterapia.

Terapia analgésica

Los dueños eligen comenzar con terapia analgésica farmacológica mientras valoran las diferentes opciones planteadas. Se comienza un tratamiento de carprofeno 4,4 mg/kg/24 h junto con tramadol 6 mg/kg/8 h. El paciente responde parcialmente a esta combinación de modo que llega a apoyar peso en la extremidad y mejora su grado de actividad. Aun así, la cojera persiste en un grado 3/5. A los 10 días se decide añadir comprimidos de acetaminofeno 500 mg/codeína 30 mg siguiendo la dosificación de la codeína en los comprimidos a 2 mg/kg/12 h.

Teniendo en cuenta la historia clínica, el tamaño grande de la raza, las características radiográficas de la lesión y los resultados de la citología, se llega a un diagnóstico presuntivo de osteosarcoma. Se plantea confirmar el diagnóstico mediante una biopsia, pero los dueños son reacios a cualquier procedimiento que implique una anestesia general, incluyendo biopsia de la lesión para confirmar el diagnóstico.

Criterios para diferenciar una lesión ósea agresiva de una no agresiva.

	Agresiva	No agresiva
Patrón de lisis óseo	Permeativo o apolillado	Geográfico
Dstrucción de hueso y reacción perióstica	Interrumpida, irregular, bordes no muy claros	Continuos, lisos, bordes bien definidos
Zona de transición	Extensa, no muy bien definida	Corta, bien definida
Tejido blando	Inflamación	Ausencia o inflamación moderada
Velocidad de progresión	Rápida	Lenta

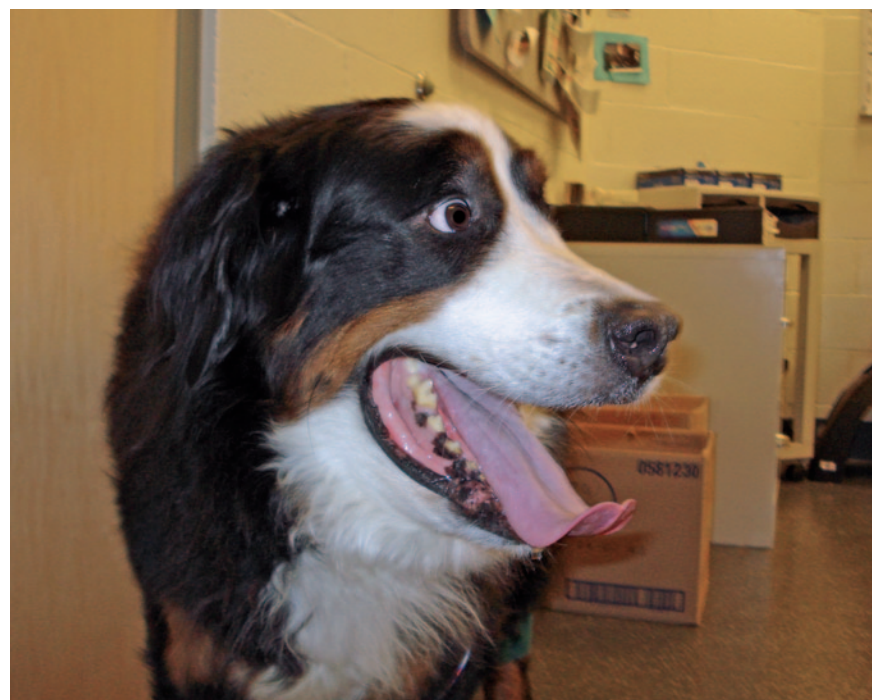


Figura 1. Imagen del paciente, un Boyero de Berna de cinco años de edad.

Con la combinación de estas tres medicaciones la cojera mejora (grado 2/5) sin llegar a la normalidad, aunque dicha mejoría solo dura 20 días más, y vuelve a demostrar una cojera evidente sin apoyo de peso en algunos momentos.

Se decide repetir las radiografías para determinar el avance de la lesión y en una de ellas se puede apreciar un marcado avance de la osteólisis en la lesión (figura 4).

Aminobisfosfonatos

Ante la falta de control del dolor se comienza un tratamiento con pamidronato a 2 mg/kg (infusión IV de dos horas de duración) una vez al mes. Desde la primera dosis se puede apreciar una mejoría evidente en el grado de cojera, sin que los dueños la apreciaran (grado 1/5). Así pues, se puede detener la administración del acetaminofeno/codeína y el tramadol, y al paciente se mantiene solo con carprofeno. Después de dos dosis, y el mantenimiento de la respuesta clínica, se reevalúan las radiografías donde se puede apreciar no solo un enlentecimiento de la destrucción de hueso, sino que hay remodelación ósea y en algunas zonas nueva formación de hueso (figura 5).

Los cuatro pilares de la terapia paliativa en OSA van encaminados al manejo del dolor e incluyen analgesia farmacológica, quimioterapia, administración de bisfosfonatos y radioterapia.

Radioterapia

La respuesta clínica dura dos meses más cuando la cojera regresa (grado 4/5) sin responder a la terapia analgésica farmacológica. Se decide detener la administración del pamidronato y se le administran dos dosis de radioterapia de 8 G y en días consecutivos. A las tres semanas de la administración disminuye de nuevo el grado de la cojera, en este caso sin resolverse del todo, pero facilitándole una muy buena calidad de vida, y es capaz de caminar sin mucha dificultad. Desafortunadamente, el paciente se presenta con una fractura patológica a los cuatro meses de la administración de la radioterapia, y en ese momento se opta por la eutanasia. Una biopsia *post mortem* confirma el diagnóstico presuntivo de osteosarcoma. Hasta ese momento había mantenido una buena calidad de vida y un grado de cojera tolerable para los dueños. Las radiografías pulmonares realizadas cada tres meses desde el comienzo del tratamiento no detectaron metástasis en esos órganos.

Discusión del caso

Son bastantes los dueños que optan por no amputar a su mascota. En estos casos, nuestro principal objetivo radica en el control del dolor. Las causas del dolor en estos pacientes son dos: la activación de los osteoclastos por las células tumorales y la activación de nociceptores debido a la producción de prostaglandinas y citoquinas en la zona de la lesión. La actividad osteoclástica desregulada instaura una reabsorción ósea y osteólisis maligna. A su vez, la osteólisis no controlada puede desencadenar hipercalcemia, dolor óseo y fracturas patológicas. Son estas fracturas el factor limitante y causa de la eutanasia en la inmensa mayoría de los pacientes. Los cuatro pilares de la terapia paliativa en OSA van encaminados al manejo del dolor e incluyen analgesia



Figura 2. Radiografía de la zona de la rodilla.

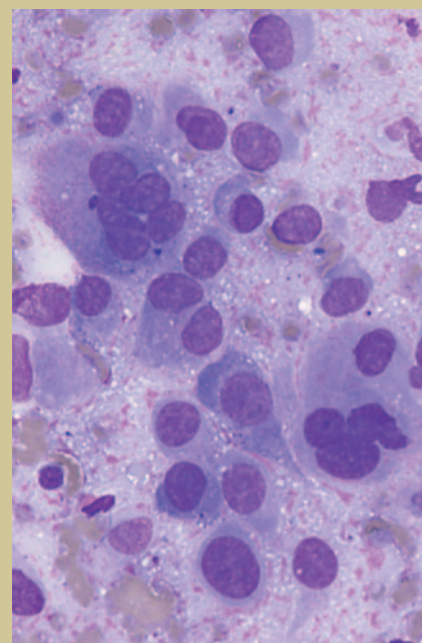


Figura 3. Población de células mesenquimales grandes e inmaduras, con matriz de color rosáceo.



Figura 4. Radiografía en la que se observa el avance de la lesión.



Figura 5. Radiografía en la que se observa nueva formación de hueso en algunas zonas.

farmacológica, quimioterapia, administración de bisfosfonatos y radioterapia. Este caso pone de relieve la utilidad de dos de estos tratamientos como son la administración de bisfosfonatos y el uso de radioterapia paliativa.

Aminobisfosfonatos

Los aminobisfosfonatos son una clase de fármacos que reducen la velocidad y magnitud de la reabsorción ósea, muy utilizados en medicina humana para el tratamiento de la osteoporosis, aunque también para aliviar el dolor óseo, tratar lesiones óseas metastásicas y controlar la hipercalcemia.

Lo interesante de nuestro paciente es el enlentecimiento de la progresión de la lesión, así como la neoformación ósea y remodelación del hueso en la zona afectada, algo que no es habitual.

Su formulación química permite que se unan al hueso expuesto en estas lesiones, induciendo mediante diferentes vías la apoptosis de los osteoclastos que entran en contacto con el fármaco.

Los diferentes fármacos de esta familia presentan varias potencias, siendo el pamidronato el más utilizado y más accesible en la clínica diaria. Se ha demostrado que es seguro en perros a unas dosis de 1-2

mg/kg administrado una vez al mes, con buen control del dolor hasta en el 50 % de los casos en los que se emplea, y que suele durar unos 2-3 meses como ocurrió en este caso. Lo interesante de nuestro paciente es el enlentecimiento de la progresión de la lesión así como la neoformación ósea y remodelación del hueso en la zona afectada, algo que no es habitual.

Radioterapia

La radioterapia utilizada en el tratamiento paliativo tiene como objetivo reducir la inflamación local, minimizar el dolor, disminuir la progresión de las lesiones metastásicas y mejorar la calidad de vida en

pacientes con neoplasias óseas primarias o metastásicas. Las tasas de respuesta en el control del dolor oscilan entre un 50 % y un 92 % de los casos; esta respuesta se observa entre la primera y la tercera semana del tratamiento, con una duración de la analgesia que varía entre los dos y los cuatro meses.

Los protocolos más utilizados incluyen un protocolo rápido donde se administran dos dosis de 8 G y en días sucesivos, o

bien la alternativa de dosis semanales de 8 G y durante 3-4 semanas dependiendo de la respuesta del paciente. El primer protocolo es muy utilizado en humana con resultados similares a los de las dosis semanales, con la diferencia de que el tratamiento solo dura dos días, e implica menos procedimientos anestésicos, menos costes y mayor facilidad para los dueños. En algunos casos se pueden repetir las dosis de manera mensual según sea necesario. La radioterapia paliativa en estos casos no se asocia a efectos secundarios de tipo agudo, por lo que no reduce la calidad de vida de los pacientes. Sí que se pueden observar en algunos casos efectos secundarios de tipo tardío como alopecia y despigmentación en la zona irradiada.

La supervivencia del paciente, cercana a los nueve meses con una excelente calidad de vida, está por encima de la media, ya que los pacientes tratados con alguna combinación de los tratamientos descritos con anterioridad ronda los 4-5 meses, lo que pone de relieve la necesidad de plantear estas opciones en pacientes que rechazan la amputación. □

Bibliografía

- Ehrhart NP, Ryan SD, Fan TM: Tumors of the skeletal system, in Withrow SJ, Vail DM (eds): Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (ed 5). St. Louis, MO, Saunders, 2012, pp 463-503
- Green EM, Adams WM, Forrest IJ: Four fraction palliative radiotherapy for