

# Nowotwory narządu ruchu u psów i kotów. Część I. Kostniakomięsaki

Rafał Sapieryński

z Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Każda tkanka w obrębie kości rozumiana jako narząd może ulec przemianie nowotworowej, dlatego też bardzo szeroki jest wachlarz możliwych pierwotnych nowotworów kości. Niemniej jednak niektóre rodzaje nowotworów w obrębie kości są stwierdzane częściej niż inne, a niektóre występują wyjątkowo rzadko lub nie były jeszcze opisane w literaturze weterynaryjnej.

## Występowanie

**Kostniakomięsaki** (*osteosarcoma*, osteosarkoma, mięsak kościotwórczy, osteogenic sarcoma) to najczęściej występujące pierwotne nowotwory kości u psów i kotów, w których komórki nowotworowe pochodzenia mezenchymalnego wytwarzają nowotworowy osteoid. Po jego mineralizacji może dojść do tworzenia kości nowotworowej (1, 2). Kostniakomięsaki klasyfikowane są według różnych kryteriów, takich jak miejsce rozwoju guza, obraz histopatologiczny, aktywność i rodzaj budujących je komórek, a także obraz rentgenowski. Każda z podziałów ma swoje uzasadnienie, jest określany na poszczególnych

etapach postępowania diagnostyczno-liczniczego i będzie omawiany w poszczególnych fragmentach opracowania.

Kostniakomięsaki u psów stanowią od 80 do 85% pierwotnych nowotworów kości i jednocześnie około 6% wszystkich złośliwych guzów u tego gatunku zwierząt (1, 2, 3). Według szacunkowych danych odnotowuje się 6,5 przypadków kostniakomięsaków na 100 000 psów; w USA odnotowuje się co roku 8000–10 000 potwierdzonych histopatologicznie przypadków tych guzów, jednak dane te nie są pełne, albowiem część przypadków nie jest wykrywana bądź rozpoznawana ostatecznie (1, 3). U kotów kostniakomięsaki są nowotworami rzadkimi, stanowią 70–80% pierwotnych złośliwych guzów kości (1, 4, 5, 6). Kostniakomięsaki mają nieco inny obraz kliniczny obu gatunków zwierząt, mianowicie u kotów zmiany pierwotne stwierdza się najczęściej w obrębie kończyn miednicznych, a ponadto guzy te mają u nich mniejszą zdolność dawania przerzutów odległych (6).

Kostniakomięsaki kończyn u psów występują u osobników w różnym wieku (średnio 7 lat); szczególnie często stwierdza się je

## Neoplasms of the musculoskeletal system in dogs and in cats. Part I. Osteosarcoma

Sapieryński R. • Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw Agricultural University.

Osteosarcoma is one of the most common malignant tumors in dogs and accounts for nearly 6% of all canine malignancies. It is rather rare in cats. Osteosarcoma occurs most frequently as primary bone neoplasia in both species and generally affects adult animals. Dogs of large breeds are most often affected. Seventy five percent of cases arise in distal humerus or femur and proximal radius or tibia. 25% of cases occur in the axial skeleton or within soft tissues. Tumors of appendicular skeleton are seldom found in dogs weighing less than 20 kg. Animals are presented with lameness and swelling in the primary site and rapid metastasis to the lungs. Radiography shows aggressive local bone destruction with invasion into surrounding tissues and formation of a new bone by reactive osteoblasts and tumor's cells. The disease in cats differs since primary lesions are usually located in hind limbs and the tumor is far less metastatic than in dogs. Most of dogs with osteosarcoma have already micrometastases at the time of diagnosis. 90% of animals die of metastatic disease within 1 year of diagnosis if not treated. Surgery is a routine treatment for canine and feline osteosarcomas and chemotherapy is used primarily to help controlling metastases. Cisplatin or doxorubicin given as complemented treatment have prolonged median survival times from 262 to 366 days.

**Keywords:** osteosarcoma, clinical lesions, histopathology, dog, cat.

u psów 3 i 8-letnich, jednak opisano przypadki występowania u zwierząt młodszych niż 6-miesięczne (1, 3, 7). Kostniakomięsaki szkieletu osiowego występują u psów nieco starszych niż w grupie z tymi nowotworami na kończynach. W badaniu obejmującym kostniakomięsaki szczęki średnia wieku zwierząt wynosiła 9,5 roku (3–15 lat), a średnia masa ciała 27,8 kg (6,4–53,2 kg; 5), jedynie pierwotne kostniakomięsaki żeber stwierdza się u psów młodszych, średnio w wieku 4,5–5,4 lat (6). Na kostniakomięsaki chorują najczęściej psy ras dużych i olbrzymich, takich jak: owczarki niemieckie, bernardyny, dogi niemieckie, rottweilery, setery, doberman, berneńskie psy pasterskie, golden retrievery, bokserzy; częściej samce niż sukienki (w stosunku 1,5:1). Jednak ważniejszy od rasy czynnikiem ryzyka rozwoju kostniakomięsaków jest wysokość oraz masa ciała osiągnięte przez psy dorosłe z danej rasy (cyt. za 6). Około 29% wszystkich przypadków kostniakomięsaków stwierdzono u zwierząt o masie ciała powyżej 40 kg, a jedynie 5% osobników ważących mniej niż 15 kg.

W 75% przypadków kostniakomięsaków u psów guzy stwierdza się w obszarze nasad kości długich, a w pozostałych 25% przypadkach w szkielecie osiowym (czaszka, żuchwa, żebra, łopatka, kręgi) lub w lokalizacji pozaszkieletowej, w tkankach miękkich. W przypadku guzów kości kończyn zmiany te stwierdza się około dwa razy częściej w kończynach piersiowych niż miednicznych; najczęściej kostniakomięsaki obserwowano w obrębie dalszej nasady kości promieniowej, bliższym odcinku kości ramiennej, rzadziej w dalszym odcinku kości łokciowej, bliższym lub dalszym odcinku kości udowej czy strzałkowej („blisko kolana, daleko od łokcia”; 3). Wyjątkowo kostniakomięsaki stwierdza się w kośćcu okolicy łokcia, stępu i nadgarstka (6). Szczeka i żuchwa to jedno z tych miejsc szkieletu osiowego, gdzie kostniakomięsaki u psów występują najczęściej; w jednym z badań odpowiednio 27 i 22% ze 116 pierwotnych kostniakomięsaków szkieletu osiowego zlokalizowanych było w obrębie tych części szkieletu. Kostniakomięsaki kręgosłupa, czaszki, żeber, zatok nosowych i jamy nosowej oraz miednicy stwierdzono odpowiednio w 15, 14, 10, 9, 6% przypadków kostniakomięsaków szkieletu osiowego (8). Kostniakomięsaki zlokalizowane w obrębie kości czaszki cechują się mniejszym potencjałem dawania przerzutów niż ich odpowiedniki w obrębie kości kończyn, miednicy czy żeber. Wieloogniskowe kostniakomięsaki szkieletu stwierdza się rzadko, jedynie w 15% przypadków odnotowano występowanie guzów w kilku kościach jednocześnie w czasie wstępnej diagnozy (cyt. za 6).

Kolejną grupą kostniakomięsaków u psów są bardzo rzadkie zmiany pozasz-

kietowe (około 11% wszystkich kostniakomięsaków u tego gatunku zwierząt), które rozwinąć się mogą w różnych tkankach. Najczęściej, bo w około 64% przypadków pojawiają się one w gruczole mlekowym u suk, rzadziej innych narządach, takich jak jelito, tkanka podskórna, śledziona układ moczowy, w tym nerki, skóra, gruczoły dokrewne, gałka oczna, więzadła, a także na błonach surowiczych itp. (9, 10).

Kostniakomięsaki stwierdza się u **kotów** w różnym wieku (od 1 roku do 20 lat), najczęściej jednak u zwierząt starszych 8,5–10-letnich. Nie stwierdzono predylekcji rasowej, czy związanej z płcią do występowania tych guzów. Częściej te zmiany szkieletu stwierdza się w kościach długich, rzadziej w szkielecie osiowym (6). Warto nadmienić, że u tego gatunku zwierząt w około 1/3 przypadków kostniakomięsaków miejscem powstania zmiany są tkanki miękkie pozaszkieletowe, takie jak gruczoł mlekowy, gałka oczna, a w szczególności okolica międzyłopatkowa, w których kostniakomięsaki należy uznać za mięsaki poszczepienne; opisano też przypadek tego nowotworu w obrębie kanału kręgowego bez zajęcia kręgów (cyt. za 6, 11).

### Przyczyna

Przyczyny kostniakomięsaków u zwierząt nie są znane, teoria wirusowa nie została potwierdzona, chociaż występowanie nowotworów u szceniąt z jednego miotu czy możliwość wywołania nowotworów u psich płodów poprzez wprowadzenie komórek nowotworowych dawało takie podejrzenia. Według niektórych badaczy kostniakomięsaki okolicy przynasadowej u dużych psów mogą być wynikiem procesów naprawczych zaistniałych jako konsekwencja powtarzających się niewielkich uszkodzeń, pęknięć w tych obszarach tkanki kostnej, co może skutkować powstaniem klonów komórek ze zmutowanym materiałem genetycznym (cyt. za 6). Zarówno w literaturze medycznej, jak i weterynaryjnej istnieją doniesienia na temat związku złośliwych nowotworów, w tym kostniakomięsaków, z metalowymi implantami stosowanymi do stabilizacji odłamów kostnych po złamaniach, z przewlekłymi stanami zapalnymi kości i szpiku oraz zawałami w obrębie tkanki kostnej. U kotów odnotowano przypadki rozwinięcia się kostniakomięsaka w miejscu złamania w okresie od 6 do 15 miesięcy od urazu, które leczono z zastosowaniem metalowych implantów (6, 8, 12). Z kolei u psów rozwój mięsaków w miejscu wcześniejszego złamania poprzedzony był 5-letnim lub dłuższym okresem, a ponadto w próbkach tkanek pochodzących od takich psów z okolicy złamania często stwierdzano obecność bakterii (13). Obecność bakterii w ranie pooperacyjnej może

wywoływać podkliniczne zapalenie kości i prowokować przewlekły proces zapalny, który może z kolei stanowić podłoże do rozwoju mięsaków w tych miejscach (8). Wcześniejsze urazy mechaniczne były brane pod uwagę jako przyczyna także w przypadkach kostniakomięsaków tkanek miękkich zarówno u ludzi, jak i zwierząt. U ludzi większość pozaszkieletowych kostniakomięsaków rozwinęło się u pacjentów poddawanych radioterapii w leczeniu innych nowotworów; w większości przypadków guzy pojawiały się po kilku latach od naświetlania (14). Także u kotów i psów opisano przypadki rozwoju kostniakomięsaka w miejscu wcześniejszego naświetlania z powodu obecności innego nowotworu w danym miejscu (cyt. za 6, 15).

Badania Mullins i wsp. (16) wykazały, że cyklooksigenaza-2 (COX-2) może odgrywać rolę w powstawaniu kostniakomięsaków u psów oraz u ludzi. Enzym ten odpowiedzialny za syntezę prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) występuje między innymi w kościach, łożysku, mózgu, nerkach i odpowiada między innymi za regulację proliferacji komórek, angiogenezy i apoptozy. W prawidłowej tkance kostnej COX-2 jest produkowana przez osteoblasty i osteoklasty, a jej obecność warunkuje aktywność tych komórek i remodelowanie kości (cyt. za 16). W kostniakomięsakach synteza PGE<sub>2</sub> dzięki aktywności COX-2 może chronić komórki nowotworowe przed apoptozą w warunkach ich niedotlenienia, co ułatwia ich przeżycie (16). Potwierdzeniem tej tezy mogą być opisane w literaturze przypadki spontanicznej regresji kostniakomięsaków potwierdzonych badaniem histopatologicznym u 3 psów leczonych jedynie antagonistami COX-2 – niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (karprofen; 17). Wśród mechanizmów, które mogą odpowiadać za spontaniczną regresję, wymienia się mechanizmy immunologiczne niszczące komórki nowotworowe, ale także działanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, które będąc inhibitorami COX-2 i produkcji prostaglandyn mogą hamować wzrost niektórych nowotworów poprzez indukowanie apoptozy ich komórek (16, 17).

### Objawy i wygląd makroskopowy guzów

W przypadku kostniakomięsaków kończyn u **psów** stwierdza się bolesność, z reguły przynasadowej części kości oraz kulawizną różnego stopnia. Niekiedy w wywiadzie można zdobyć informację o zaistniałym wcześniej urazie lub odległym w czasie złamaniu. Kulawizna pogłębia się z czasem, deformacja początkowo niewielka i o prawidłowej temperaturze powiększa się, staje się cieplejsza, obejmuje większy obszar kończyny. W zaawansowanych przypadkach, długotrwałej kulawizny dochodzi

**Tabela 1.** System stopniowania w przypadkach mięsaków kości (opracowano wg Dernella i Kirpensteijna 2002)

<b>Badanie histopatologiczne</b> (stopień zróżnicowania, histologic grade - <b>G</b> )	Stadium I - niski histologiczny stopień złośliwości (G1), bez przerzutów Stadium II - wysoki histologiczny stopień złośliwości (G2), bez przerzutów Stadium III - obecność miejscowych lub odległych przerzutów bez względu na histologiczny stopień złośliwości
Lokalizacja anatomiczna <b>guza pierwotnego</b> (primary tumor - <b>T</b> )	T1 (A) guz ograniczony do warstwy korowej kości T2 (B) guz wykracza poza warstwę korową kości
Obecność <b>przerzutów</b> miejscowych lub odległych (metastasis - <b>M</b> )	M1 - guz z przerzutami M0 - guz bez przerzutów

do zaników mięśniowych chorej kończyny, można też niekiedy stwierdzić powiększenie regionalnych węzłów chłonnych (pachowych, fałdu kolanowego, podkolanowych, przedłopatkowych). Czasami, chociaż rzadko (około 3% przypadków), powodem wizyty jest nagła, silna kulawizna spowodowana złamaniem patologicznym (6). W każdym przypadku bolesności (z ewentualną kulawizną) lub obrzmienia przynasadowego odcinka kości kończyn u psów ras dużych bądź olbrzymich w rozpoznaniu należy uwzględnić kostniakomięsaki (6). W przypadkach guzów obejmujących szkielet osiowy objawy zależą od miejsca powstania i mogą być różnorodne. Dokładne badanie kliniczne z reguły pozwala na stwierdzenie deformacji w obrębie czaszki, obręczy miednicznej, łopatkki lub żeber. Kostniakomięsaki żuchwy i szczęki mogą powodować zaburzenia połykania, ślinotok, pozorny brak apetytu, wytrzeszcz gałki ocznej. Guzy zatok i jamy nosowej, doprowadzają do zaburzeń oddechowych, wypływu z nosa (surowiczego, częściej jednak podbarwionego krwią lub ropnego), a objawy nerwowe różnego charakteru i o różnym nasileniu pojawiają się przy zajęciu kości czaszki lub kręgów. Czasami pierwsze objawy kliniczne, w postaci zaburzeń oddechowych, wynikają z obecności przerzutów do płuc, bez stwierdzonej klinicznie obecności ogniska pierwotnego.

Obraz makroskopowy kostniakomięsaków zależy od typu histopatologicznego, miejsca wyjścia zmiany oraz rodzaju aktywności komórek nowotworu. W zależności od miejsca powstania guza różni się **kostniakomięsaki śródkostne** (central osteosarcoma), które tworzą się z właściwej kości w obrębie kości zbitej lub gąbczastej. Główna masa guza znajduje się w obrębie jamy szpikowej, nasad lub trzonu kości. Oprócz tych konwencjonalnych mięsaków kości istnieją kostniakomięsaki, które wywodzą się z komórek okostnej i warstw przykostnych, są to tzw. kostniakomięsaki powierzchniowe. Guzy te rosną na powierzchni kości, pod okostną, pierwszy z nich to **kostniakomięsak okostnowy** (periosteal osteosarcoma), który wywodzi się z komórek okostnych, rośnie pod okostną zewnętrzną, może wraść i niszczyć warstwę korową kości kości, zachowuje się jak typowy kostniakomię-

sak śródkostny, nacieka okoliczne tkanki ze stawami włącznie (1, 2, 18). Z kolei drugi, występujący u ludzi, rzadko u zwierząt **kostniakomięsak przykostny**, przykorowy (parosteal osteosarcoma, juxtacortical osteosarcoma) jest nowotworem dość dobrze zróżnicowanym, o niskim stopniu złośliwości i podobnie jak poprzedni rośnie pod okostną, „przy kości”. Miejscem wyjścia guza jest tworząca kość tkanka łączna okostnej, a cechą typową tego typu nowotworów jest powolny wzrost i lepsze rokowanie niż dla typowych kostniakomięsaków (2, 18). Ostatnim rodzajem kostniakomięsaków powierzchniowych jest bardzo złośliwy **powierzchnowy kostniakomięsak o wysokiej złośliwości** (high-grade surface osteosarcoma), bardzo rzadki nowotwór. W literaturze opisano pojedyncze przypadki tego nowotworu u psów (18).

Kostniakomięsaki śródkostne niszczą prawidłową strukturę kości (zarówno kości rozumianej jako tkanka, jak i narząd), tworzą w mniejszym lub większym stopniu kość patologiczną oraz stymulują produkcję kości odczynowej przez prawidłową okostną (1). Miałsz guza może być mniej lub bardziej twardy, co zależy od typu produkowanej macierzy oraz tworzenia bądź nie nowotworowej kości. Szybko powiększające się guzy posiadają w swojej masie pola martwicy, zawałów i wylewów krwi. Nowotwór wypełnia jamę szpikową, zajmuje część przynasadową, rozszerza się w kierunku bliższym lub dalszym kości. Typowe dla śródkostnych kostniakomięsaków kości długich jest brak naciekania płytki wzrostowej, chrząstki stawowej lub bezpośrednie naciekanie innych struktur stawowych (3). W tzw. telangiectatic osteosarcoma stwierdza się obecność mniejszych lub większych jam wypełnionych miękką masą, przypominającą skrzepy krwi, jak w przypadkach pierwotnych i przerzutowych naczyniakomięsaków. Niektóre guzy na przekroju wykazują obecność gładkich, szkliscie wyglądających mas macierzy chrzęstnej produkowanej przez komórki kostniakomięsaków złożonych lub chondroblastycznych. W kostniakomięsakach wywodzących się z okostnej proces jest powierzchniowy, guz rozrasta się na zewnątrz, z reguły nie niszczy tkanki kostnej.

**U kotów** kostniakomięsaki doprowadzają do deformacji zajętej okolicy, w przy-

padku kości kończyn typowym objawem jest kulawizna. Obraz rentgenowski kostniakomięsaków u kotów jest podobny do obserwowanego u psów, przy czym u niektórych kotów stwierdza się obecność guzów powierzchniowych z typowym obrazem.

### Badanie kliniczne i określenie stopnia zaawansowania choroby

Właściwe podejście do leczenia zwierząt z kostniakomięsakiem wymaga ustalenia ostatecznego rozpoznania (najlepiej z określeniem typu guza i stopnia jego zróżnicowania) zasięgu procesu chorobowego oraz określenie ogólnego stanu zdrowia zwierzęcia. Możliwość taką daje system stopniowania oparty na systemie stopniowania mięsaków układu kostnego u ludzi (tab. 1; cyt. za 6, 19). Dokładne badanie kliniczne, szczególnie omacywanie miejsca pierwotnego, węzłów chłonnych, omacywanie narządów jamy brzusznej, badanie *per rectum* pozwoli na wykrycie powiększenia, deformacji i konsystencji guza, a także stanu odżywienia zwierzęcia.

Kluczową rolę w badaniu klinicznym odgrywa badanie rentgenowskie okolicy objętej procesem chorobowym (3, 6, 20, 21). Potrzebne jest wykonanie dobrej jakości zdjęć wykonanych w pozycjach strzałkowej i bocznej bądź też w innych projekcjach w celu ustalenia dokładnie lokalizacji zmiany. Kostniakomięsaki mogą mieć dość różny obraz radiologiczny od typowych zmian stwardnieniowych, poprzez różne formy pośrednie, aż do zupełnej lizy tkanki kostnej. Istnieją jednak pewne cechy dość powszechnie stwierdzane w obrazie. Często obserwuje się cechy niszczenia warstwy korowej kości, łącznie z obecnością przerw w jej ciągłości, utrata struktury beleczkowej nasad kości. Ze zmian wytwórczych spotyka się obecność dodatkowej, nowotworowej kości w otaczających tkankach miękkich, dochodzi do podminowania okostnej na brzegach zmiany z tworzeniem nowej kości (trójkąt Codmana). Wygląd radiograficzny kostniakomięsaków może przypominać ten obserwowany w przypadkach zapalenia kości i szpiku, szczególnie o etiologii grzybiczej, co należy uwzględnić w diagnozie różnicowej. Kostniakomięsaki nie naciekają bez-



Tabela 2. Klasyfikacja kostniakomięśaków u zwierząt domowych (wg Poola)

Guzy śródkostne
Kostniakomięśak
Kostniakomięśak niskozróżnicowany
Kostniakomięśak osteoblastyczny
Nieproduktywny
Umiarkowanie produktywny
Produktywny
Kostniakomięśak chondroblastyczny
Kostniakomięśak fibroblastyczny
Teleangiectatic osteosarcoma
Kostniakomięśak olbrzymiokomórkowy
Kostniakomięśak złożony
Guzy obwodowe i okostnowe
Kostniakomięśak okostnowy (periosteal osteosarcoma – okołokostny)
Kostniakomięśak przykostny (parosteal, przykorowy – juxtacortical osteosarcoma)

pośrednio chrząstki stawowej, ani struktur stawowych, jednakże może dochodzić do zajęcia tych struktur poprzez otaczające tkanki miękkie (6). Badanie rentgenowskie klatki piersiowej jest niezbędną składową postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu kostniakomięśaków. Pomimo że obecność przerzutów rzadko można wykryć tym badaniem w czasie ustalania rozpoznania (poniżej 10% przypadków), to szacuje się że w około 90–98% przypadków dochodzi do ich powstania w obrębie płuc (3). Sugeruje to występowanie mikroprzerzutów w płucach, które są zbyt małe do uwidocznienia w obrazie rentgenowskim. Do innych metod obrazowania rozległości kostniakomięśaków należy scyntygrafia, która jest czulszą metodą niż badanie rentgenowskie i pozwala śledzić przebieg choroby po chemioterapii (20). Bardziej zaawansowane i czułe metody obrazujące dokładny zasięg procesu, takie jak tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny, nabierają szczególnego znaczenia, w przypadkach gdy rozważane są zabiegi operacyjne oszczędzające zajęta kończynę (20, 22).

W przypadku powiększenia węzłów chłonnych należy wykonać biopsję aspiracyjną cienkoigłową w celu potwierdzenia występowania przerzutów. Biopsja pozwala także na wstępne potwierdzenie rozpoznania zmian w kościach, które jednakże powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym wycinka guza pierwotnego (wycinek operacyjny bądź biopsja gruboigłowa, najlepiej z użyciem igły Jamshidi). Do badania pobrać 2 wycinki tkanki, kierując igłę w różnej miejsca. Badanie powinna wykonać osoba doświadczona, najlepiej chirurg, który wykonywał będzie zabieg chirurgiczny (6). Zawsze jednak, nawet w przypadkach uzyskania wyniku przedoperacyjnego badania histopatologicznego wycinka, należy wykonać badanie większych i licznych wycinków nowotworu usuniętego w całości w czasie zabiegu operacyjnego (6). Badanie przedoperacyjne powinno ponadto zawierać bada-

nie morfologiczne i biochemiczne krwi (ze szczególnym uwzględnieniem aktywności fosfatazy zasadowej), badanie moczu, określenie stanu nerek oraz serca, szczególnie w przypadkach planowanej chemioterapii. W razie potrzeby wykonujemy inne badania dodatkowe, takie jak ultrasonografia i tomografia komputerowa.

### Wygląd mikroskopowy

Kostniakomięśaki są pierwotnymi mięsakami kości, których komórki wykazują potencjał do tworzenia macierzy kostnej, niedojrzałej kości nowotworowej, chociaż obecność komponenty włóknistej, chrzęstnej, a nawet przypominającej naczyńniakomięśaki też jest cechą tych guzów. W związku z tym, że kostniakomięśaki przypominają mogą inne pierwotne mięsaki kości, takie jak włókniakomięśaki (*fibrosarcoma*), chrzęstniakomięśaki (*chondrosarcoma*) czy naczyńniakomięśaki (*hemangiosarcoma*), nowotwory o innym rokowaniu i czasami innym sposobie leczenia to wskazane jest ustalenie ostatecznego rozpoznania w trakcie badania przedoperacyjnego. Różne obszary tego samego nowotworu mogą mieć odrębny wygląd, o czym należy pamiętać, przesyłając do badania niewielki tylko wycinek masy guza (operacyjny czy biopsyjny). Ponadto, oprócz obrazu przedstawionego powyżej, w wycinku obserwuje się obszary przypominające swym wyglądem tłuszczakomięśaki (*liposarcoma*) lub nowotwory tkanki nerwowej (1). Klasyfikacja kostniakomięśaków jest dość zawiła, a rozpoznanie poszczególnych typów guzów oraz odróżnienie ich od innych pierwotnych mięsaków, nawet w przypadku badania dużego wycinka nowotworu, może być trudne. Klasyfikacja kostniakomięśaków u zwierząt domowych przedstawiona jest w tabeli 2.

W zależności od składu macierzy produkowanej przez komórki guza kostniakomięśaki dzieli się na kilka rodzajów. **Kostniakomięśaki osteoblastyczne** (proste, kostniakomięśaki kostnawe, osteoblastic

osteosarcoma, simple osteosarcoma) zbudowane są z anaplastycznych osteoblastów oraz ich prekursorów. Komórki są wrzecionowatego kształtu, często rozdęte, zawierają hiperchromatyczne, zlokalizowane obwodowo jądro, cytoplazma jest zasadochłonna, ciemna. W zależności od ilości macierzy kostnej produkowanej przez komórki nowotworowej dzieli się je dodatkowo na: **nieproduktywne** (nonproductive osteoblastic osteosarcoma), odpowiadają głównie za zmiany lityczne w kościach, z niewielką podokostnową produkcją tkanki kostnej, **umiarkowanie produktywny** (moderately productive osteoblastic osteosarcoma), w których stwierdza się zarówno zmiany lityczne, jak i produkcję macierzy kostnej oraz **produktywne** (productive osteoblastic sarcoma), których komórki produkują dużo osteoidu zarówno wewnątrz kości, jak i na jej powierzchni (ryc. 1, 2). Komórki **kostniakomięśaków chondroblastycznych** (chondroblastic osteosarcoma) mają zdolność i produkują zarówno macierz kostną, jak i chrząstną, które są zazwyczaj wymieszane ze sobą, rzadko występują oddzielnie (1).

**Kostniakomięśaki fibroblastyczne** (fibroblastic osteosarcoma) charakteryzują się obecnością dużej ilości macierzy włóknistej, jak w przypadku włókniakomięśaków, jednak uważne badanie pozwala na stwierdzenie niekiedy nielicznych ognisk macierzy kostnej (szczególnie we wczesnych zmianach). W zmianach zawaśnianych tworzenie osteoidu przez komórki nowotworowe oraz tworzenie nowotworowej kości jest bardziej wyraźne i prawidłowe rozpoznanie nie następuje z trudnością (1). W niektórych przypadkach kostniakomięśaki cechują się silnymi właściwościami litycznymi, dochodzi do tworzenia różnej wielkości jam w obrębie mięszu guza, które wypełniają się krwią, tworząc twory torbielowate. Są to tzw. **teleangiectatic osteosarcoma**. Ten typ kostniakomięśaków w badaniu makroskopowym jest nie do odróżnienia od naczyńniakomięśaków kości i dopiero szczegółowe badanie mikroskopowe ujawnia obecność pleomorficznych, wrzecionowatych, nowotworowych osteoblastów i produkowanych przez nie niewielkiej ilości beleczek zbudowanych z macierzy kostnej. Ponadto stwierdza się, że wypełnione krwią torbie są wysłane opisanymi wyżej komórkami, a nie komórkami śródbłonna (1).

**Kostniakomięśak olbrzymiokomórkowy** (giant cell type osteosarcoma) przypomina swym wyglądem nieproduktywne kostniakomięśaki osteoblastyczne, cechuje się rozległymi zmianami litycznymi oraz obecnością obszarów, w których występują liczne komórki olbrzymie (ryc. 3). Mięsz **kostniakomięśaków niskozróżnicowanych** (poorly differentiated osteosar-

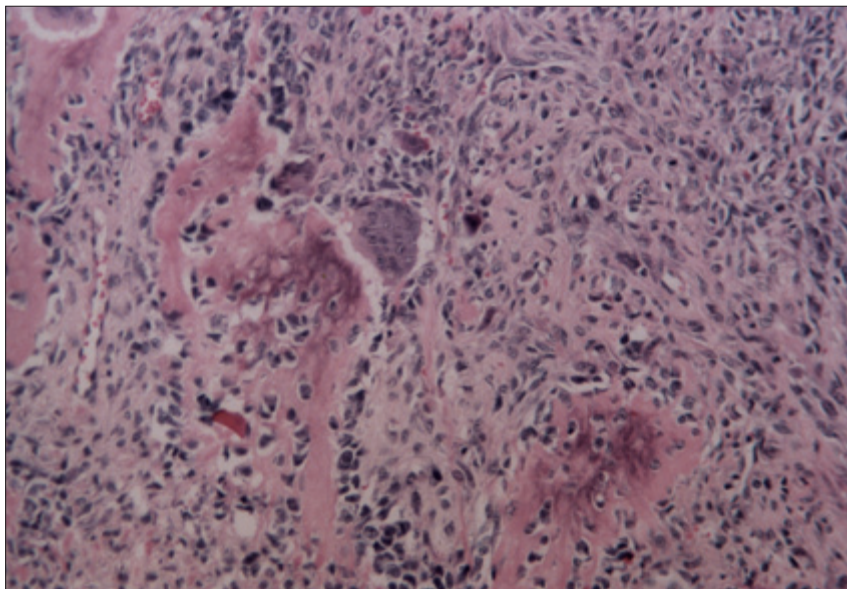


coma) zawiera głównie niskozróżnicowane, przypominające komórki zrębu szpiku nowotworowe osteoblasty oraz bardzo niewielkie ilości macierzy kostnej lub beleczek kostnych (ryc. 4). Guzy te są bardzo agresywne, niszczą otaczające tkanki i mogą prowadzić do złamań patologicznych kości. **Kostniakomięsaki złożone** (combined osteosarcoma) to grupa guzów, obejmująca przypadki, kiedy nie można określić, która z macierzy międzykomórkowej jest dominująca.

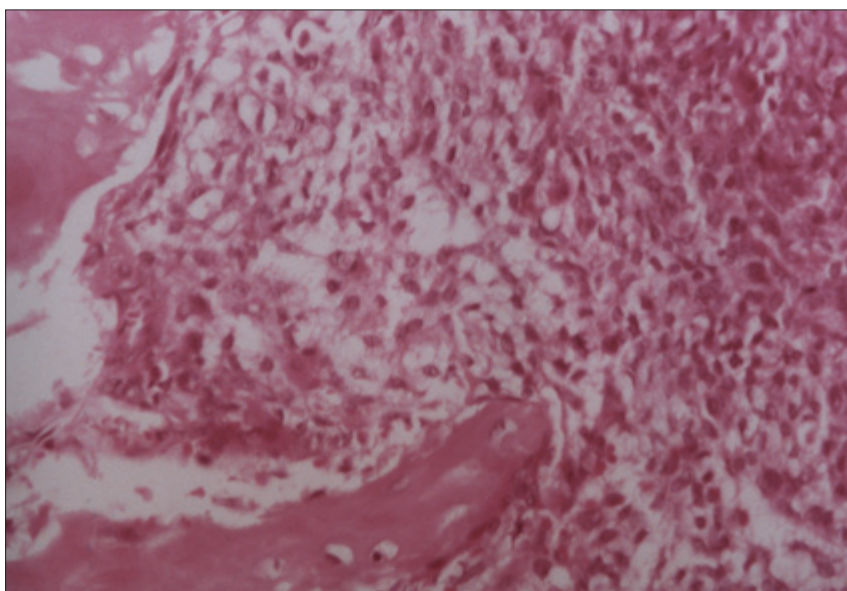
Wygląd mikroskopowy kostniakomięsaków u kotów jest odmienny niż u psów. W większości przypadków miąższ nowotworu zbudowany jest z komórek mezenchymalnych zatopionych w macierzy osteoidu produkowanego przez komórki nowotworowe. Niektórzy autorzy opisywali podtypy histopatologiczne, które przypominały opisane u psów (6). Cechą typową niektórych kostniakomięsaków u kotów jest obecność dużej liczby komórek olbrzymich oraz dość często występujący rozprężający charakter wzrostu zmiany niż typowy dla nowotworów złośliwych wzrost naciekowy.

Badanie mikroskopowe materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej w niektórych przypadkach może pozwolić na rozpoznanie kostniakomięsaka bez określenia typu histopatologicznego (23, 24). Z reguły do pobrania materiału biopsyjnego nie jest wymagana sedacja zwierząt, chyba że stwierdzi się wyraźną bolesność zmiany bądź w przypadkach gdy guzy są twarde i do uzyskania właściwej jakości próbki wymagane są liczne nakłucia w różnych miejscach (poszukiwanie miejsc, w których możliwe jest wprowadzenie igły poprzez uszkodzoną warstwę korową kości do miąższu nowotworu). Wygląd komórek kostniakomięsaka różni się w zależności od typu histopatologicznego i stopnia zróżnicowania guza. Komórki posiadają różnorodny kształt i wielkość (ryc. 5). Stosunek wielkości jądra do cytoplazmy jest duży, jądra są różnokształtne, okrągłe, wydłużone, hiperchromatyczne, czasami stwierdza się komórki wielojądrowe (ryc. 6; 23). Jąderka są liczne, różnokształtne, różnej wielkości, często duże lub bardzo duże. Cytoplazma ma niewyraźne brzegi, jest silnie zasadochłonna, może być jakby rozmazana, niekiedy zawiera drobne ziarenka lub pęcherzyki (ryc. 7). Poza obecnością komórek nowotworowych w tle oprócz erytrocytów i leukocytów, można stwierdzić bezpostaciowe, kwasochłonne masy homogenne osteoidu (ryc. 8; 23)

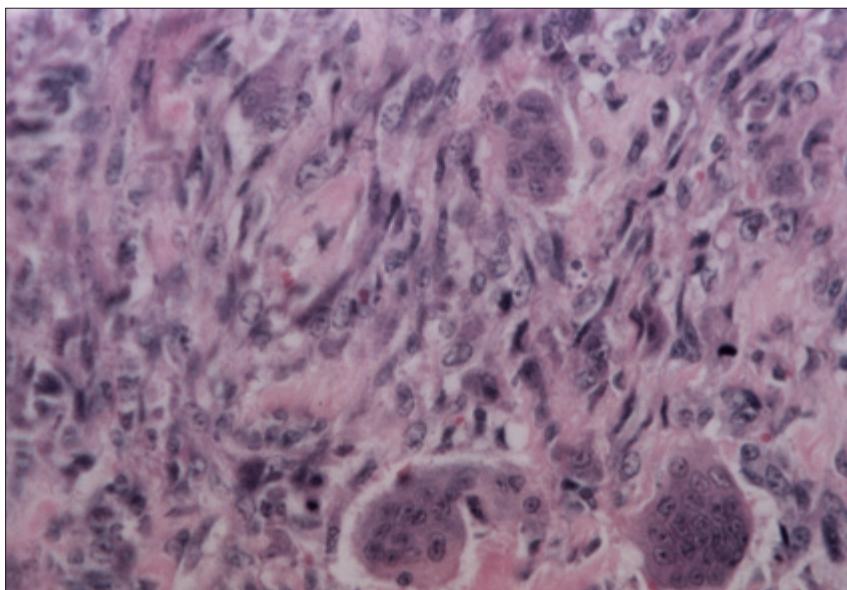
Do cytopatologicznego różnicowania kostniakomięsaków od innych mezenchymalnych pierwotnych nowotworów układu kostnego wykazujących ekspresję wimentyny, takich jak: chrząstniakomięsaki, włókniakomięsaki, maziówczaki mięsa-



Ryc. 1. Kostniakomięsak osteoblastyczny, widoczne beleczkowate skupiska osteoidu oraz komórka olbrzymia; barwienie hematoksylina-eoizyna, pow. 200×

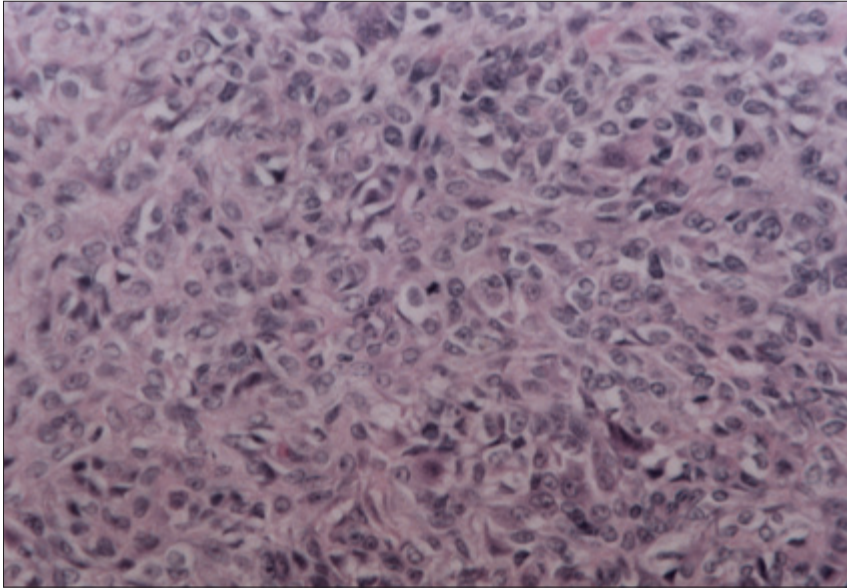


Ryc. 2. Kostniakomięsak osteoblastyczny; barwienie hematoksylina-eoizyna, pow. 400×

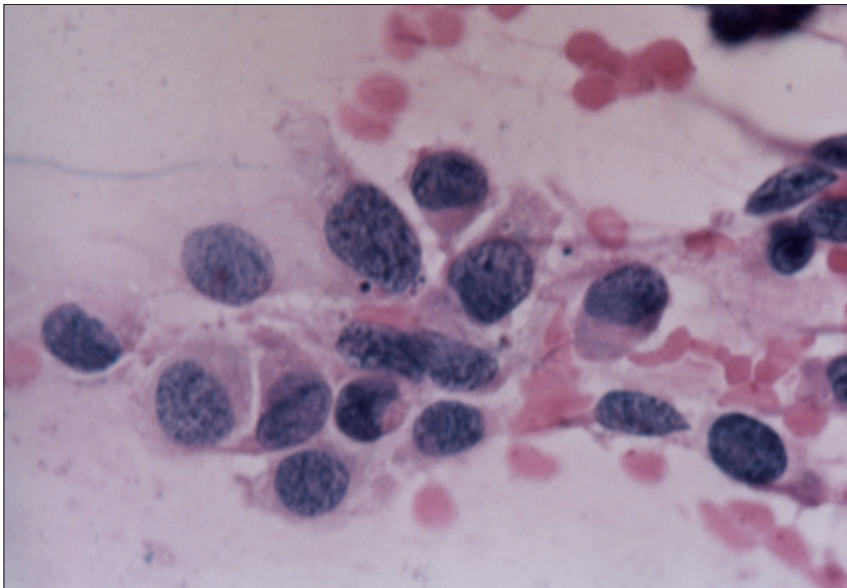


Ryc. 3. Kostniakomięsak, widoczne komórki olbrzymie; barwienie hematoksylina-eoizyna, pow. 400×

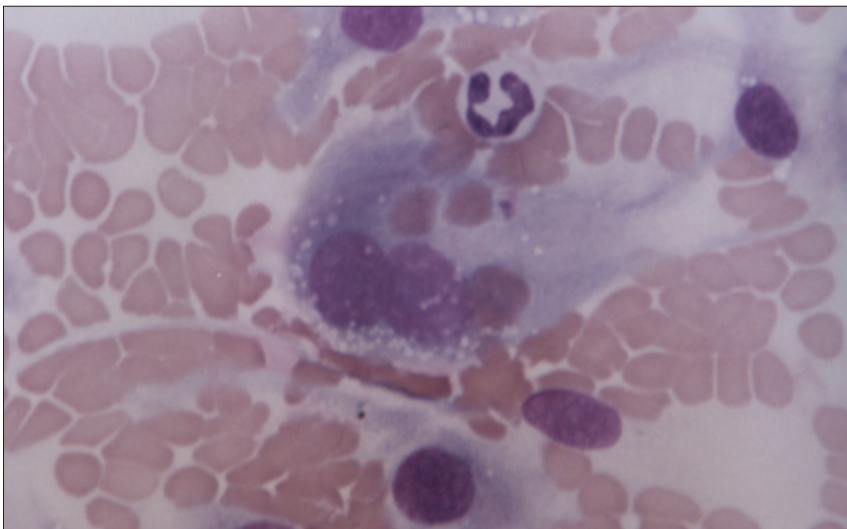




Ryc. 4. Kostniakomięsak niskozróżnicowany; barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 200×



Ryc. 5. Komórki kostniakomięsaka, materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej z guza kości; bar-



Ryc. 6. Komórki kostniakomięsaka, materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej z guza kości: w centrum widoczna komórka dwujędrowa z pęcherzykową cytoplazmą; barwienie barwnikiem Giemsa, pow. 1000×

kowe stosowano ostatnio z powodzeniem barwienie histochemiczne wykrywające aktywność fosfatazy zasadowej (25). Ważne jest też, choć czasami bywa trudne cytopatologiczne, odróżnianie kostniakomięsaków od zmian nienowotworowych kości, które mogą się rozwijać jako konsekwencja złamań, urazów czy stosowania implantów do leczenia złamań. W jednym z badań wykazano, że nowotworowe osteoblasty różnią się od osteoblastów kości odczynowej większym stosunkiem jądra do cytoplazmy, wyraźniejszą anaplazją i obecnością figur podziałów mitotycznych, szczególnie tych atypowych (24).

### Leczenie

Podstawową metodą leczenia kostniakomięsaków u psów jest zabieg chirurgiczny, który w przypadku najpowszechniej występujących guzów kończyn polega na jej amputacji. Ten rodzaj postępowania chirurgicznego ma wiele zalet: jest względnie krótki, nieskomplikowany, niesie ze sobą małe ryzyko komplikacji i zanieczyszczenia pola operacyjnego komórkami nowotworowymi (w porównaniu do innych technik chirurgicznych) i powstania wznowy z powodu niedoszczętnego wycięcia. Z punktu widzenia właściciela zwierzęcia amputacja pozwala na szybkie zniesienie objawów bólowych, jest zabiegiem względnie mało kosztownym, a okres rekonwalescencji jest dość krótki. Zabieg polecany jest praktycznie we wszystkich przypadkach, nawet u psów bardzo dużych i ciężkich. Bez względu czy dotyczy kończyny miednicznej, czy piersiowej sprawność zwierząt i ich adaptacja do nowej sytuacji jest zadowalająca, a właściciele, którzy zdecydowali się na takie rozwiązanie, są z reguły usatysfakcjonowani (3). Amputacja nie jest polecana w przypadku zwierząt z maszynymi przerzutami do płuc, z poważnymi problemami ortopedycznymi i neurologicznymi, a także u osobników bardzo otyłych (cyt. za 3).

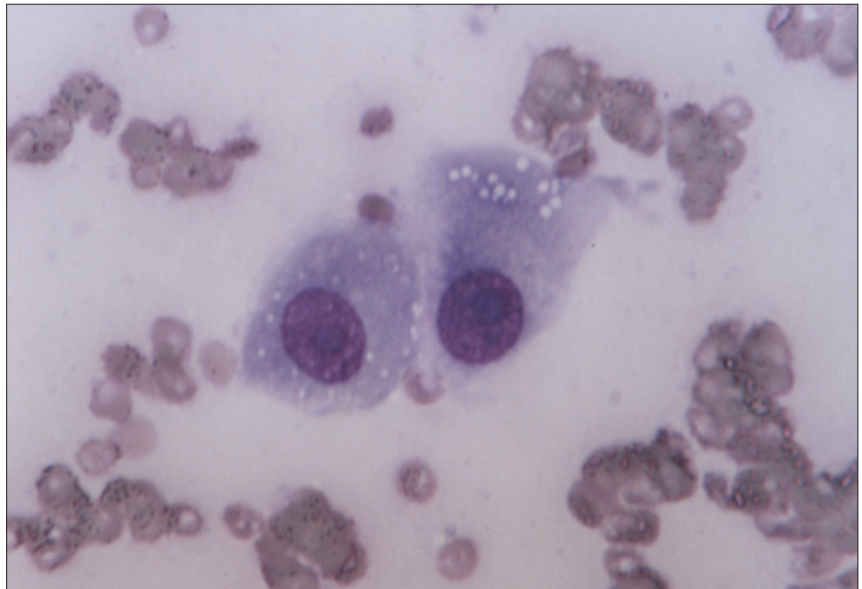
Do bardziej zaawansowanych technik chirurgicznych, które pozwalają na usunięcie zmiany pierwotnej oraz likwidację bólu z jednoczesnym zachowaniem dobrze funkcjonującej kończyny, są zabiegi oszczędzające (limb-sparing procedures). Ten rodzaj postępowania jest najbardziej zalecany i najczęściej wykonywany w przypadkach kostniakomięsaków obejmujących dalszy odcinek kości promieniowej, ale może być przydatny do leczenia guzów o innej, bardziej niekorzystnej lokalizacji. Oszczędzający zabieg chirurgiczny zastosowano z powodzeniem i bardzo dobrym rezultatem (eutanazja z powodu przerzutów do płuc i wznowy po 688 dniach od zabiegu operacyjnego), nawet w przypadku kostniakomięsaka obejmującego bliższy odcinek ko-

ści udowej (26). Mimo że ryzyko pojawienia się wznowy po zabiegu oszczędzającym jest większe niż po amputacji, to w przypadkach gdy jako dodatkową metodę leczenia zastosowano chemioterapię długość okresu przeżycia przy zastosowaniu tych dwóch procedur chirurgicznych, była taka sama (27). Dodatkowo ryzyko wystąpienia wznowy pooperacyjnej u psów leczonych chirurgicznie z oszczędzeniem kończyny i dodatkową chemioterapią, można zmniejszyć poprzez zastosowanie ulegających biodegradacji implantów impregnowanych chemioterapeutykami wprowadzanych w czasie zabiegu do rany w okolice wszczepu. Zastosowanie cisplatyny w takiej postaci zmniejszyło ryzyko rozwoju wznowy o 53,5% u 4 psów (28).

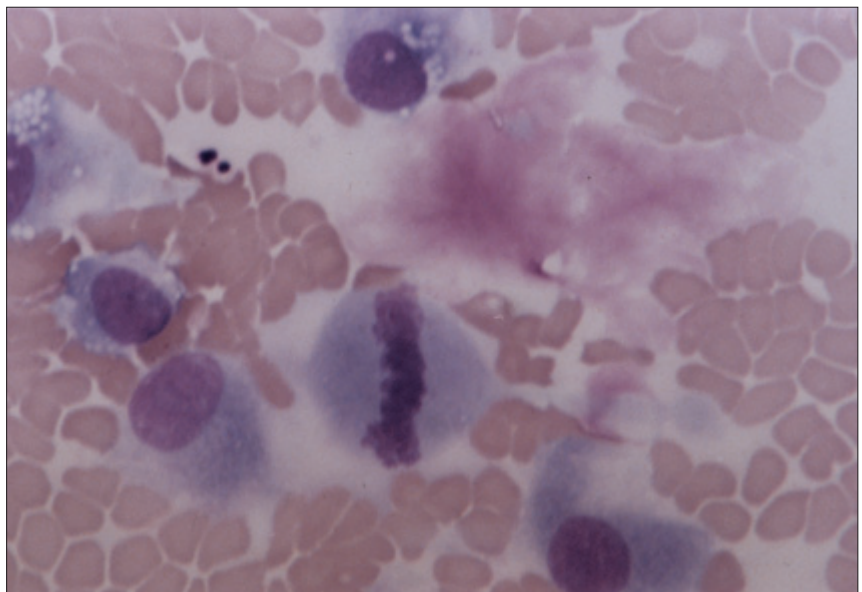
Stosuje się wiele technik zabiegów oszczędzających kończyny, których precyzyjne omówienie przekracza ramy tego artykułu i jest dostępne w literaturze fachowej. Do najpowszechniej stosowanych i polecanych należy zastosowanie świeżo mrożonych wszczepów warstwy korowej kości czy sztucznych endoprotez na miejsce po usuniętym segmencie kości (3, 6, 21). Ciekawą, nowoczesną techniką leczenia psów oszczędzającą kończynę z kostniakomięsakiem jest pasteryzowany autoprzeszczep (pasteurized tumoral autografting). Metoda ta polega na wycięciu zajętego procesem nowotworowym segmentu kości, następnie jego pasteryzacja w sterylnym roztworze fizjologicznym (łaźnia wodna o temperaturze 65°C przez 40 min) i zastosowanie go jako autoprzeszczepu po zamocowaniu do zdrowych odcinków kości za pomocą płytki i śrub (cyt. za 3). Takie postępowanie pozwala na zabicie komórek w obrębie autoprzeszczepu z jednoczesnym zachowaniem funkcjonalnych i strukturalnych białek tkanki kostnej.

W przypadku guzów zlokalizowanych w szkielecie osiowym podstawą leczenia jest także zabieg chirurgiczny, jak np. maksilektomia, mandibulektomia, usunięcie zajętego zębra. W przypadkach kostniakomięsaków zlokalizowanych w łopatce czy kościach miednicy wykonuje się usunięcie tych kości z lub bez amputacji przynależnej kończyny (6).

Chemioterapia stosowana jest jako dodatkowa do chirurgii metoda lecznicza, spowalniająca rozwój przerzutów odległych. Zastosowanie cisplatyny, karboplatyny i doksorubicyny w różnych kombinacjach pozwala na istotne wydłużenie okresu przeżycia u zwierząt poddanych amputacji lub zabiegowi oszczędzającemu kończynę (3). Najpowszechniej używanym lekiem z tej grupy jest cisplatyna. Do potencjalnych skutków ubocznych jej stosowania należy supresja szpiku kostnego, a w szczególności nefrotoksyczność, której wystąpieniu można przeciwdziałać, stosując wymusza-



**Ryc. 7.** Komórki kostniakomięsaka, materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej z guza kości: widoczne komórki z pęcherzykową cytoplazmą, w jądrze komórkowym wyraźne i duże jąderka; barwienie barwnikiem Giemsy, pow. 1000×



**Ryc. 8.** Komórki kostniakomięsaka, materiał pobrany drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej z guza kości: widoczna figura podziału mitotycznego oraz obecność kwasochłonnych mas osteoidu; barwienie barwnikiem Giemsy, pow. 1000×

**Tabela 3.** Protokół 6-godzinny stosowania cisplatyny w leczeniu kostniakomięsaków u psów (Ogilvie i wsp. 1988)

1. Wymuszona 4-godzinna diureza z użyciem roztworu soli fizjologicznej z prędkością wlewu 18,3 ml/kg m. c./h, dożylnie
2. Butorfanol w dawce 0,4 mg/kg m. c., domięśniowo
3. Cisplatyna w dawce 70 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie; wlew powinien trwać co najmniej 20 minut. Cisplatynę można wymieszać z odliczoną objętością roztworu fizjologicznego (taka mieszanina jest podawana z prędkością 18,3 ml/kg m. c./h) i podawać we wlewie przez 20 minut
4. Wymuszona 2-godzinna diureza z użyciem roztworu soli fizjologicznej z prędkością wlewu 18,3 ml/kg m. c./h, dożylnie

jące diurezę specjalne protokoły terapeutyczne. Przykładowy 6-godzinny protokół podawania cisplatyny, według Ogilvie i wsp. (29) przedstawiony jest w **tabeli 3**. Lek ten powinien być podawany w 3-ty-

godniowych odstępach w 2 do 6 dawkach (3, 6, 27). Doksorubicyna wydaje się równie skuteczna, przy czym jest łatwiejsza w podawaniu, nie indukuje nefrotoksyczności; podawana w odstępach 3-tygodnio-



wych w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> (3, 25). Stosuje się też kombinacje z łącznym podawaniem tych leków, jednakże nie wydaje się, aby takie postępowanie było skuteczniejsze (wydłużało okres przeżycia psów) niż monoterapia z użyciem każdego z tych leków (25). Monoterapia z użyciem cisplatyny, doksorubicyny, czy mitoksantronu nie okazała się przydatna jako metoda leczenia zwierząt ze stwierdzanymi klinicznie (w badaniu rentgenowskim) przerzutami kostniakomięśaka do płuc (cyt. za 3).

Leczenie radiacyjne, szczególnie przed zabiegiem operacyjnym, pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia wznowy pooperacyjnej, jednakże nie wydłuża czasu przeżycia psów. Radioterapia bywa także stosowana jako leczenie paliatywne do łagodzenia bólu u zwierząt z kostniakomięśakiem, który nie jest poddawany zabiegowi chirurgicznemu (3, 6).

W przypadkach zaawansowanych bądź w sytuacji, gdy właściciel nie wyraża zgody na leczenie chirurgiczne, ani innych metod terapeutycznych do łagodzenia bólu, stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak: karprofen w dawce 2,2 mg/kg m. c., doustnie, co 12 godzin, meloksykam w dawce 0,1 mg/kg m. c., doustnie, co 24 godziny, czy piroksykam w dawce 0,3 mg/kg m. c., doustnie, co 48 godzin (3, 6, 17). Leki te można podawać w połączeniu z lekami opioidowymi (3).

Grupą leków, które potencjalnie mogą przynieść korzyści u psów z kostniakomięśakiem są bifosfoniany, preparaty, które poprzez hamowanie osteoklastów zmniejszają resorpcję kości. W badaniach *in vitro* alendronat, pamidronat i zoledronat osłabiały żywotność komórek psich kostniakomięśaków, co może przemawiać za potencjalnym użyciem tych leków do hamowania wzrostu kostniakomięśaków u psów, szczególnie w przypadkach przebiegających z hiperkalcemią złośliwą (3, 30). Pamidronat w dawce 1 mg/kg m. c. dożylnie, co 28 dni, okazał się bezpieczny i skuteczny w zmniejszaniu bólu spowodowanego resorpcją kości oraz zwiększał jej gęstość u części badanych zwierząt (31).

W przypadku **kotów** metodą z wyboru w przypadkach kostniakomięśaków kończyn jest amputacja. W przypadkach zmian zlokalizowanych w szkieletcie osiowym dokonuje się usunięcia zmiany wraz z marginesem tkanek zdrowych (6). Brak danych odnośnie do skuteczności dodatkowego leczenia kotów w przypadkach kostniakomięśaków kości. Karboplatynę 10 dni przed zabiegiem i 2 kolejne dawki po zabiegu z dobrym skutkiem zastosowano u kota z pozaszkieletowym kostniakomięśakiem w celu zmniejszenia masy guza przed wycięciem (uzyskano 30% redukcję objętości nowotworu) oraz kontroli ewentualnych mikroprzerzutów (11).

## Rokowanie

Rokowanie w przypadkach kostniakomięśaków **u psów** zależy od wielu czynników. Jednym z ważniejszych jest lokalizacja guza, co z jednej strony wiąże się z możliwościami doszczętnego ich usunięcia, a z drugiej strony nieco odmiennym zachowaniem biologicznym tych guzów. Pozostawione bez leczenia kostniakomięśaki kończyn u większości zwierząt doprowadzają do śmierci lub eutanazji w przeciągu 3 miesięcy, od ustalenia rozpoznania, a w 90% takich przypadków przyczyną jest obecność przerzutów do płuc (3, 32).

W przypadkach gdy jedyną metodą leczenia kostniakomięśaków kończyn jest amputacja, obecność przerzutów, głównie do płuc, rzadziej kości lub obu tych miejsc jednocześnie, stwierdzono w 72% przypadków, a obecność wznowy pooperacyjnej jedynie w 3 na 162 operowane psy. Według autorów powstaniu wznowy można zapobiec dzięki uzyskaniu wystarczającego, co najmniej 3 cm szerokości marginesu tkanek zdrowych (32). Mediana okresu przeżycia dla psów w tym badaniu wyniosła około 5 miesięcy, a 1 i 2 lata od zabiegu przeżyło odpowiednio 11,5 i 2% zwierząt (32). W badaniu tym nie stwierdzono związku pomiędzy długością okresu przeżycia a lokalizacją guza pierwotnego w obrębie kończyny (odcinek bliższy *versus* dalszy, kończyna piersiowa *versus* miedniczna), czy faktem wykonywania wcześniejszej biopsji. Okres przeżycia dłuższy był jednakże u psów w wieku 7–10 lat w porównaniu do psów młodszych i starszych (32).

Zastosowanie chemioterapii jako metody dodatkowej do zabiegu chirurgicznego (amputacji, zabiegu oszczędzającego) w przypadkach kostniakomięśaków kończyn pozwala wydłużyć okres przeżycia do 262–366 dni (cyt. za 3). 1 i 2 lata od chwili zabiegu i rozpoczęcia leczenia dodatkowego przeżywa odpowiednio 37–46% i 16–26% zwierząt (3, 21). Należy zaznaczyć, że w przypadkach gdy chemioterapię zastosowano jako dodatkową metodę leczenia do zabiegu amputacji czy technik oszczędzających, to długość okresu przeżycia zwierząt była taka sama (27).

Co ciekawe, najdłuższe średnie okresy przeżycia psów z kostniakomięśakiem kończyn uzyskano, w przypadkach gdy stosowano połączenie chirurgicznego zabiegu oszczędzającego kończynę z chemioterapią (cisplatyna, karboplatyna) i jednocześnie doszło do zakażenia pola operacyjnego. Okres przeżycia w tych przypadkach wynosił średnio 480–487 dni i był znacząco dłuższy niż w przypadku psów leczonych w ten sam sposób, ale u których nie doszło do komplikacji w postaci zakażenia (cyt za 3).

Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (szczególnie pachowych, szyjnych po-

wierzchnych, podkolanowych) w przebiegu kostniakomięśaków kończyn u psów zdarzają się rzadko, w badaniach histopatologicznych na 228 i 50 badanych zwierząt, ich obecność w okresie okołoperacyjnym potwierdzono odpowiednio u 3,3 i 24% osobników. Jak można się spodziewać rokowanie w takich przypadkach jest złe; mediana okresu przeżycia oraz czas wolny od choroby były zdecydowanie krótsze u psów z przerzutami niż u osobników bez przerzutów do węzłów chłonnych (19, 33).

Ważnym czynnikiem w rokowaniu w przypadku kostniakomięśaków u psów oraz ludzi jest osoczowa aktywność fosfatazy zasadowej (ALP) i to zarówno aktywność całkowitej ALP (total alkaline phosphatase – TALP), jak i frakcji swoistej dla tkanki kostnej (bone-specific alkaline phosphatase – BALP). Psy z wysoką aktywnością tego enzymu cechowały się krótszym okresem przeżycia i krótszym okresem wolnym od choroby (19, 34). Wysoka aktywność ALP może też być wskazówką do zastosowania bardziej agresywnych metod terapii u psów narażonych na większe ryzyko śmierci czy nawrotu choroby (34).

We wstępnych badaniach przeprowadzonych na 44 psach z kostniakomięśakiem kończyn czynnikiem prognostycznym okazała się aktywność cyklooksygenazy-2 w komórkach guza. Okres przeżycia zwierząt był znacząco krótszy w przypadkach silnej ekspresji COX-2 w mięszu nowotworu i wydłużał się znacznie w tych przypadkach gdy ekspresja była mniejsza (16).

Guzy obejmujące czaszkę i żuchwę cechują się mniejszą zdolnością dawania przerzutów i mają w związku z tym nieco lepsze rokowanie niż guzy o innej lokalizacji, jeżeli jedynym sposobem leczenia jest zabieg chirurgiczny. Według różnych badań ośdeść psów z kostniakomięśakiem w obrębie szczęki, które przeżyły 1 rok po mandibulectomii z lub bez dodatkowych metod terapeutycznych wynosi 35–59,3%, a mediana okresu przeżycia wynosi od 22 tygodni do 13,6 miesięcy (cyt. za 5). Nie stwierdzono różnic odnośnie do rocznego przeżycia w zależności od zastosowanej metody leczniczej (częściowa mandibulectomia z lub bez chemioterapii, częściowa mandibulectomia z lub bez radioterapii, czy też łączne leczenie chirurgiczne, chemioterapia i radioterapia), ani typu histologicznego nowotworu (5). Wznowę pooperacyjną w przypadkach kostniakomięśaków w obrębie kości żuchwy leczonych różnymi metodami stwierdzono w 25–28% przypadków, a występowanie przerzutów odległych w 28–33% (5, 35). Wyjątkowo złe rokowanie dają kostniakomięśaki pozaszkieletowe, w przypadku których okres przeżycia od rozpoznania wyniósł średnio 28 dni, a często eutanazji dokonywano już w czasie postawienia rozpoznania (cyt. za 10).



Typ histopatologiczny kostniakomięsaków u psów według tradycyjnego podziału, uwzględniającego aktywność i morfologię komórek nowotworowych, jest nieprzydatny w określaniu zachowania się biologicznego guza i ustaleniu rokowania, choć w jednej z prac kostniakomięsaki fibroblastyczne u psów miały lepsze rokowanie niż inne typy histopatologiczne (cyt. za 1). Dlatego też opracowano i zaproponowano nowy system stopniowania histologicznego kostniakomięsaków oparty na systemie stosowanym w przypadkach kostniakomięsaków u ludzi (19). Do najważniejszych cech nowotworów uznanych za czynniki pogarszające rokowanie uznano znacznego stopnia pleomorfizm komórkowy, dużą liczbę komórek nowotworowych oraz pól martwicy w mięszu guza oraz małą ilość macierzy zewnątrzkomórkowej produkowanej przez transformowane osteoblasty (19, 27). Do najbardziej niekorzystnych cech skorelowanych z długością okresu wolnego od choroby i czasem przeżycia należały wysoka aktywność mitotyczną oraz obecność komórek nowotworowych w naczyńkach krwionośnych otaczających tkankę. Na podstawie tych spostrzeżeń ustalono 3 stopnie złośliwości histopatologicznej kostniakomięsaków u psów (patrz tab. 1; 19). Aktywność proliferacyjna mierzona intensywnością ekspresji antygenu Ki-67 w wycinkach kostniakomięsaków barwionych immunohistochemicznie przeciwciałami MIB-1 korelowała też z bardziej niekorzystnym rokowaniem w badaniach Ohta i wsp. (36).

U kotów wyniki leczenia w przypadkach kostniakomięsaków zlokalizowanych na kończynach możliwych do całkowitego usunięcia chirurgicznego są zadowalające, w niektórych przypadkach można uzyskać całkowite wyleczenie, mediana okresu przeżycia w takich przypadkach, bez terapii dodatkowej, wynosi 24–49 miesięcy (6, 37). Z kolei rokowanie dla guzów zlokalizowanych w szkieletcie osiowym jest różne, najczęściej złe i zależy od możliwości resekcji zmiany; u 7 kotów z kostniakomięsakiem zlokalizowanym w szkieletcie osiowym mediana okresu przeżycia wyniosła już tylko 5,5 miesiąca (6, 37). Lepsze rokowanie w przypadkach kostniakomięsaków u kotów niż u psów czy ludzi wiąże

się z niską zdolnością do dawania przerzutów u tego gatunku zwierząt.

## Piśmiennictwo

1. Pool R.R.: Tumors of bone and cartilage. W: *Tumors in Domestic Animals*. Moulton J.E. (edit). University of California Press. 3<sup>rd</sup> ed., Los Angeles 1990, s. 157–230.
2. Palmer N.: Bones and joints. W: *Pathology of Domestic Animals*. Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N. (edit.), 4<sup>th</sup> ed., Academic Press Inc. San Diego 1993, s. 1–182.
3. Jehn C.T., Farese J.P., Lewis D.D., Ehrhart N. Kuntz C.A.: Current treatment options for dogs with appendicular osteosarcoma. *Vet. Med.* 2005, 295–307.
4. Fry P.D., Jukes H.F.: Fracture associated sarcoma in the cat. *J. Small Anim. Pract.* 1995, 36, 124–126.
5. Straw R.C., Powers B.E., Klausner J., Henderson R.A., Morrison W.B., McCaw D.L., Harvey H.J., Jacobs R.M., Berg R.J.: Canine mandibular osteosarcoma: 51 cases (1980–1992). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1996, 32, 257–262.
6. Dernel W.S., Straw R.C., Withrow S.J.: Tumors of the skeletal system. W: *Small Animal Clinical Oncology*. Withrow S.J., McEwen E.G. (edit.), wyd. 3, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001, s. 378–417.
7. Keller E.T., Madewell B.R.: Location and types of neoplasms in immature dogs: 69 cases (1964–1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, 200, 1530–1532.
8. Heyman S.J., Diefenderfer D.L., Goldschmidt M.H., Newton C.D.: Canine axial skeletal osteosarcoma: A retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). *Vet. Surg.* 1992, 21, 304–310.
9. Van der Sandt R.R.O.M., Boeve M.H., Stades F.C., Kik M.J.L., Kirpensteijn J.: Intraocular osteosarcoma in a dog. *J. Small Anim. Pract.* 2004, 45, 372–374.
10. Munday J.S., Egin J., Selcer B.A., Stedman N.L.: Renal osteosarcoma in a dog. *J. Small Anim. Pract.* 2004, 45, 618–622.
11. Spugnini E.P., Ruslander D., Bartolazzi A.: Extraskelletal osteosarcoma in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, 219, 60–62.
12. Bennett D., Campbell J.R., Brown P.: Osteosarcoma associated with healed fracture. *J. Small Anim. Pract.* 1979, 20, 13–18.
13. Stevenson S.: Fracture-associated sarcomas. *Small Anim. Pract.* 1991, 21, 859–872.
14. Chung E.B., Enzinger F.M.: Extraskelletal osteosarcoma. *Cancer* 1987, 60, 1132–1139.
15. McEntee M.C., Page R.L., Theon A., Erb H.N., Thrall D.E.: Malignant tumor formation in dogs previously irritated for acanthomatous epulis. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 2004, 45 (abst.), 357–361.
16. Mullins M.N., Lana S.E., Dernel W.S., Ogilvie G.K., Withrow S.J., Ehrhart E.J.: Cyclooxygenase-2 expression in canine appendicular osteosarcomas. *J. Vet. Intern. Med.* 2004, 18, 859–865.
17. Mehl M.L., Withrow S.J., Segiun B., Powers B.E., Dernel W.S., Pardo A.D., Rosenthal R.C., Dolginow S.Z., Park R.D.: Spontaneous regression of osteosarcoma in four dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, 219, 614–617.
18. Moores A.P., Beck A.L., Baker J.F.: High-grade surface osteosarcoma in a dog. *J. Small Anim. Pract.* 2003, 44, 218–220.
19. Kirpensteijn J., Kik M., Rutteman G.R., Teske E.: Prognostic significance of a new histologic grading system for canine osteosarcoma. *Vet. Pathol.* 2002, 39, 240–246.
20. Lamb C.R., Berg J., Bengtson A.E.: Preoperative measurement of canine primary bone tumors, using radiography and bone scintigraphy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1990, 196, 1474–1478.
21. Berg J.: Canine osteosarcoma. Amputation an chemotherapy. *Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract.* 1996, 26, 111–120.

22. Davis G.J., Kapatkin A.S., Craig L.E., Heins G.S., Wortman J.A.: Comparison of radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging for evaluation of appendicular osteosarcoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002, 220, 1171–1176.
23. Baker R., Lumsden J.: The musculoskeletal system. W: *Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat*. Baker R., Lumsden J. (edit.), Mosby, St. Louis 2000, s. 199–208.
24. Reinhardt S., Stockhaus C., Teske E., Rudolph R., Brunnberg L.: Assessment of cytological criteria for diagnosis osteosarcoma in dogs. *J. Small. Anim. Pract.* 2005, 46 (abstr.), 65–70.
25. Berger A., Graca R., Beiley K., Messick J., de Lorimier L.-P., Fat T., Hoffman W.: Use of alkaline phosphatase staining to differentiate canine osteosarcoma from other vimentin-positive tumors. *Vet. Pathol.* 2005, 42, 161–165.
26. Liptak J.M., Pluhar G.E., Dernel W.S., Withrow J.S.: Limb-sparing surgery in a dog with osteosarcoma of proximal femur. *Vet. Surg.* 2005, 34 (abstr.), 71–77.
27. Straw R.C., Withrow J.S.: Limb-sparing surgery versus amputation for dogs with bone tumors. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 1996, 26, 135–143.
28. Withrow S.J., Liptak J.M., Straw R.C., Dernel W.S., Jameson V.J., Powers B.E., Johnson J.L., Brekke J.H., Doople E.B.: Biodegradable cisplatin polymer in limb-sparing surgery for canine osteosarcoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2004, 11, (abstr.) 705–713.
29. Ogilvie G.K., Krawiec D.R., Gelberg H.B.: Evaluation of a short-term diuresis protocol for the administration of cisplatin. *Am. J. Vet. Res.* 1988, 49, 1076–1082.
30. Farese J.P., Ashton J., Milner R., Ambrose L.L., Van Gilder J.: The effect of the bisphosphonate alendronate on viability of canine osteosarcoma cells in vitro. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 2004, 40 (abstr.), 113–117.
31. Fan T.M., Lorimier L.P., Charney S.C., Hintermeister J.G.: Evaluation of intravenous pamidronate administration in 33 cancer-bearing dogs with primary and secondary bone involvement. *J. Vet. Intern. Med.* 2005, 19 (abstr.), 74–80.
32. Spodnick G.J., Berg J., Rand W.M., Schelling S.H., Cauto G., Harvey H.J., Henderson R.A., McEwen G., Mauldin N., McCaw D.L., Moore A.S., Morrison W., Norris A.N., O'Bradovich J., O'Keefe D.A., Page R., Ruslander D., Klausner J., Straw R., Thompson J.P., Withrow S.J.: Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978–1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, 200, 995–999.
33. Hillers K.R., Dernel W.S., Lafferty M.H., Withrow S.J., Lana S.E.: Incidence and prognostic importance of lymph node metastases in dogs with appendicular osteosarcoma: 228 cases (1986–2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005, 226, 1364–1367.
34. Ehrhart N., Dernel W.S., Hoffman W.E., Weigel R.M., Powers B.E., Withrow S.J.: Prognostic importance of alkaline phosphatase activity in serum from dogs with appendicular osteosarcoma: 75 cases (1990–1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1998, 213, 1002–1005.
35. White R.A.S.: Mandibulectomy and maxillectomy in the dog: long term survival in 100 cases. *J. Small. Anim. Pract.* 1991, 32, 69–74.
36. Ohta G., Sakai H., Kachi S., Hirata A., Yonemaru K., Kitajima A., Yanai T., Masegi T.: Assessment of proliferation potentials of canine osteosarcomas and chondrosarcomas by MIB-1 immunohistochemistry and bromodeoxyuridine incorporation. *J. Comp. Pathol.* 2004, 131 (abstr.), 18–27.
37. Bitetto W.V., Patnaik A.K., Shrader S.C.: Osteosarcoma in cats: 22 cases (1974–1984). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1987, 190, 91–93.