

# گزارش درمانگاهی استئوسارکوما در دو قلاده سگ دوبرمن

دکتر حمید رضا فتحیان<sup>۱</sup> دکتر داود شریفی<sup>۱</sup> دکتر جلال بختیاری<sup>۱</sup> دکتر امید دزفولیان<sup>۲</sup> دکتر عباس وشکینی<sup>۱</sup> دکتر علی گرانسر<sup>۳</sup>

## Clinical report of distal metaphyseal osteosarcoma of femoral bone in two doberman dogs

Fattahian, H.R.<sup>1</sup>, Sharifi, D.<sup>1</sup>, Bakhtiari, J.<sup>1</sup>, Dezfolian, O.<sup>2</sup>, Veshkini, A.<sup>1</sup>, Gransar, A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran- Iran. <sup>2</sup>Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran- Iran. <sup>3</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tehran, Tehran- Iran.

**Objectives:** Clinical report of osteosarcoma in two Doberman female dogs with 10 and 36 months of ages.

**Design:** Clinical case study.

**Animals:** Two Doberman female dogs with 10 and 36 months of ages were referred to the Small Animal Hospital, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University.

**Procedure:** Physical examination, radiographic interpretations blood, culture, and C.B.C pictures carried out in these two cases.

**Results:** There were no changes in first 10 days of supportive treatment (cefazolin 20 mg/kg, BW) and due to remarkable increased in bony mass with further extension to femoral midshaft area, bone biopsies were collected aseptically. There were peculiar changes in radiographic interpretation. Histopathological examination revealed osteosarcoma extending through the cortex and surrounding the femur. Limbs salvage surgery were immediately performed on coxofemoral joint. The surgery and recovery was uneventful. The dogs were further treated and supported by alkylation drug (cisplatin, 60 mg/m<sup>2</sup>, slowly I.V injection) for 3 weeks. The 10 months old dog had normal function with no sign of radiographic changes 6 months later and the 36 months old dog was normal 3 months after the surgery. After these period two dogs died because of respiratory distress and lethargy and general weakness without any symptoms of other diseases.

**Clinical implications:** Owing to no response to chemical therapy and coxofemoral amputation in these cases, it could be concluded that these neoplasms even without metastasis didn't give good answers to chemical and surgical therapy. *J. Fac. Vet. Med. Univ. Tehran. 57, 4: 73-76, 2002.*

**Key words:** Osteosarcoma, Femur, Cisplatin.

**تاریخچه:** در پاییز و زمستان سال ۱۳۷۹ دو قلاده سگ دوبرمن با سن ۱۰ ماهه و ۳۶ ماهه، ماده و به رنگ قهوه‌ای با وزن تقریبی ۳۸ و ۴۰ کیلوگرم با تاریخچه ترومای چرخشی (Torsion) به ناحیه انتهای پایینی استخوان ران چپ به ترتیب در سن ۷ ماهه و ۳۱ ماهگی به کلینیک شماره ۲ دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران مراجعه نمود. پس از معاینات، ملامسه دقیق اندام حرکتی خلفی، ناحیه درگیر انتهای پایینی استخوان ران اندام حرکتی خلفی چپ در ناحیه مفصل زانو تشخیص داده شد. بیمار در ملامسه عمیق ناحیه درگیر دچار درد، بی‌تابی و ناله شده و روی اندام خلفی چپ وزن‌گیری نداشت. پس از معاینات اولیه، عکس رادیوگرافی در دو منظر قدامی - خلفی و جانبی - میانی تهیه گردید، مثلث کدمن که

هدف: گزارش درمانگاهی استئوسارکوما در دو قلاده سگ ۱۰ ماهه و ۳۶ ماهه، ماده، دوبرمن.

طرح: مطالعه موردی بالینی

حیوانات: دو قلاده سگ دوبرمن قهوه‌ای، ماده، ۱۰ و ۳۶ ماهه.

روش: معاینه بالینی اولیه، اخذ نمونه خون، کشت و رادیوگرافی در مورد هر دو حیوان انجام پذیرفت.

نتایج: عدم پاسخ به درمان آنتی بیوتیکی وسیع الطیف (سفازولین) به مدت ۲۰ روز و عدم تغییرات عمده در کاهش میزان تورم در بالین و علایم رادیوگرافی، اخذ بیوپسی از توده به شیوه برشی الزامی گردید. در نهایت پس از بررسی هیستوپاتولوژیکی، تشخیص قطعی استئوسارکوما گذاشته شد. سپس قطع کامل اندام حرکتی خلفی چپ از مفصل رانی - لگنی در هر دو بیمار انجام پذیرفت. متعاقب جراحی درمان شیمیایی با داروی آلکیل کننده سیس پلاتین با دز ۶۰ میلی‌گرم / متر مربع به صورت تزریق آهسته داخل وریدی به فاصله سه هفته تجویز گردید. بیمار ۱۰ ماهه پس از ۱۹۳ روز و بیمار دیگر پس از ۸۸ روز از زمان جراحی علی‌رغم قطع اندام حرکتی خلفی چپ و شیمی درمانی و همچنین بدون علایم مناسب در رادیوگرافی قفسه صدری به دلیل دیسترس تنفسی و بیحال و ضعف عمومی بدون هیچ‌گونه علایم بالینی از بیماریهای داخلی تلف شدند.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به دست آمده در گزارش درمانگاهی مذکور چنین به نظر می‌رسد که قطع اندام حرکتی خلفی از مفصل رانی - لگنی و شیمی درمانی نمی‌تواند مدت زمان زنده ماندن دو بیمار مبتلا به استئوسارکوما را افزایش دهد. *مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، (۱۳۸۱)، دوره ۵۷، شماره ۴، ۷۶-۷۳.*

واژه‌های کلیدی: استئوسارکوما، ران، سیس پلاتین.

تشخیص تومورهای استخوانی اولیه، بویژه در مراحل اولیه رشد و پیشرفت بسیار مشکل است. داشتن سابقه‌ای از بیماری سیستمیک یا جراحی تومور بافت نرم در سالهای گذشته و علایم رادیوگرافی تومورهای استخوان می‌توانند در تشخیص کمک کننده باشند. ۸۰ درصد از تومورهای بدخیم استخوان در سگ که دستگاه حرکتی (Appendicular) را درگیر می‌کند، استئوسارکوما است. در مطالعه منابع متوسط سن ابتلا به استئوسارکوما ۷/۵ سالگی گزارش گردیده و در سنین کمتر از یکسالگی بندرت اتفاق می‌افتد، واکنشهای ضریع در استئوسارکوما به صورت کاملاً بی‌نظم یا صاف است که مشابه علایم خورشیدی (Sunburst) می‌باشد. این نشانی در بیماریهای التهابی و دیگر انواع تومور نیز مشاهده می‌گردد (۱، ۱۱، ۸، ۴، ۲، ۱).

تومورهای ثانویه استخوانی سیستم اسکلتی اندام حرکتی و محوری متعاقب متاستاز تومورهای بدخیم سایر اندامها و ارگانهای بدن است که از راه گردش خون به استخوان انتقال یافته و می‌توانند به چند استخوان (Polyosteoic) انتشار یابند. تومورهای ثانویه استخوان از منظر رادیوگرافی به شدت بدخیم می‌باشند و غالباً به سه صورت کانونهای استئولیتیک، استئولیتیک توام با کانونهای استئوبلاستیک و یا غالباً استئوبلاستیک هستند. تشخیص قطعی تومور با توجه به نشانیهای بالینی و رادیوگرافی، بیوپسی و هیستوپاتولوژی تأیید می‌گردد (۸، ۷).

(۱) گروه آموزشی علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.

(۲) گروه آموزشی پاتولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.

(۳) گروه آموزشی پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران - ایران.



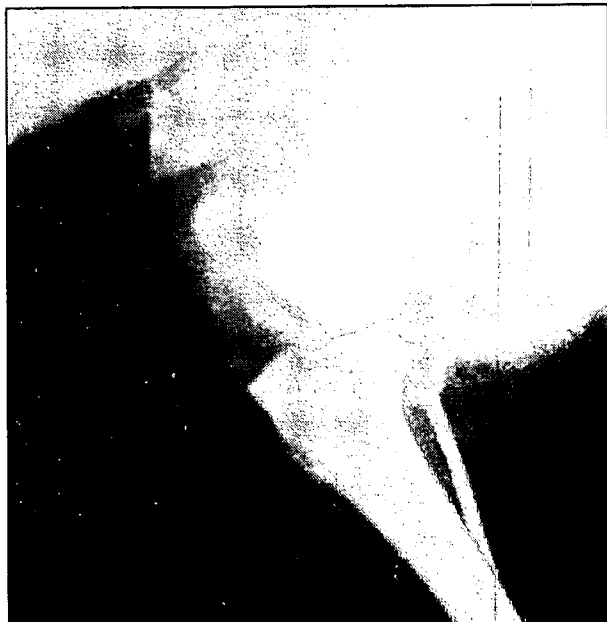


تصویر ۲- رادیوگراف جانبی قفسه صدری، سه ماه پس از انجام عمل جراحی.

از استخوان (En block resection) به دلیل وسعت و هجوم تومور به بافتهای نرم پیرامون و به دیافیز استخوان ران امکانپذیر نبود، لذا پس از پیش بیهوشی با دیازپام (۲ میلی‌گرم / کیلوگرم) تیوپنتال سدیم (۵/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم) و بیهوشی استنشاقی با هالوتان و آماده سازی ناحیه عمل و دادن برش در ناحیه، قطع عضو از ناحیه مفصل رانی- لگنی صورت پذیرفت (تصویر ۷). پس از قطع عضو، نمونه نکروپسی (استخوان کامل ران) جهت تأیید و بررسی کامل به بخش هیستوپاتولوژی ارسال گردیده و استئوسارکوما تأیید گردید (تصویر ۹). سپس شیمی درمانی با داروی آلکیل کننده سیس پلاتین (cisplatin) با دز ۶۰ میلی‌گرم / متر مربع به صورت انفوزیون آهسته داخل وریدی به مدت ۲۰ دقیقه به فواصل سه هفته تجویز گردید. عوارض جانبی نظیر حالت تهوع و استفراغ پس از تزریق دارو به طور متعارف دیده شد. چهار ساعت قبل و ۲ ساعت بعد از تجویز دارو، مایع درمانی با دز ۲۰ میلی‌لیتر / کیلوگرم / ساعت به عنوان اصل شیمی درمانی تجویز گردید. بیمار جوان ۱۹۳ روز پس از جراحی در سن ۳۹ ماهگی و بیمار دیگر ۸۸ روز پس از جراحی در سن ۳۹ ماهگی بدنبال مشکلات تنفسی نظیر دیسترس و بی‌اشتهایی بدون علامتی از بیماریهای داخلی تلف گردیدند. در مطالعات انجام شده دیگر شیمی درمانی با ترکیب سیس پلاتین ۵۰ میلی‌گرم / متر مربع و داکسوروبیسیسین ۱۵ میلی‌گرم / متر مربع به فاصله ۳ هفته در ۴ دوره تجویز دارو نتایج بهتری را در درمان تومورهای استخوان به دنبال داشته است (۱۲، ۱۰، ۶). متعاقب جراحی، رادیوگرافی قفسه صدری به فواصل سه ماهه از هر دو بیمار تهیه گردیده که کانونهای متاستاتیک در ریه و عقده‌های لنفاوی دیده نشد، هرچند که کانونهای متاستاتیک در تصاویر رادیوگرافی تهیه شده از قفسه صدری بیماران مبتلا به استئوسارکوما تقریباً در ۱۰ درصد موارد قابل تشخیص است (۹).

#### بحث

گزارشات حاکی از این است که ایجاد تومورهای بدخیم (استئوسارکوما) در سگهای نژاد بزرگ در سنین کمتر از یکسال بندرت رخ می‌دهد (۱۲، ۳). در مطالعه درمانگاهی از سه مورد ارجاع شده مبتلا به بدخیمی استخوان، دو مورد از بدخیمی‌ها در انتهای پایینی استخوان ران چپ، متعاقب ترومای مکانیکی بود. که در یک مورد در سگ دوبرمن ۱۰ ماهه اتفاق افتاده بود. هر دو بیمار به دلیل عدم بررسی و معاینه دقیق و عدم انجام معاینات تکمیلی و تخصصی



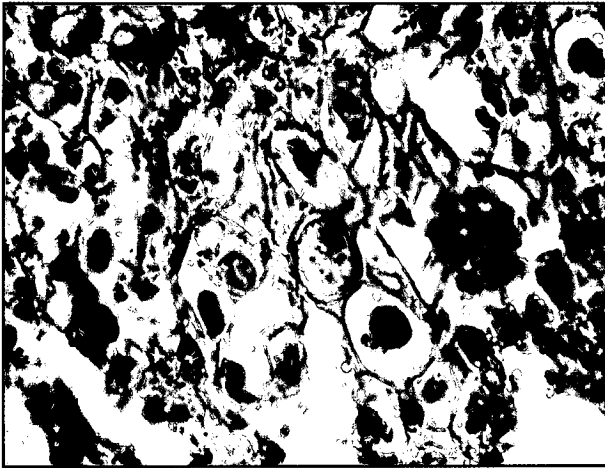
تصویر ۱- رادیوگرافی جانبی - میانی از ناحیه دیستال ران چپ.

معرف واکنش پریوستی است به همراه واکنشهای استئولیتیک توأم با استئوبلاستیک به ترتیب به صورت نقاط رادیولوسنت و رادیوپاک در انتهای پایین استخوان ران چپ در کندیل‌ها و متافیز مشاهده شدند، همچنین به دلیل رفتار تومور، درگیری بافت نرم به همراه کلسیفیکاسیون در ناحیه مذکور کاملاً قابل مشاهده می‌باشد (۹) (تصویر ۱). در رادیوگرافی از قفسه صدری هر دو بیمار، کانونهای متاستاتیک در بافت ریه و فضای مדיاستن مشاهده نشد (تصویر ۲). از آنجایی که این تغییرات می‌توانست به دنبال استئومیلیت یا بدخیمی نیز ایجاد گردد، نمونه خون جهت تأیید عفونت و کشت میکروبی به آزمایشگاه ارسال شد، که C.B.C در دامنه طبیعی قرار داشته، شمارش تفریقی، نوتروفیلی رزتراتیو و سلولهای نابالغ باند را نشان می‌داد، در ضمن هیچ باکتری از کشت میکروبی خون جدا نگردید.

با توجه به یافته‌های بالینی (ملاسه)، پارامترهای تشخیصی نظیر آزمایشگاه و رادیوگرافی، داروهای Vit. D<sub>3</sub> و سفازولین ۲۰ میلی‌گرم / کیلوگرم هر ۱۲ ساعت به مدت ۲۰ روز تجویز گردید. عدم پاسخ به درمان دارویی پس از ۲۰ روز انجام بیوپسی را الزامی نمود. نمونه بافتی از ناحیه دیستال استخوان ران به شیوه برشی (Incisional) تهیه گردید و بعد از آماده سازی لام و رنگ آمیزی آن با H&E، مشاهدات میکروسکوپی صورت پذیرفت و سلولهای توموری نئوپلاستیک با هسته‌های پلی مورفیک بزرگ در امتداد تشکیلات استئوئیدی قابل تشخیص بودند. برخی از سلولها در حال تقسیم میتوتیک بوده و آشیانه‌های کندروبللاستیک و سلولهای استئوکلاست چند هسته‌ای (سلولهای دیوی) در بررسی میکروسکوپی مشاهده گردیدند (۱۱) (تصاویر ۳ الی ۶).

با توجه به گزارش هیستوپاتولوژی بیماران مبتلا به استئوزنیک سارکوما بوده و تصمیم به درمان جراحی قطع پا از مفصل رانی - لگنی گرفته شد. بیمار در وضعیتی که پای درگیر در سطح بالایی قرار داشت حالت گماری شد، آنتی بیوتیک تراپی پروفیلاکتیک با سفازولین ۲۰ میلی‌گرم / کیلوگرم به صورت تزریق وریدی یکساعت قبل از عمل جراحی مورد تجویز قرار گرفت. از آنجایی که انجام عمل جراحی به شیوه حفظ عضو (Limb sparing) و برداشت

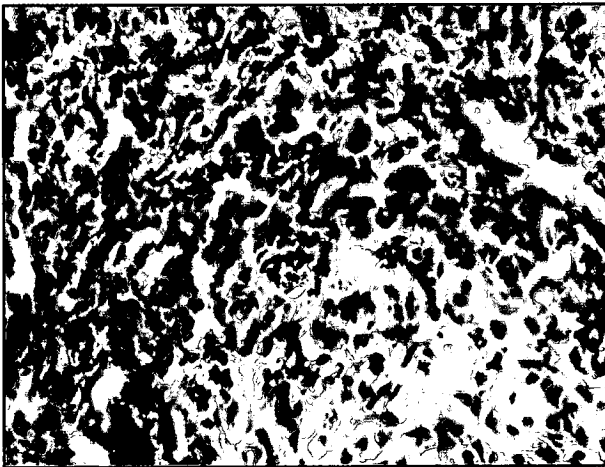




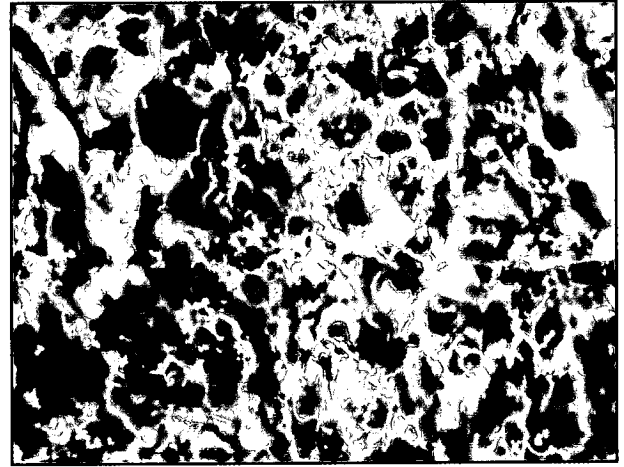
تصویر ۴- پلئومورفیسم در سلولهای غضروفی، هیپرکروماتین بودن سلولها، رنگ آمیزی هماتوکسیلین - انوزین، بزرگنمایی ۴۰۰x.



تصویر ۳- هیپرکروماتین به همراه اشکال مختلف تقسیم میتوزی، وجود استئوکلاست و کانونهای استخوان سازی رنگ آمیزی هماتوکسیلین - انوزین، بزرگنمایی ۴۰۰x.



تصویر ۶- هایپرکروماتین، تکثیر فراوان استئوبلاستها و تولید رگه های استئوئیدی رنگ آمیزی هماتوکسیلین - انوزین، بزرگنمایی ۱۰۰x.



تصویر ۵- هایپرکروماتین به همراه پلئومورفیسم، حضور استئوکلاست، رنگ آمیزی هماتوکسیلین - انوزین، بزرگنمایی ۴۰۰x.



تصویر ۸- برش سهمی، سطح حفره مدولا، واکنش ضریع و تشکیل استخوان جدید در دیستال استخوان ران پس از زوددن بافت نرم.



تصویر ۷- استخوان ران پس از قطع عضو از مفصل رانی - لگنی، واکنشهای ضریعی در دیستال استخوان ران و تخریب کامل دیستال ران.



## References

1. Berg, J.B., Weinstein, M.J., Schelling, S.H. and Rand, W.M. (1992): Treatment of dogs with osteosarcoma by administration of cisplatin after amputation or limb sparing surgery: 22 cases (1987-1990). *J. A.V.M.A.*, 200: 2005-12.
2. Chun, R., Kurzman, I.D., Guillermo Couto, C., Klausner, J., Henry, C.N. and Macevwen, E.G. (2000): Cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma. A pilot study. *J. Vet. Med.* 14, 5: 495-498.
3. Denny, H.R. Butterworth, S.J. (2000): *A Guide to Canine and Feline Orthopaedic Surgery*, 4<sup>th</sup> ed, Blackwell Science, London, UK, PP: 618-19.
4. Garzotto, C.K., Berg, J., Hoffmann, W.E. and Rand, W.M. (2000): Prognostic significance of serum alkaline phosphatase activity in canine appendicular osteosarcoma. *J. Vet. Intern. Med.*, 14, 6: 587-592.
5. Gibbs, C., Denny, H.R. and Kelly, D.F. (1984): The radiological features of osteosarcoma of the appendicular skeleton in dogs: a review of 14 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 25: 177-92.
6. Kunts, C.A., Asselin, T.A., Dernel, W.S., Powers, B.E., Straw, R.C. and Withrow, S.J. (1998): Limb salvage surgery for osteosarcoma of a proximal humerus: outcome in dogs. *Vet. Sur.*, 27: 417-422.
7. Larue, S.M., Withrow, S.J. and Powers, B.E. (1989): Limb sparing treatment for osteosarcoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 193: 1734-1744.
8. Marcellin - Little, D.J., Deyoung, D.J., Thrall, D.E. and Merrill, C.L. (1999): Osteosarcoma at the site of bone infarction associated with total hip arthroplasty in a dog. *Vet. Sur.*, 28: 54-60.
9. Newton, C.D. and Nunamaker, D.M. (1985): *Text book of Small Animal Orthopaedics*, J. B. Lippincott, USA, PP: 875-85 .
10. Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C. and Palmer, N.C. (1993): *Pathology of Domestic Animals*, 4th ed. Academic Press, Inc. Vol. I, PP: 133-35.
11. Moulton, J.E. (1990): *Tumors in Domestic Animals*, 3rd ed. University of California Press, USA, PP: 181-195.
12. Slatter, D. (1993): *Textbook of Small Animal Surgery*, 2nd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA, PP: 2213-14.

رادیوگرافی، پاراکلینیکی با داروهای Vit.D<sub>3</sub> و دگزامتازون درمان موقتی شده و علائم لنگش متعاقب تروما به مدت ۳ الی ۴ ماه محو گردیده اما به دلیل تحرک و حرکت بیمار و نهایتاً حرکتهای بسیار کوچک (Micromotion)، درد در ناحیه انتهای پایینی استخوان ران چپ عود کرده و اندام حرکتی خلفی چپ وزن گیری خود را از دست داد. با انجام رادیوگرافی واکنشهای بسیار شدید پریوستی در دیستال استخوان ران تأیید گردید، اما نشانه رادیوگرافی خاصی که دلالت بر درگیری عقده‌های لنفاوی اندام حرکتی خلفی باشد، مشاهده نگردید. سپس عمل قطع پا از ناحیه مفصل رانی - لگنی جهت جلوگیری از زهکشی، صعود و هجوم سلولهای توموری از ناحیه دیستال ران به بخشهای بالای از طریق کانال مدولایی، نسبت به سایر شیوه‌های جراحی حفظ عضو (Limb Sparing) و برداشت بلوکی از استخوان (En Block Resection) توصیه گردید (۱۲، ۳).

## تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از زحمات آقایان دکتر سید محمد هاشمی و دکتر محمد ماسوله نصراله زاده که در تمامی مراحل درمان و در تهیه این گزارش بالینی صمیمانه مساعدت نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

