

Review Article**Chemotherapy of Appendicular Osteosarcoma in Dogs**Arayaporn Macotpet¹ and Ekkachai Pattarapanwichien²**Abstract**

Appendicular osteosarcoma is the most common bone tumor in dogs. Amputation surgery in combination with chemotherapy has been used as an important alternative treatment of appendicular osteosarcoma. The use of chemotherapy has both single-agent and combination protocols in this cancer.

KKU Vet J. 2014;24(2):214-230.<http://vmj.kku.ac.th>**Keywords:** osteosarcoma, dog, chemotherapy¹Department of Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002.²Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002.

เคมีบำบัดในสุนัขที่เป็นมะเร็งกระดูกส่วนรยางค์

อารยาพร มทรเพศ¹ และ เอกชัย ภัทรพันธุ์วิเชียร²

บทคัดย่อ

มะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาเป็นมะเร็งกระดูกที่พบบ่อยในสุนัข โดยส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่กระดูกส่วนรยางค์ การศัลยกรรมโดยการตัดขา ร่วมกับการให้เคมีบำบัด ถือเป็นทางเลือกที่สำคัญในการรักษามะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ สำหรับการให้เคมีบำบัดชนิดต่างๆ ในการรักษามะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ในสุนัข มีทั้งรูปแบบของการใช้เพียงชนิดเดียวและหลายชนิดร่วมกัน

คำสำคัญ: มะเร็งกระดูก ออสติโอซาร์โคมา สุนัข เคมีบำบัด

¹ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

²ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

บทนำ

ออสติโอซาร์โคมา (osteosarcoma) เป็นเนื้องอกชนิดร้ายแรงหรือมะเร็งของเซลล์ต้นกำเนิดกระดูก (primitive bone cells) ประเภทมีเซนไคมอล (mesenchymal) โดยเซลล์เหล่านี้สามารถผลิตออสติออยด์ (osteoid) ซึ่งเป็นตัวที่ใช้แยกความแตกต่างระหว่างมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมากับมะเร็งซาร์โคมาอื่นๆของกระดูก [1] โดยร้อยละ 85 พบว่ามะเร็งมีต้นกำเนิดมาจากกระดูกโครงร่าง [2]

มะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาเป็นมะเร็งกระดูกที่พบได้บ่อยในสุนัข [3] โดยร้อยละ 90 เป็นเนื้องอกกระดูกแบบปฐมภูมิ (primary bone tumors) [4] มะเร็งชนิดนี้มีความคล้ายคลึงกับมะเร็งกระดูกในคน [5-9] เป็นมะเร็งที่มีอัตราการแพร่กระจายสูง [10] มีการเจริญเติบโตรวดเร็ว และก่อให้เกิดความเจ็บปวดในบริเวณที่เกิดมะเร็งได้ [11] โดยส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่กระดูกส่วนรยางค์ [12] ในต่างประเทศได้มีการรายงานการพบมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาได้ร้อยละ 5-6 ของมะเร็งรวมทั้งหมดในสุนัข [13] ส่วนในประเทศไทยได้มีการศึกษาสุนัขที่เป็นโรคมะเร็งในเขตกรุงเทพมหานคร พบสุนัขเป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาร้อยละ 1.39 [14] ส่วนสุนัขที่เข้ารับการรักษาในส่วนของคลินิกมะเร็งคณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างเดือนมกราคม 2553 ถึงเดือนธันวาคม 2556 พบสุนัขเป็นมะเร็งกระดูกร้อยละ 10 ของสุนัขที่เป็นมะเร็งทั้งหมด

อายุเฉลี่ยของสุนัขที่เป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาคือ 7 ปี และเคยมีรายงานการเกิดมะเร็งชนิดนี้ในสุนัขอายุ 3 เดือน [15] ส่วนช่วงอายุที่พบได้บ่อยมี 2 ช่วงคือ ช่วงอายุ 3 ปี และ 8 ปี [16] แต่โดยเฉลี่ยคือประมาณ 8-10 ปี [17] ซึ่งสุนัขที่มีอายุมากพบว่าการพยากรณ์โรคไม่ดี [18] ส่วนสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งกระดูกได้แก่ เซนต์เบอร์นาร์ด์ เกรทเดน โคเบอแมน รอทไวเลอร์ เยอรมัน เช็พเพอด ลาบราดอร์ รีทรีฟเวอร์ และโกลเดนรีทรีฟเวอร์ [19, 20] ส่วนสุนัขเพศผู้จะพบได้บ่อยกว่าสุนัขเพศเมีย ประมาณ 1.1-1.5 : 1 [20] ยกเว้นในสายพันธุ์เซนต์เบอร์นาร์ด์ เกรทเดน และรอทไวเลอร์ที่เป็นมะเร็งกระดูกในส่วนของกระดูกตามแกน (axial skeletal) (ยกเว้นซี่โครงและกระดูกสันหลัง) จะพบในเพศเมียมากกว่าเพศผู้ [21]

สาเหตุของการเกิดมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาในสุนัขนั้น ยังไม่ทราบแน่ชัด เช่นเดียวกับในคน แต่คาดว่าน่าจะเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกันโดยมีข้อสันนิษฐานหลายประเด็นที่เชื่อว่าอาจเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งกระดูก ไม่ว่าจะเป็นพันธุกรรม สายพันธุ์ที่มีขนาดใหญ่ และสายพันธุ์ขนาดยักษ์ [19] การเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วของสุนัข [22] การเกิดพยาธิสภาพของกระดูกต่างๆ อาทิ ภาวะกระดูกมีการติดเชื้อ ภาวะเยื่อหุ้มกระดูกหรือกระดูกอักเสบเรื้อรัง ภาวะกระดูกขาดเลือด ภาวะที่กระดูกหักแล้วไม่ได้รับแก้ไขหรือได้รับการแก้ไขแต่มีข้อแทรกซ้อนต่างๆ เช่น กระดูกไม่เชื่อม ฯลฯ [23-27] รวมถึงการติดเชื้อไวรัส [28] และการได้รับรังสีอีกด้วย

รายงานล่าสุดในปี พ.ศ. 2557 พบว่าสุนัขที่เป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาหลายราย เคยมีประวัติการผ่าตัดเอ็นไขว้ข้อเข้าลึกขนาดด้วยวิธี tibial plateau leveling osteotomy (TPLO) ซึ่งมีการเจ็บขาและบวมในตำแหน่งที่มีการผ่าตัดมาก่อน [29]

ในทางคลินิก มะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาจะพบลักษณะของการทำลายกระดูกเฉพาะแห่งอย่างรุนแรง ร่วมกับการรุกรานไปยังบริเวณเนื้อเยื่ออ่อนโดยรอบ อาจพบการเกิดกระดูกหักตามมาได้ มะเร็งที่กำลังเจริญรวดเร็วภายในไขกระดูก มักพบว่ามีเนื้อตายร่วมด้วย ลักษณะสีซีดเป็นบริเวณกว้าง และมีจุดเลือดออกกระจายกระจายทั่วไป [30] มะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนใหญ่พบในตำแหน่งเมตาไฟเซียล (metaphyseal) ของกระดูกยาวร้อยละ 75 [22, 30] ซึ่งคล้ายคลึงกับมะเร็งกระดูกในคน [31] โดยพบในส่วนของกระดูกต้นขา (femur) ร้อยละ 42 กระดูกแข้ง (tibia) ร้อยละ 19 และกระดูกท่อนแขน (humerus) ร้อยละ 10 [18] นอกจากนี้จะพบในส่วนของกรามล่าง กรามบน กระดูกสันหลัง กระดูกหุ้มสมอง (cranium) ซึ่งโครง โพรงจมูก และกระดูกเชิงกราน [21] รวมทั้งมีรายงานการพบในตำแหน่งของออสเพนิส (os penis) [32, 33] และกระดูกสะบ้า (patella) [34] และหากการเกิดมะเร็งกระดูกในตำแหน่งของกระดูกท่อนแขนส่วนต้น ส่วนใหญ่พบว่าการพยากรณ์โรคไม่ดี [18]

มะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาแบบปฐมภูมิที่เกิดภายนอกกระดูก จะพบได้น้อย โดยตำแหน่งที่พบได้แก่ เนื้อเยื่อชั้นใต้ผิวหนัง ตา หัวใจ ม้าม ลำไส้ ตับ ไต อัณฑะ เต้านม ช่องคลอด เอ็นรั้งกระเพาะ (gastric ligament) ไขข้อ เยื่อหุ้มสมองและไขสันหลังและต่อมหมวกไต [35-47] มะเร็งชนิดนี้มีอัตราการแพร่กระจายสูง โดยแพร่กระจายผ่านทางกระแสเลือด ซึ่งสามารถพบการแพร่กระจายได้ตั้งแต่การเกิดโรคในระยะแรกๆ โดยยังไม่พบอาการทางคลินิกได้ ตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งมากที่สุดคือปอด ส่วนตำแหน่งอื่นที่อาจพบได้เช่น กระดูก ต่อมน้ำเหลือง ผิวหนัง ผนังลูกตาชั้นกลางส่วนหน้า (anterior uvea) ไต ตับ ม้าม และสมอง [9, 17, 19, 48-54] แม้ว่าสุนัขที่ตรวจพบว่ามี การแพร่กระจายไปยังปอดหรือกระดูกจะมีเพียงร้อยละ 15 แต่ในสุนัขพบว่าร้อยละ 90 ของสุนัขที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปแล้วจะเสียชีวิตจากการแพร่กระจายของมะเร็งดังกล่าว ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นตำแหน่งของปอด โดยพบภายใน 1 ปี ภายหลังจากการรักษาโดยการตัดขา (amputation) เพียงอย่างเดียว [16]

ในปี พ.ศ. 2555 ได้มีศึกษาข้อมูลย้อนหลังพบว่าระดับของอัลคาไลน์ฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase) ในซีรัมจะเป็นตัวพยากรณ์ที่ดีของระยะเวลาการรอดชีวิต และระยะปลอดโรคของสุนัขที่เป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมา [18]

การรักษามะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์

การตัดขาของสุนัขในข้างที่เป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมา ถือเป็นวิธีการรักษาขั้นพื้นฐานของสุนัข เพื่อให้สุนัขมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น [55] และสุนัขควรได้รับเคมีบำบัดภายหลัง

จากการตัดขา เพื่อยืดระยะเวลาของการแพร่กระจายของมะเร็ง และเพิ่มระยะเวลาของการรอดชีวิต [56, 57] โดยมีระยะเวลาของการรอดชีวิตประมาณ 262-413 วัน [58] นอกจากนี้ยังพบว่าสุนัข อายุต่ำกว่า 5 ปีที่ไม่ได้รับการรักษา จะมีอัตราการรอดชีวิตสั้นกว่าสุนัขอายุมาก [16]

ในสุนัขที่ได้รับการตัดขาโดยไม่ได้มีการให้เคมีบำบัดร่วม จะพบว่ามีระยะเวลาของการรอดชีวิต (survival time) ประมาณ 134-175 วัน โดยสุนัขจะเสียชีวิตจากการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังปอด [16, 59-61] ปัจจุบันได้มีการนำวิธีการศัลยกรรมเพื่อเก็บรักษาขาไว้ (limb-sparing surgery) โดยการปลูกถ่ายกระดูก (bone graft) ซึ่งจะพิจารณาในรายที่ไม่สามารถทำการตัดขาได้ หรือเพื่อความสวยงาม ซึ่งวิธีนี้จะใช้ในคนเป็นส่วนใหญ่ โดยจะทำการปลูกถ่ายกระดูกในบริเวณหรือจุดที่ตัดกระดูกในส่วนที่เป็นมะเร็งออกไป ซึ่งกระดูกที่นำมาปลูกถ่ายนั้น อาจเป็นของตัวสุนัขป่วยเอง (auto graft) หรือจากสุนัขตัวอื่น (allograft) [13, 62-67] อย่างไรก็ตามการเลือกใช้วิธีการนี้ในการรักษามะเร็งกระดูก จำเป็นต้องมีการให้เคมีบำบัดร่วมด้วยเช่นกัน [68, 69] เนื่องจากการผ่าตัดในรูปแบบนี้จะมีโอกาสเกิดการกลับซ้ำของมะเร็งในตำแหน่งที่มีการผ่าตัดได้สูงถึงร้อยละ 28 [6] ซึ่งอาจมีสาเหตุจากการผ่าตัดที่ไม่สมบูรณ์ หรือยังมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ในเนื้อเยื่ออ่อนของตำแหน่งที่มีการผ่าตัด [70]

การรักษามะเร็งกระดูกในสุนัขส่วนใหญ่จะพิจารณาการตัดขา หรือการศัลยกรรมเพื่อเก็บรักษาขาไว้ ร่วมกับการให้เคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด ซึ่งเคมีบำบัดแต่ละชนิดมีคุณสมบัติประสิทธิภาพ กลไกการทำงาน และการตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกัน ทั้งนี้เพื่อควบคุมและยืดระยะเวลาการแพร่กระจายของมะเร็ง รวมทั้งระยะปลอดโรค (disease-free interval; DFI) และระยะเวลาของการรอดชีวิต [56, 57] แม้ว่ามีรายงานมากมายเกี่ยวกับการให้เคมีบำบัดภายหลังการตัดขา แต่ข้อมูลของรูปแบบเคมีบำบัดยังไม่มีความสอดคล้องกัน [71] โดยเคมีบำบัดส่วนใหญ่ที่นิยมใช้ในสุนัขได้แก่ ดอกโซรูบิซิน (doxorubicin) ซิสพลาติน (cisplatin) คาร์โบพลาติน (carboplatin) โลโบพลาติน (lobaplatin) และ OPLA-Pt (open cell polylactic-platinum) [72] ซึ่งมีทั้งการให้ยาเพียงชนิดเดียวหรือหลายชนิดร่วมกัน [13] โดยจะทำให้ค่าเฉลี่ยระยะเวลาของการรอดชีวิตประมาณ 8-12 เดือน ซึ่งยาวนานกว่าการตัดขา หรือการศัลยกรรมเพื่อเก็บรักษาขาไว้เพียงอย่างเดียว [69, 73-77]

การใช้เคมีบำบัดเพียงชนิดเดียวในการรักษามะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ในสุนัข

เคมีบำบัดสำหรับรักษามะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาในสุนัขที่มีรายงานการใช้เพียงชนิดเดียวได้แก่ ซิสพลาติน ดอกโซรูบิซิน คาร์โบพลาติน โลโบพลาติน และ OPLA-Pt [1, 13, 68, 73, 78-81] ส่วนการใช้ไอฟอสฟาไมด์ (ifosfamide) ในสุนัขที่เป็นมะเร็งกระดูกชนิดนี้พบการทุเลาโดยสมบูรณ์และบางส่วนเพียงร้อยละ 11.8 [82]

ซิสพลาดิน

การใช้ซิสพลาดินรักษามะเร็งกระดูกในสุนัขจัดว่าเป็นวิธีมาตรฐานของการรักษา เนื่องจากมีผลทำให้สุนัขมีระยะเวลาของการรอดชีวิตยาวนานขึ้น ภายหลังจากการศัลยกรรมตัดขาข้างที่เป็นมะเร็งออกไป [55] มีการศึกษาการใช้ซิสพลาดินในสุนัขที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ โดยแบ่งสุนัขออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกจะให้ซิสพลาดินภายหลังจากการตัดขา 2 ครั้ง โดยให้ห่างกัน 21 วัน กลุ่มที่ 2 ให้ซิสพลาดินครั้งแรกก่อนการตัดขา และครั้งที่ 2 ภายหลังจากการตัดขาทันที และกลุ่มที่ 3 จัดเป็นกลุ่มควบคุม ซึ่งได้ทำการตัดขาเพียงอย่างเดียว พบว่าสุนัขในกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่ามัธยฐานของระยะปลอดโรค คือ 226 และ 177 วันตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ส่วนค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตของกลุ่มที่ 1 (262 วัน) และกลุ่มที่ 2 (282 วัน) จะยาวนานกว่ากลุ่มที่ 3 (119 วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสรุปได้ว่าควรมีการใช้ซิสพลาดินร่วมกับการตัดขาเพื่อทำให้สุนัขมีชีวิตยาวนานขึ้น [61]

นอกจากนี้มีการศึกษาในปีเดียวกัน เปรียบเทียบสุนัขกลุ่มที่ได้รับซิสพลาดินภายหลังจากการศัลยกรรมตัดขาหรือเก็บรักษาขาไว้กับสุนัขที่ได้รับการตัดขาเพียงอย่างเดียว พบว่าสุนัขกลุ่มที่ให้ซิสพลาดินมีระยะเวลาของการรอดชีวิตยาวนานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ให้ซิสพลาดินอย่างมีนัยสำคัญ [68] ซึ่งคล้ายคลึงกับอีกรายงานก่อนหน้านี้ที่พบว่าสุนัขกลุ่มที่ให้ซิสพลาดินร่วมกับการตัดขา จะมีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตยาวนานกว่าสุนัขกลุ่มที่มีการตัดขาเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญ โดยค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตของสุนัขกลุ่มที่ให้ซิสพลาดินคือ 43 สัปดาห์ (20-108 สัปดาห์) ส่วนสุนัขที่มีการตัดขาเพียงอย่างเดียวจะเป็น 14.5 สัปดาห์ (8-46 สัปดาห์) [83]

ในปี พ.ศ. 2534 ได้ศึกษาข้อมูลของสุนัขที่เป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ที่รักษาโดยการตัดขาร่วมกับการให้ซิสพลาดินภายหลังจากผ่าตัด ทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 6 ครั้ง หรือจนกว่าจะตรวจพบว่ามีภาวะแพร่กระจายของมะเร็ง จะมีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 413 วัน โดยมีเพียง 1 รายที่พบอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารอย่างรุนแรง [79] ส่วนในปี พ.ศ. 2535 ได้ศึกษาสุนัขที่เป็นมะเร็งชนิดเดียวกัน โดยแบ่งสุนัขออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ตัดขาเพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ 2 จะให้ซิสพลาดินในสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 7 ภายหลังจากการตัดขา พบว่าสุนัขที่ตัดขาอย่างเดียวมีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 168 วัน ส่วนสุนัขกลุ่มที่ได้รับซิสพลาดินมีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 290 วัน ซึ่งยาวนานกว่ากลุ่มที่ตัดขาอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ [59]

ดอกโชรูบิซิน

ดอกโชรูบิซินจะพิจารณาให้ภายหลังจากการตัดขาของสุนัขที่ตรวจวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ ซึ่งพบว่ามีค่าเฉลี่ยของการรอดชีวิตเท่ากับ 350 วัน และสุนัขร้อยละ 50 มีชีวิตอยู่ได้นาน 1 ปี [13] นอกจากนี้มีรายงานการใช้ดอกโชรูบิซินในสุนัขที่เป็นมะเร็ง

กระดูงชนิดเดียวกันพบว่ากลุ่มสุนัขที่ได้รับตัดขา ร่วมกับการให้ดอกโชรูบิซินทุก 2 สัปดาห์ รวมทั้งหมด 5 ครั้ง พบว่า สุนัขมีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเป็น 52.3 สัปดาห์ และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปี คิดเป็นร้อยละ 50.5 และ 9.7 ตามลำดับ ซึ่งพบว่ายาวนานกว่ากลุ่มของสุนัขที่ได้รับการตัดขาเพียงอย่างเดียว ซึ่งมีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเป็น 19.2 สัปดาห์ และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปี คิดเป็นร้อยละ 11.5 และ 2.0 ตามลำดับ โดยสุนัขจำนวน 3 ราย จาก 35 รายได้กระทำการเมตตามาตเนื่องจากเกิดกล้ามเนื้อหัวใจเสื่อมเนื่องจากผลข้างเคียงของดอกโชรูบิซิน [84] นอกจากนี้มีการศึกษาหนึ่งพบว่า การให้ยาดอกโชรูบิซินทุก 3 สัปดาห์ (302 วัน) สุนัขจะมีค่าเฉลี่ยของระยะปลอดโรคสูงกว่าการให้ยาทุก 2 สัปดาห์ (269 วัน) ส่วนค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการรอดชีวิตสุนัขที่ให้ยาทุก 3 สัปดาห์ (241 วัน) จะสั้นกว่าสุนัขที่ได้รับยาทุก 2 สัปดาห์ ทั้งนี้ค่าเฉลี่ยของระยะปลอดโรค และค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการรอดชีวิต ของสุนัขทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ [85]

คาร์โบพลาคิน

การให้คาร์โบพลาคินเพียงชนิดเดียวภายหลังการศัลยกรรม พบว่ามีประสิทธิภาพดีและมีความเป็นพิษต่ำ [86] มีการศึกษาพบว่าสุนัขที่เป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ ที่ได้รับการตัดขา ร่วมกับการให้คาร์โบพลาคิน ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง พบว่ามีค่ามัธยฐานของระยะปลอดโรค ภายหลังการผ่าตัดคือ 257 วัน โดยจำนวนของสุนัขที่ปลอดโรคที่ระยะเวลา 1 ปี มีร้อยละ 31.2 ค่าเฉลี่ยของการรอดชีวิตเท่ากับ 321 วัน โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี คิดเป็นร้อยละ 35.4 ซึ่งมีระยะเวลานานกว่าสุนัขที่ได้รับการตัดขาเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ พบเพียงการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งค่ามัธยฐานของระยะปลอดโรคและค่ามัธยฐานของการรอดชีวิต จะคล้ายคลึงกับการให้ซิสพลาติน 2-4 เข็ม [74] ซึ่งคล้ายคลึงกับอีกการศึกษาหนึ่งซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยของการรอดชีวิตเท่ากับ 277 วัน และอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีคิดเป็นร้อยละ 36 ส่วนปีที่ 2 คิดเป็นร้อยละ 22 และปีที่ 3 คิดเป็นร้อยละ 19 [87] นอกจากนี้ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้คาร์โบพลาคินเพียงอย่างเดียว กับ การให้คาร์โบพลาคินสลับกับการให้ดอกโชรูบิซิน ภายหลังการตัดขา พบว่าระยะปลอดโรคของการให้คาร์โบพลาคินเพียงอย่างเดียว (425 วัน) ยาวนานกว่าการให้คาร์โบพลาคินสลับกับดอกโชรูบิซิน (135 วัน) อย่างมีนัยสำคัญ [71] กรณีที่มีการใช้เคมีบำบัดชนิดนี้ร่วมกับพามิโดเนต (pamidronate) ซึ่งเป็นยาที่มีการออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกจากเซลล์สลายกระดูก (osteoclasts) พบว่าไม่มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระยะปลอดโรคและค่าเฉลี่ยระยะเวลาของการรอดชีวิต กับกรณีที่ใช้คาร์โบพลาคินเพียงชนิดเดียว และไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้พามิโดเนต [88] ส่วนคาร์โบพลาคินจะเสริมฤทธิ์กับเจมซิทาบิน (gemcitabine) ต่อเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมา [89] แต่เมื่อนำมาศึกษาในสุนัขที่เป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ พบว่าการให้คาร์โบพลาคินร่วมกับ

เจมิซิทาบิน ไม่ได้ทำให้สุนัขมีค่าเฉลี่ยของระยะปลอดโรค หรือค่าเฉลี่ยระยะเวลาของการรอดชีวิตยาวนานกว่าการให้คาร์โบพลาดินเพียงชนิดเดียว [90] แต่มีการศึกษาถึงการให้เจมิซิทาบินแบบพ่นละอองในกรณีที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาไปยังปอด [91]

การให้คาร์โบพลาดินภายหลังการศัลยกรรมนั้น จะมีการให้ยาทุก 21 วัน ซึ่งมีทั้งแบบการให้ 4 รอบและ 6 รอบ ซึ่งพบว่าการให้คาร์โบพลาดิน 6 รอบนั้น สุนัขจะมีค่าเฉลี่ยระยะปลอดโรค (399 วัน) ซึ่งยาวนานกว่าการให้คาร์โบพลาดิน 4 รอบ (282 วัน) ส่วนค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการรอดชีวิตของสุนัขที่ได้รับยา 6 รอบ (306 วัน) จะยาวนานกว่าสุนัขที่ได้รับยา 4 รอบ (299 วัน) เช่นกัน [85]

โลโบพลาดิน

โลโบพลาดินเป็นยาที่มีการบริหารได้ง่าย โดยการฉีดเข้าโดยตรงทางหลอดเลือดดำ ซึ่งไม่จำเป็นต้องมีการให้สารน้ำใดๆ ก่อนการให้ยาเช่นเดียวกับคาร์โบพลาดิน มีรายงานการศึกษาในสุนัขที่เป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ ซึ่งยังไม่แสดงอาการทางระบบ โดยมีการตัดขาร่วมกับการให้โลโบพลาดิน ทุก 21 วัน จำนวน 4 ครั้ง พบอัตราการปลอดโรคในระยะหนึ่งปีเท่ากับร้อยละ 21 ส่วนอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีเท่ากับร้อยละ 31.8 อาการข้างเคียงที่พบหลังจากการให้ยาก็คืออาเจียนและซึม ความผิดปกติของค่าทางโลหิตวิทยาจะพบในช่วง 7-10 วันภายหลังจากการได้รับยา โดยจะพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำ จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ และจำนวนนิวโทรฟิลในกระแสเลือดต่ำ โดยอาการทั้งหมดจะเกิดขึ้นภายใน 3 สัปดาห์ภายหลังจากการให้ยา [80]

OPLA-Pt

เป็นซิพลาดินที่อยู่ในรูปแบบโพลิเมอร์ที่สลายตัวได้ทางชีวภาพ (biodegradable polymer) สำหรับการให้เฉพาะแห่ง โดยจะใช้ร่วมกับการปลูกถ่ายกระดูกในการรักษามะเร็งกระดูกแบบที่เก็บรักษาเอาไว้ เพื่อป้องกันการกลับซ้ำของมะเร็งเนื่องจากการผ่าตัดไม่สมบูรณ์ หรือมีเซลล์เนื้องอกที่ยังหลงเหลืออยู่ภายหลังจากการผ่าตัด [6] ซึ่งการให้ยาเข้าไปที่โพรงกระดูกโดยตรงนี้ เพื่อเป็นการเพิ่มความเข้มข้นของยาเฉพาะแห่ง ซึ่งจะได้ผลโดยตรงกว่าการให้ยาทางระบบ ซึ่งถือว่าเป็นการทำลายเซลล์มะเร็งเฉพาะแห่ง [1, 92] ในปี พ.ศ. 2547 ได้มีการศึกษาในสุนัขจำนวน 80 ราย พบว่าการให้ OPLA-Pt ในรายที่มีการรักษามะเร็งกระดูกแบบศัลยกรรมเก็บรักษาเอาไว้ อาจจะช่วยลดโอกาสเกิดการกลับซ้ำของมะเร็งเฉพาะแห่งได้ [6] โดยการให้ OPLA-Pt หนึ่งหรือสองครั้งพบว่าระยะเวลาปลอดโรคและระยะเวลาของการรอดชีวิตไม่มีความแตกต่างกัน [93]

การใช้เคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันในการรักษามะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ในสุนัข ซิสพลาตินร่วมกับดอกโซรูบิซิน

มีรายงานการใช้ซิสพลาตินร่วมกับดอกโซรูบิซินในสุนัขที่ได้รับการตัดขาในข้างที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์โดยให้ซิสพลาตินภายหลังการผ่าตัด 24 ชั่วโมง และอีก 24 ชั่วโมงต่อมาจึงทำการให้ดอกโซรูบิซินซึ่งทำการให้ยาในรูปแบบนี้ทุก 21 วัน เป็นเวลา 4 ครั้ง พบว่าระยะปลอดโรค 15.7 เดือน และระยะเวลาของการรอดชีวิต 18 เดือน ซึ่งพบว่าทั้งระยะปลอดโรคและระยะเวลาของการรอดชีวิตจะยาวนานกว่าการให้ซิสพลาตินภายหลังการตัดขาจำนวน 4 ครั้ง [94] ต่อมามีการศึกษาถึงการให้ซิสพลาตินร่วมกับดอกโซรูบิซิน แต่เพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่าง พบว่าค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตลดลงเป็น 300 วัน แต่มีสุนัข 10 รายในกลุ่มนี้ที่มีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตยาวนานถึง 510 วัน [75]

มีรายงานของการให้ซิสพลาตินและดอกโซรูบิซิน โดยให้ดอกโซรูบิซินในวันแรกและซิสพลาตินในวันที่ 21 และ 42 ในสุนัขที่เป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ พบว่าค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเป็น 415 วัน ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ให้เคมีบำบัด ซึ่งมีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเป็น 175 วันอย่างมีนัยสำคัญ โดยในระหว่างการให้เคมีบำบัดไม่พบอาการข้างเคียงของยาใดๆ [95] และเมื่อนำข้อมูลของการรอดชีวิตในรายที่ใช้ซิสพลาตินร่วมกับดอกโซรูบิซิน เปรียบเทียบกับกรณีที่ใช้ซิสพลาตินเพียงชนิดเดียวพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน [61]

ต่อมาในปี พ.ศ. 2540 มีการศึกษาในสุนัข 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่ตัดขาเพียงอย่างเดียว กลุ่มที่มีการให้ซิสพลาตินและดอกโซรูบิซินในวันที่ 2 ภายหลังการผ่าตัด และกลุ่มที่มีการให้ซิสพลาตินและดอกโซรูบิซินในวันที่ 10 ภายหลังการผ่าตัด โดยจะทำการให้ดอกโซรูบิซินก่อน และอีก 2 ชั่วโมงต่อมาจึงให้ซิสพลาติน พบว่าค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตในกลุ่มที่ตัดขาเพียงอย่างเดียว กลุ่มที่ให้เคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัดวันที่ 2 และกลุ่มที่ให้เคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัดวันที่ 10 มีค่าเท่ากับ 5.5 11.5 และ 11 เดือนตามลำดับ ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ให้เคมีบำบัดมีระยะเวลาของการรอดชีวิตยาวนานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ให้ซิสพลาตินและดอกโซรูบิซินในวันที่ 2 และในวันที่ 10 ภายหลังการผ่าตัด [96]

คาโบพลาคินร่วมกับดอกโซรูบิซิน

มีการศึกษาการให้คาโบพลาคินร่วมกับดอกโซรูบิซินภายหลังการตัดขาในสุนัขที่เป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ ที่ยังไม่พบการแพร่กระจายของมะเร็ง โดยให้คาโบพลาคินก่อน และอีก 24 ชั่วโมงต่อมาจึงให้ดอกโซรูบิซิน ซึ่งทำการให้ยาในรูปแบบนี้ทุก 21 วัน รวม 4 รอบ พบว่าค่ามัธยฐานของระยะปลอดโรคคือ 195 วัน (111-228 วัน) และค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตคือ 235 วัน (150-283 วัน) [76] ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งให้คาโบพลาคินร่วมกับดอกโซรูบิซินเช่นเดียวกัน แต่เพิ่มขนาดของยาสูงขึ้น และให้ยาสลับกันทุก 21 วัน รวม 3 รอบ โดยให้คาโบพลาคินในขนาด

300 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และให้ดอกโซรูบิซินในขนาด 30 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร พบว่าค่ามัธยฐานของระยะปลอดโรคเพิ่มขึ้นเป็น 227 วัน (180-274 วัน) และค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตคือ 320 วัน (153-487 วัน) นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการรอด 1 ปี จะเป็นร้อยละ 48 ส่วนอัตราการรอด 2 ปี จะเป็นร้อยละ 18 ส่วนความเป็นพิษที่เกิดจากการใช้เคมีบำบัดพบได้น้อย [69]

ข้อมูลย้อนหลังระหว่างปี พ.ศ. 2542-2549 พบว่าสุนัขที่ได้รับการตัดขาที่เกิดมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ที่ได้รับยาสลักกันระหว่างคาโบพลาดิน และดอกโซรูบิซิน โดยให้ห่างกัน 21 วัน หมุนสลับรวม 3 รอบ พบว่าค่ามัธยฐานของระยะปลอดโรคเท่ากับ 202 วัน และค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 258 วัน ส่วนค่ามัธยฐานของระยะปลอดโรคของสุนัขที่ได้รับยาภายหลังการผ่าตัดมากกว่าหรือเท่ากับ 14 วัน คือ 462 วัน รวมทั้งค่ามัธยฐานของระยะปลอดโรคในสุนัขที่เลือกใช้คาโบพลาดินก่อนดอกโซรูบิซิน และเลือกใช้ดอกโซรูบิซินก่อนคาโบพลาดินจะเป็น 187 และ 239 วัน ตามลำดับ และพบว่าในรายที่เป็นมะเร็งกระดูกส่วนกระดูกปลายแขนท่อนนอก (radius) จะมีค่ามัธยฐานของระยะปลอดโรคและค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 468 และ 596 วันตามลำดับ ซึ่งมากกว่าในรายที่เป็นมะเร็งกระดูกส่วนรยางค์ในตำแหน่งอื่นๆ ซึ่งมีค่ามัธยฐานของระยะปลอดโรคและค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 187 และ 232 วัน ตามลำดับ ส่วนสุนัขที่ได้รับเคมีบำบัดจะพบภาวะไขกระดูกถูกกด ระดับ 3-4 ร้อยละ 18 และความเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหาร ร้อยละ 12 [72] ทั้งนี้มีรายงานในปี พ.ศ. 2557 พบว่าสุนัขที่ให้การบำบัดโรคร่วมกับวิธีเมโทรโนมิก (metronomic chemotherapy) ด้วยไซโคลฟอสฟาไมด์ (cyclophosphamide) ร่วมกับไพโรกซิแคม (piroxicam) ภายหลังการตัดขาพบว่าระยะปลอดโรคและค่าเฉลี่ยระยะเวลาการรอดชีวิต ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญกับสุนัขที่ได้รับการบำบัดโรคร่วมกับวิธีเมโทรโนมิก [97] และการศึกษาในปีเดียวกันพบว่าการใช้คาโบพลาดินและดอกโซรูบิซินแบบสลับกันทุก 21 วันรวม 6 รอบ ไม่มีความแตกต่างกับการให้คาโบพลาดินหรือดอกโซรูบิซินเพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญ [85] ดังนั้น ควรเลือกใช้คาโบพลาดินเพียงชนิดเดียว จะมีประสิทธิภาพและมีความเป็นพิษน้อยกว่าการใช้คาโบพลาดินร่วมกับดอกโซรูบิซิน [86]

สรุป

มะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาเป็นมะเร็งกระดูกที่พบได้บ่อยในสุนัข ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับมะเร็งกระดูกในคน ดังนั้นจึงมีการศึกษาวิจัยมะเร็งกระดูกในสุนัข เพื่อเป็นต้นแบบในการศึกษามะเร็งกระดูกในคน ทั้งในส่วนของพยาธิกำเนิด รวมไปถึงการรักษาและการพยากรณ์โรค [31] แต่ก็มี ความแตกต่างของมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาในคนและสุนัขก็คืออายุ ตำแหน่งที่พบ และการให้เคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด ซึ่งไม่ได้แนะนำให้ใช้วิธีนี้ในสุนัข [9] มะเร็งชนิดนี้ส่วน

ใหญ่พบที่กระดูกส่วนรยางค์ สาเหตุการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด มักพบในสายพันธุ์ที่มีขนาดใหญ่ อายุเฉลี่ยที่พบคือ 7 ปี แต่ก็มีรายงานการพบในสุนัขอายุ 3 เดือน ซึ่งคล้ายกับอุบัติการณ์ของสุนัขที่เป็นมะเร็งกระดูก ที่เข้ารับการตรวจ ณ โรงพยาบาลสัตว์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น มะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์มีอัตราการแพร่กระจายสูง มีการเจริญเติบโตรวดเร็ว รวมทั้งก่อให้เกิดความเจ็บปวดของกระดูกส่วนที่เป็นมะเร็งชนิดนี้และอาจพบการเกิดกระดูกหักตามมาได้ ส่วนใหญ่มักพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังปอด

การรักษาขั้นพื้นฐานของมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ คือการตัดขาของสุนัขในข้างที่เป็นมะเร็งกระดูก เพื่อลดความเจ็บปวด และเพื่อให้สุนัขมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ซึ่งสุนัขที่ได้รับการตัดขาเพียงอย่างเดียวจะพบระยะเวลาของการรอดชีวิตโดยเฉลี่ยประมาณ 4-5 เดือน โดยสุนัขจะเสียชีวิตเนื่องจากการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังปอด ดังนั้นสุนัขที่เป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ ควรที่จะได้รับเคมีบำบัดภายหลังการตัดขา เพื่อยืดระยะเวลาของการแพร่กระจายของมะเร็ง และเพิ่มระยะเวลาของการรอดชีวิต ปัจจุบันได้มีการศึกษาในการปลูกถ่ายไขกระดูกร่วมกับการให้เคมีบำบัดเฉพาะแห่งในรายที่ได้รับการศัลยกรรมแบบเก็บรักษาขาไว้ โดยการตัดกระดูกเฉพาะในส่วนที่เป็นมะเร็งออกไป ซึ่งพบว่าจะมีโอกาสเกิดการกลับซ้ำของมะเร็งในตำแหน่งที่มีการผ่าตัดได้สูงถึงร้อยละ 28 เนื่องจากการผ่าตัดอาจไม่สมบูรณ์ หรือมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ในเนื้อเยื่ออ่อนของตำแหน่งที่มีการผ่าตัด

การใช้เคมีบำบัดชนิดต่างๆ ในการรักษามะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ในสุนัข จะมีทั้งรูปแบบของการใช้เคมีบำบัดเพียงชนิดเดียวและหลายชนิดร่วมกัน ซึ่งแต่ละชนิดจะมีคุณสมบัติ ประสิทธิภาพ กลไกการทำงาน และการตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกัน รวมถึงระยะปลอดโรคและระยะเวลาของการรอดชีวิตโดยเคมีบำบัดส่วนใหญ่ที่นิยมใช้ในสุนัขได้แก่ ดอกโซรูบิซิน ซิสพลาติน คาร์โบพลาติน โลโบพลาติน และ OPLA-Pt ร่วมกัน ซึ่งการรักษาทั้งแบบให้เพียงชนิดเดียวและหลายชนิดร่วมกัน พบว่า ค่ามัชฌิมของระยะปลอดโรคและระยะเวลาของการรอดชีวิตใกล้เคียงกัน

ดังนั้นหากต้องมีการพิจารณาให้การรักษาสุนัขที่เป็นมะเร็งกระดูกชนิดออสติโอซาร์โคมาส่วนรยางค์ ควรพิจารณาการตัดขาในข้างที่เป็นมะเร็ง ร่วมกับการให้เคมีบำบัด ซึ่งควรพิจารณาเลือกใช้ ซิสพลาตินเพียงชนิดเดียว หรือซิสพลาตินร่วมกับดอกโซรูบิซิน เพื่อควบคุมและยืดระยะเวลาการแพร่กระจายของมะเร็ง รวมทั้งเพิ่มระยะปลอดโรคและระยะเวลาของการรอดชีวิตของสุนัข

เอกสารอ้างอิง

1. Dernell WS, Withrow SJ, Straw RC, Powers BE, Drekke JH, Lafferty M. Intracavitary treatment of soft tissue sarcomas in dogs using cisplatin in a biodegradable polymer. *Anticancer Res.* 1997; 17(6): 4499-4505.
2. Dorfman SK, Hurvitz AI, Patnaik AK. Primary and secondary bone tumours in the dog. *J Small Anim Pract.* 1977; 18(5): 313-326.
3. Fahey CE, Milner RJ, Kow K, Bacon NJ, Salute ME. Apoptotic effects of the tyrosine kinase inhibitor, masitinib mesylate, on canine osteosarcoma cells. *Anti-cancer Drugs.* 2013; 24(5): 519-526.
4. Selvarajah GT, Kirpensteijn J. Prognostic and predictive biomarkers of canine osteosarcoma. *Vet J.* 2010; 185(1): 28-35.
5. Vail DM, MacEwen EG. Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer. *Cancer Invest.* 2000; 18(8): 781-792.
6. Withrow SJ, Liptak JM, Straw RC, Dernell WS, Jameson VJ, Powers BE, et al. Biodegradable cisplatin polymer in limb-sparing surgery for canine osteosarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11(7): 705-713.
7. Paoloni M, Khanna C. Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8(2): 147-156.
8. Withrow SJ, Wilkins RM. Cross talk from pets to people: translational osteosarcoma treatments. *ILAR J.* 2010; 51(3): 208-213.
9. Morello E, Martano M, Buracco P. Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: similarities and differences with human osteosarcoma. *Vet J.* 2011; 189(3): 268-277.
10. Porrello A, Cardelli P, Spugnini EP. Oncology of companion animals as a model for humans. an overview of tumor histotypes. *J Exp Clin Cancer Res.* 2006; 25(1): 97-105.
11. Fan TM, de Lorimier LP, O'Dell-Anderson K, Lacoste HI, Charney SC. Single-agent pamidronate for palliative therapy of canine appendicular osteosarcoma bone pain. *J Vet Intern Med.* 2007; 21(3): 431-439.
12. Jongeward SJ. Primary bone tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1985; 15(3): 609-641.
13. Endicott M. Principles of treatment for osteosarcoma. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2003; 18(2): 110-114.
14. Rungsipat AS, Ousawaphlangchai, L, Sailasuta A, Thanawongnuwech R, Teankum K. Canine tumor in Bangkok. *Thai J Vet Med.* 2003; 33(1): 59-66.
15. Ginel PJ, Novales M, Molleda JM, Perez J, Mozos E. Mandibular fibroblastic osteosarcoma in a three-month-old dog. *Vet Rec.* 1996; 139(5): 120-121.
16. Spodnick GJ, Berg J, Rand WM, Schelling SH, Couto G, Harvey HJ, et al. Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978-1988). *J Am Vet Med Assoc.* 1992; 200(7): 995-999.
17. Boston SE, Ehrhart NP, Dernell WS, Lafferty M, Withrow SJ. Evaluation of survival time in dogs with stage III osteosarcoma that undergo treatment: 90 cases (1985-2004). *J Am Vet Med Assoc.* 2006; 228(12): 1905-1908.

18. Boerman I, Selvarajah GT, Nielen M, Kirpensteijn J. Prognostic factors in canine appendicular osteosarcoma - a meta-analysis. *BMC Vet Res.* 2012; 8: 56.
19. McNeill CJ, Overley B, Shofer FS, Kent MS, Clifford CA, Samluk M, et al. Characterization of the biological behaviour of appendicular osteosarcoma in Rottweilers and a comparison with other breeds: a review of 258 dogs. *Vet Comp Oncol.* 2007; 5(2): 90-98.
20. Ru G, Terracini B, Glickman LT. Host related risk factors for canine osteosarcoma. *Vet J* 1998; 156(1): 31-39.
21. Heyman SJ, Diefenderfer DL, Goldschmidt MH, Newton CD. Canine axial skeletal osteosarcoma; a retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). *Vet Sur.* 1992; 21(4): 304-310.
22. Rosenberger JA, Pablo NV, Crawford PC. Prevalence of an intrinsic risk factors for appendicular osteosarcoma in dogs: 179 cases (1996-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 2007; 231(7): 1076-1080.
23. Bennett D, Campbell JR, Brown P. Osteosarcoma associated with healed fractures. *J Small Anim Pract.* 1979; 20(1): 13-18.
24. Stevenson S, Hohn RB, Pohler OE, Fetter AW, Olmstead ML, Wind AP. Fracture-associated sarcoma in the dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1982; 180(10): 1189-1196.
25. Stevenson S. Fracture-associated sarcomas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1991; 21(4): 859-872.
26. Sinibaldi K, Rosen H, Liu SK, DeAngelis M. Tumors associated with metallic implants in animals. *Clin Ortho Res.* 1976; 118: 257-266.
27. Solov'ev Iu N, Mitin VN, Garanin DV, Frolov VI. Secondary osteosarcoma (in a dog) after bone fracture healed on the secondary type. *Arkh Patol.* 1998; 60(4): 41-44.
28. Gellasch KL, Kalscheur VL, Clayton MK, Muir P. Fatigue microdamage in the radial predilection site for osteosarcoma in dogs. *Am J Vet Res.* 2002; 63(6): 896-899.
29. Selmic LE, Ryan SD, Boston SE, Liptak JM, Culp WT, Sartor AJ, et al. Osteosarcoma following tibial plateau leveling osteotomy in dogs: 29 cases (1997-2011). *J Am Vet Med Assoc.* 2014; 244(9): 1053-1059.
30. McGavin MD, Carlton WW, Zachery JF. Thomson's special veterinary pathology. St. Louis: Mosby; 2001.
31. Rankin KS, Starkey M, Lunec J, Gerrand CH, Murphy S, Biswas S. Of dogs and men: comparative biology as a tool for the discovery of novel biomarkers and drug development targets in osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 58(3): 327-333.
32. Bleier T, Lewitschek HP, Reinacher M. Canine osteosarcoma of the penile bone. *J Vet Med.* 2003; 50(8): 397-398.
33. Pepler C, Weissert D, Kappe E, Klump S, Kramer M, Reinacher M, et al. Osteosarcoma of the penile bone (os penis) in a dog. *Aust Vet J.* 2009; 87(1): 52-55.
34. Lucroy MD, Peck JN, Berry CR. Osteosarcoma of the patella with pulmonary metastases in a dog. *Vet Radiol Ultrasound.* 2001; 42(3): 218-220.
35. Langenbach A, Anderson MA, Dambach DM, Sorenmo KU, Shofer FD. Extraskelletal osteosarcomas in dogs: a retrospective study of 169 cases (1986-1996). *J Am Anim Hosp Assoc.* 1998; 34(2): 113-120.

36. Thamm DH, Mauldin EA, Edinger DT, Lustgarten C. Primary osteosarcoma of the synovium in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2000; 36(4): 326-331.
37. Ringenberg MA, Neitzel LE, Zachary JF. Meningeal osteosarcoma in a dog. *Vet Pathol.* 2000; 37(6): 653-655.
38. Patnaik AK. Canine extraskelatal osteosarcoma and chondrosarcoma: a clinicopathologic study of 14 cases. *Vet Pathol.* 1990; 27(1): 46-55.
39. Kuntz CA, Dernell WS, Powers BE, Withrow S. Extraskelatal osteosarcomas in dogs: 14 cases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1998; 34(1): 26-30.
40. Schena CJ, Stickle RL, Dunstan RW, Trapp AL, Reimann KA, White JV, et al. Extraskelatal osteosarcoma in two dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1989; 194(10): 1452-1456.
41. Heath S, Rankin AJ, Dubielzig RR. Primary ocular osteosarcoma in a dog. *Vet Ophthalmol.* 2003; 6(1): 85-87.
42. Pazzi P, Tompkins S, Kirberger RM. Canine spirocercosis-associated extraskelatal osteosarcoma with central nervous system metastasis. *J S Afr Vet Assoc.* 2013; 84(1): E1-4.
43. Carr AH, Brumitt J, Sellon RK. What is your diagnosis: extraskelatal osteosarcomas. *J Am Vet Med Assoc.* 2010; 236(5): 513-514.
44. Timian J, Yoshimoto SK, Bruyette DS. Extraskelatal osteosarcoma of the heart presenting as infective endocarditis. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2011; 47(2): 129-132.
45. Wiersma L, Kuiper RV, Grone A. Hepatic extraskelatal chondroblastic osteosarcoma with unusual angioinvasion of the caudal vena cava in a dog. *Tijdsch Diergeneeskd.* 2010; 135(24): 940-943.
46. Le Roux A, Rabillard M, Gauthier O, Fusellier M, Albaric O, Deschamps JY. What is your diagnosis: hepatic extraskelatal osteosarcoma with secondary abdominal dissemination. *J Am Vet Med Assoc.* 2010; 237(11): 1241-1242.
47. Miller MA, Aper RL, Fauber A, Blevins WE, Ramos-Vara JA. Extraskelatal osteosarcoma associated with retained surgical sponge in a dog. *J Vet Diagnost Invest.* 2006; 18(2): 224-228.
48. Armbrust LJ, Biller DS, Bamford A, Chun R, Garrett LD, Sanderson MW. Comparison of three-view thoracic radiography and computed tomography for detection of pulmonary nodules in dogs with neoplasia. *J Am Vet Med Assoc.* 2012; 240(9): 1088-1094.
49. Gorman E, Barger AM, Wypij JM, Pinkerton ME. Cutaneous metastasis of primary appendicular osteosarcoma in a dog. *Vet Clin Pathol.* 2006; 35(3): 358-361.
50. Chun R: Common malignant musculoskeletal neoplasms of dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2005; 35(5): 1155-1167, vi.
51. Hillers KR, Dernell WS, Lafferty MH, Withrow SJ, Lana SE. Incidence and prognostic importance of lymph node metastases in dogs with appendicular osteosarcoma: 228 cases (1986-2003). *J Am Vet Med Assoc.* 2005; 226(8): 1364-1367.
52. Munday JS, Ekins J, Selcer BA, Stedman NL. Renal osteosarcoma in a dog. *J Small Anim Pract.* 2004; 45(12): 618-622.

53. Yoshikawa H, Nakamoto Y, Ozawa T, Dickinson RM. A dog with osteosarcoma which metastasized to the eye months before metastasis to other organs. *J Vet Med Sci.* 2008; 70(8): 825-828.
54. Sivacolundhu RK, Runge JJ, Donovan TA, Barber LG, Saba CF, Clifford CA, et al. Ulnar osteosarcoma in dogs: 30 cases (1992-2008). *J Am Vet Med Assoc.* 2013; 243(1): 96-101.
55. Withrow SJ, Vail DM. Small animal clinical oncology. 4th ed. Missouri: Saunders; 2007.
56. Berg J. Canine osteosarcoma: amputation and chemotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996; 26(1): 111-121.
57. Ehrhart N, Eurell JA, Tommasini M, Constable PD, Johnson AL, Feretti A. Effect of cisplatin on bone transport osteogenesis in dogs. *Am J Vet Res.* 2002; 63(5): 703-711.
58. Alvarez FJ, Kisseberth W, Hosoya K, Lara-Garcia A, Kosarek C, Murahari S, et al. Postoperative adjuvant combination therapy with doxorubicin and noncytotoxic suramin in dogs with appendicular osteosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2014; 50(1): 12-18.
59. Thompson JP, Fugent MJ. Evaluation of survival times after limb amputation, with and without subsequent administration of cisplatin, for treatment of appendicular osteosarcoma in dogs: 30 cases (1979-1990). *J Am Vet Med Assoc.* 1992; 200(4): 531-533.
60. Brodey RS, Abt DA. Results of surgical treatment in 65 dogs with osteosarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 1976; 168(11): 1032-1035.
61. Straw RC, Withrow SJ, Richter SL, Powers BE, Klein MK, Postorino NC, et al. Amputation and cisplatin for treatment of canine osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 1991; 5(4): 205-210.
62. Renwick A, Scurrill E. Orthogonal bone plate stabilization for limb-sparing surgery. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2013; 26(6): 505-509.
63. Managing canine osteosarcoma: limb sparing versus amputation. *Vet Rec.* 2011; 168(16): 420-421.
64. Hodge SC, Degner D, Walshaw R, Teunissen B. Vascularized ulnar bone grafts for limb-sparing surgery for the treatment of distal radial osteosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2011; 47(2): 98-111.
65. Kirpensteijn J. New limb sparing therapy for osteosarcoma in the dog. *Tijdsch Diergeneeskd.* 2005; 130(4): 124.
66. LaRue SM, Withrow SJ, Powers BE, Wrigley RH, Gillette EL, Schwarz PD, et al. Limb-sparing treatment for osteosarcoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1989; 195(12): 1734-1744.
67. Straw RC, Withrow SJ. Limb-sparing surgery versus amputation for dogs with bone tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996; 26(1): 135-143.
68. Berg J, Weinstein MJ, Schelling SH, Rand WM. Treatment of dogs with osteosarcoma by administration of cisplatin after amputation or limb-sparing surgery: 22 cases (1987-1990). *J Am Vet Med Assoc.* 1992; 200(12): 2005-2008.
69. Kent MS, Strom A, London CA, Seguin B. Alternating carboplatin and doxorubicin as adjunctive chemotherapy to amputation or limb-sparing surgery in the treatment of appendicular osteosarcoma in dogs. *J Vet Intern Med.* 2004; 18(4): 540-544.

70. DiCaprio MR, Friedlaender GE. Malignant bone tumors: limb sparing versus amputation. *J Am Acad Orthop Surg.* 2003; 11(1): 25-37.
71. Skorupski KA, Uhl JM, Szivek A, Allstadt Frazier SD, Rebhun RB, Rodriguez CO. Carboplatin versus alternating carboplatin and doxorubicin for the adjuvant treatment of canine appendicular osteosarcoma: a randomized, phase III trial. *Vet Comp Oncol.* 2013.
72. Bacon NJ, Ehrhart NP, Dernell WS, Lafferty M, Withrow SJ. Use of alternating administration of carboplatin and doxorubicin in dogs with microscopic metastases after amputation for appendicular osteosarcoma: 50 cases (1999-2006). *J Am Vet Med Assoc.* 2008; 232(10): 1504-1510.
73. Phillips B, Powers BE, Dernell WS, Straw RC, Khanna C, Hogge GS, et al. Use of single-agent carboplatin as adjuvant or neoadjuvant therapy in conjunction with amputation for appendicular osteosarcoma in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2009; 45(1): 33-38.
74. Bergman PJ, MacEwen EG, Kurzman ID, Henry CJ, Hammer AS, Knapp DW, et al. Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma: 48 cases (1991 to 1993). *J Vet Intern Med.* 1996; 10(2): 76-81.
75. Chun R, Garrett LD, Henry C, Wall M, Smith A, Azene NM. Toxicity and efficacy of cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2005; 41(6): 382-387.
76. Bailey D, Erb H, Williams L, Ruslander D, Hauck M. Carboplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of appendicular osteosarcoma in the dog. *J Vet Intern Med.* 2003; 17(2): 199-205.
77. Moore AS, Dernell WS, Ogilvie GK, Kristal O, Elmslie R, Kitchell B, et al. Doxorubicin and BAY 12-9566 for the treatment of osteosarcoma in dogs: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Vet Intern Med.* 2007; 21(4): 783-790.
78. Ogilvie GK, Straw RC, Jameson VJ, Walters LM, Lafferty MH, Powers BE, et al. Evaluation of single-agent chemotherapy for treatment of clinically evident osteosarcoma metastases in dogs: 45 cases (1987-1991). *J Am Anim Hosp Assoc.* 1993; 202(2): 304-306.
79. Kraegel SA, Madewell BR, Simonson E, Gregory CR. Osteogenic sarcoma and cisplatin chemotherapy in dogs: 16 cases (1986-1989). *J Am Anim Hosp Assoc.* 1991; 199(8): 1057-1059.
80. Kirpensteijn J, Teske E, Kik M, Klenner T, Rutteman GR. Lobaplatin as an adjuvant chemotherapy to surgery in canine appendicular osteosarcoma: a phase II evaluation. *Anticancer Res.* 2002; 22(5): 2765-2770.
81. Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Vet Comp Oncol.* 2008; 6(1): 1-18.
82. Batschinski K, Dervisis NG, Kitchell BE. Evaluation of ifosfamide salvage therapy for metastatic canine osteosarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2012.
83. Shapiro W, Fossum TW, Kitchell BE, Couto CG, Theilen GH. Use of cisplatin for treatment of appendicular osteosarcoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1988; 192(4): 507-511.
84. Berg J, Weinstein MJ, Springfield DS, Rand WM. Results of surgery and doxorubicin chemotherapy in dogs with osteosarcoma. *J Am Vet Med Assoc.* 1995; 206(10): 1555-1560.

85. Selmic LE, Burton JH, Thamm DH, Withrow SJ, Lana SE. Comparison of carboplatin and doxorubicin-based chemotherapy protocols in 470 dogs after amputation for treatment of appendicular osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 2014; 28(2): 554-563.
86. Lane A, Black M, Wyatt K. Toxicity and efficacy of a novel doxorubicin and carboplatin chemotherapy protocol for the treatment of canine appendicular osteosarcoma following limb amputation. *Aust Vet J.* 2012; 90(3): 69-74.
87. Saam DE, Liptak JM, Stalker MJ, Chun R. Predictors of outcome in dogs treated with adjuvant carboplatin for appendicular osteosarcoma: 65 cases (1996-2006). *J Am Vet Med Assoc* 2011; 238(2): 195-206.
88. Kozicki AR, Robat C, Chun R, Kurzman ID. Adjuvant therapy with carboplatin and pamidronate for canine appendicular osteosarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2013.
89. McMahon MB, Bear MD, Kulp SK, Pennell ML, London CA. Biological activity of gemcitabine against canine osteosarcoma cell lines in vitro. *Am J Vet Res.* 2010; 71(7): 799-808.
90. McMahon M, Mathie T, Stingle N, Romansik E, Vail D, London C. Adjuvant carboplatin and gemcitabine combination chemotherapy postamputation in canine appendicular osteosarcoma. *J Vet Intern Med.* 2011; 25(3): 511-517.
91. Rodriguez CO, Crabbs TA, Wilson DW, Cannan VA, Skorupski KA, Gordon N, et al. Aerosol gemcitabine: preclinical safety and in vivo antitumor activity in osteosarcoma-bearing dogs. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010; 23(4): 197-206.
92. Morello E, Dernell WS, Kuntz CA, LaRue SM, Lafferty M, Nelson A, et al. Evaluation of cisplatin in combination with a biologic response modifier in a murine mammary carcinoma model. *Cancer Invest.* 2002; 20(4): 480-489.
93. Mehl ML, Seguin B, Dernell WS, Lafferty M, Kass PH, Withrow SJ. Survival analysis of one versus two treatments of local delivery cisplatin in a biodegradable polymer for canine osteosarcoma. *Vet Comp Oncol.* 2005; 3(2): 81-86.
94. Chun R, Kurzman ID, Couto CG, Klausner J, Henry C, MacEwen EG. Cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the treatment of canine osteosarcoma: a pilot study. *J Vet Intern Med.* 2000; 14(5): 495-498.
95. Mauldin GN, Matus RE, Withrow SJ, Patnaik AK. Canine osteosarcoma. Treatment by amputation versus amputation and adjuvant chemotherapy using doxorubicin and cisplatin. *J Vet Intern Med.* 1988; 2(4): 177-180.
96. Berg J, Gebhardt MC, Rand WM. Effect of timing of postoperative chemotherapy on survival of dogs with osteosarcoma. *Cancer.* 1997; 79(7): 1343-1350.
97. Bracha S, Walshaw R, Danton T, Holland S, Ruaux C, Obradovich J. Evaluation of toxicities from combined metronomic and maximal-tolerated dose chemotherapy in dogs with osteosarcoma. *J Small Anim Pract.* 2014.