

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

OSTEOSSARCOMA EM GATOS: REVISÃO DE LITERATURA

PATRÍCIA VIEIRA SPÍNOLA

PORTO ALEGRE

2019/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

OSTEOSSARCOMA EM GATOS: REVISÃO DE LITERATURA

Autor: Patrícia Vieira Spínola

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção da Graduação de Medicina Veterinária

Orientador: Prof. Dr. Márcio Poletto Ferreira

PORTO ALEGRE

2019/1

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Ângela, por sempre me incentivar, apoiar e acreditar em mim, sem questionamentos, fazendo ao seu modo alegre tudo que pôde para me ajudar e amparar, não apenas durante a graduação, mas em todos os momentos.

Ao meu pai, Manoel, que sempre esteve junto de mim e, por mesmo sem perceber, ter me ensinado a ser forte, lutar pelos meus objetivos e a acreditar na minha capacidade, mostrando que o amor mesmo sendo difícil, ainda é amor.

À minha avó, Conceição, por me acompanhar, cuidar e me ensinar a persistir, sempre. E por se esforçar para manter nosso combinado.

Às amigas e amigos que fiz ao longo da graduação, alguns surgindo ao longo do caminho e outros presentes desde o início, vocês foram e são muito importantes para mim e tornaram tudo mais leve, gratificante e especial. Certamente uma das maiores saudades dos dias de vida acadêmica será o companheirismo e o riso fácil que cada um sempre proporcionou. Em especial às amigas Alice e Priscila, com quem sempre pude contar.

Ao professor Márcio, obrigada pela orientação e gentileza.

Por fim, agradeço aos meus amores felinos, Mimi, que já se foi, e Sheik, o gato branco mais temperamental que já conheci, que me mostraram a forma mais leve, pura e sincera do amor.

RESUMO

Neoplasias ósseas primárias costumam ser incomuns em gatos, sendo o Osteossarcoma (OSA) o tipo que mais acomete a espécie. O OSA é um tumor mesenquimal maligno, cuja as células produzem matriz óssea. Tem comportamento agressivo com crescimento rápido e alto potencial de realizar metástase, podendo acometer o esqueleto apendicular, tendo predileção por membros pélvicos como fêmur distal e tíbia proximal, e o esqueleto axial, afetando regiões como crânio e cavidade oral. É rara a ocorrência de OSA extraesquelético em gatos. O objetivo desse estudo é abordar os aspectos do OSA na espécie felina na clínica de pequenos animais, elucidando os sinais clínicos da doença, bem como os principais métodos de diagnóstico e de tratamento disponíveis.

Palavras-chave : Osteossarcoma em gatos. Triângulo de Codman. Neoplasia óssea primária. Esqueleto apendicular. Esqueleto axial.

ABSTRACT

Primary bone neoplasms are often uncommon in cats, with Osteosarcoma (OSA) being the type that most affects the species. OSA is a malignant mesenchymal tumor, which cells produce bone matrix. It has an aggressive behavior with rapid growth and a high potential for metastasis. It can affect the appendicular skeleton and has a predilection for pelvic limbs such as the distal femur and proximal tibia, and the axial skeleton, affecting regions such as skull and oral cavity. The occurrence of extraskkeletal OSA in cats is rare. The objective of this study is to highlight the relevance of OSA to the feline species in the small animal clinic, elucidating the clinical signs of the disease, as well as the main methods of diagnosis and treatment available.

Keywords: *Osteosarcoma in cats. Codman Triangle. Primary bone neoplasm. Appendicular skeleton. Axial skeleton.*

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Imagem radiográfica de OSA de origem medular na região distal do rádio em cão. 15
- Figura 2 – Imagem radiográfica de OSA periosteal em cão. Na imagem é visível o crescimento tumoral fora do córtex e com pouca invasão óssea. 16
- Figura 3 – Imagem representativa do fêmur com indicação dos locais de ocorrência mais comuns de OSA. A. Epífise. B. Fise. C. Metáfise. D. Diáfise. 17
- Figura 4 – Imagem de OSA em tíbia proximal em cão. Pode-se visualizar que o tumor invadiu o córtex e o tecido mole adjacente, mas não invadiu a articulação. 18
- Figura 5 – Na imagem, é possível visualizar a área de destruição óssea da região distal do rádio devido à presença de OSA que levou à fratura patológica da ulna em cão. 18
- Figura 6 – Imagem radiográfica de osteossarcoma na tíbia proximal em gato. É possível visualizar lesão lítica agressiva na região cortical proximal da tíbia (setas pretas) e fratura por avulsão patológica da crista tibial (seta branca). 23
- Figura 7 – Imagem radiográfica da região do fêmur e do acetábulo de gato. É possível visualizar severa reação óssea em área proximal do fêmur e acentuada reação periosteal na articulação coxofemoral esquerda, envolvendo acetábulo. 30
- Figura 8 – Imagem radiográfica da coluna vertebral na região lombar de gato apresentando lise óssea do arco vertebral esquerdo de L1. 30
- Figura 9 – Diagnóstico de OSA por método de aspiração por agulha fina. Na imagem pode-se observar a presença de lesão lítica e proliferativa em tecido ósseo de cão. 34

LISTA DE ABREVIACOES

| | |
|-------|--------------------------------------|
| OSA: | Osteossarcoma |
| EX: | Exame radiográfico |
| TC: | Tomografia computadorizada |
| CAAF: | Citologia Aspirativa com Agulha Fina |
| RM: | Ressonância magnética |

SUMÁRIO

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 9 |
| 2 | TUMORES ÓSSEOS EM FELINOS | 10 |
| 2.1 | Tumores ósseos primários | 10 |
| 2.2 | Tumores ósseos secundários | 11 |
| 3 | OSTEOSSARCOMA EM GATOS | 13 |
| 3.1 | Etiologia | 19 |
| 3.2 | Fatores predisponentes | 19 |
| 4 | DIAGNÓSTICO | 20 |
| 4.1 | Exame clínico | 20 |
| 4.2 | Exame radiográfico | 21 |
| 4.3 | Exame citológico e histológico | 23 |
| 4.3.1 | Citologia Aspirativa com Agulha Final..... | 24 |
| 4.4 | Outras técnicas de diagnóstico | 24 |
| 4.4.1 | Tomografia Computadorizada..... | 25 |
| 4.4.2 | Ressonância Magnética | 25 |
| 4.4.3 | Cintilografia Óssea | 25 |
| 4.5 | Estágio da doença/metástase | 26 |
| 5 | TRATAMENTO | 27 |
| 5.1 | Amputação | 27 |
| 5.2 | <i>Limb Sparing</i> - Preservação do membro | 29 |
| 5.3 | Quimioterapia | 31 |
| 5.4 | Radioterapia | 31 |
| 6 | DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL | 33 |
| 7 | PROGNÓSTICO | 34 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 36 |

1 INTRODUÇÃO

O osteossarcoma é um tipo de tumor mesenquimal maligno, no qual as células neoplásicas produzem matriz óssea. É considerado o tumor maligno primário mais comum de origem óssea (SOARES, 2005). É importante na espécie felina devido a ocorrência frequente, sendo responsável por 70 a 80% dos tumores ósseos primários em gatos. É caracterizado por apresentar compostos de células fusiformes mesenquimais que produzem matriz óssea ou osteóide. O grau e índice de mitose do osteossarcoma são considerados fatores importantes para a avaliação do prognóstico e da sobrevivência de gatos acometidos com esta neoplasia. O osteossarcoma felino pode se localizar no esqueleto apendicular acometendo ossos dos membros pélvicos como fêmur distal e tíbia proximal, e no esqueleto axial, em que acomete regiões do crânio e a cavidade oral, sendo rara nesta espécie a ocorrência em sítios extraesqueléticos (DIMOPOULOU *et al.*, 2008).

O objetivo deste trabalho é revisar os aspectos mais importantes do osteossarcoma na espécie felina, abordando as principais características do tumor como o comportamento agressivo e potencial de realizar metástase, sinais clínicos, fatores predisponentes e etiologia, bem como procedimentos diagnósticos e tratamentos disponíveis.

2 TUMORES ÓSSEOS EM FELINOS

Neoplasias ósseas são relativamente raras em gatos se comparado a cães. Podem ser primárias (osteossarcoma) ou secundárias, dependendo do local de invasão das células neoplásicas (carcinoma epidermoide) (STURGESS, 2013). Tumores ósseos são em geral incomuns em cães e gatos, e representam menos de 5% dos tumores que acometem essas espécies, sendo a ocorrência em gatos menos frequente ainda. Esses tumores são geralmente malignos, sendo rara a ocorrência de tumores ósseos benignos em ambas as espécies. Ainda que tumores ósseos primários sejam incomuns em gatos, quando acometidos, ocorrem em gatos mais velhos, com média de idade de 10 anos, não havendo predisposição pelo sexo ou pela raça do animal. Tumores no esqueleto apendicular são mais comuns do que no esqueleto axial e são mais frequentes nos membros pélvicos, em relação aos torácicos (MORRIS; DOBSON, 2001).

2.1 Tumores ósseos primários

Tumores primários que acometem os ossos de felinos são raros, sendo o OSA o tumor ósseo primário mais frequente em gatos, com taxa de 70% a 80% na espécie (EHRHART; RYAN; FAN, 2013). Esses tipos de tumores podem surgir de qualquer tecido que forma o osso e podem se desenvolver em qualquer sítio, como perióstio, endóstio e cavidade medular. Os tumores mais comuns surgem do mesênquima ósseo e de tecidos cartilaginosos, dando origem ao OSA e ao condrossarcoma, respectivamente, sendo o OSA o tumor ósseo primário mais comum relatado em gatos e o fibrossarcoma o segundo que mais acomete a espécie. Os tumores ósseos podem ser classificados com base nas características histológicas das lesões da seguinte maneira: pouco diferenciado, osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, telangiectásico e tipo de célula gigante (MORRIS; DOBSON, 2001).

Outros tumores ósseos primários são descritos em gatos, sendo geralmente raros. Entre eles, temos o fibrossarcoma (segundo mais comum após o OSA, em alguns casos pode invadir o osso e causar lise óssea), osteoma (raro, benigno, descrito como massa tumoral com densidade variável, de crescimento lento extraesquelético e que gera pouca dor) e o condrossarcoma (raro e descrito como massa fixa que envolve o osso) (STURGESS, 2013). O condrossarcoma e o fibrossarcoma são tumores de crescimento mais lento tanto em cães quanto em gatos, e possuem baixa incidência de metástase (MORRIS; DOBSON, 2001). O condrossarcoma é o que mais se aproxima em termos de frequência nos gatos e nos cães

(EHRHART; RYAN; FAN, 2013). Tanto nos cães quanto nos gatos, o fibrossarcoma possui baixa incidência de metástases, apesar de infiltrar extensamente no local primário (ROSENTHAL, 2004). Há também outro tipo de tumor ósseo primário identificado em gatos, que é o osteocondroma, que pode se apresentar com lesões solitárias ou de forma multicêntrica, chamado de osteocondromatose. Gatos geralmente apresentam múltiplos sítios da doença, havendo alto potencial para desenvolvimento de metástase nessas situações. A presença de FeLV nesses gatos contribui para prognóstico ruim (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

2.2 Tumores ósseos secundários

O carcinoma epidermoide é neoplasia maligna da epiderme em que as células se diferenciam em queratinócitos. Vários fatores podem estar associados com o desenvolvimento dessa neoplasia, como exposição prolongada a radiação ultravioleta, despigmentação ou pouca pigmentação da epiderme e pelo esparsos no sítio de desenvolvimento do tumor. Em gatos, o carcinoma epidermoide está principalmente associado com a exposição a radiação ultravioleta (GOLDSCHIMIDT, GOLDSCHIMIDT, 2017).

Em gatos, o carcinoma epidermoide costuma se localizar de maneira mais comum na base da língua ou na gengiva, sendo que quando localizado na gengiva pode provocar lise do osso subjacente. Apesar de incomum, é possível que haja metástase nos linfonodos mandibulares e aumento de volume nos linfonodos regionais em decorrência de necrose tumoral e inflamação associada à infecção bacteriana secundária, ao contrário do que ocorre nos cães, em que as metástases se localizam geralmente nos linfonodos regionais. Porém, em ambas as espécies é importante ressaltar que o tumor pode se estender para o osso subjacente. De forma geral, as neoplasias orais como o carcinoma epidermoide, são tratadas com excisão cirúrgica, sendo que a utilização de tomografia computadorizada ajuda a determinar qual a melhor abordagem cirúrgica e a planejar a radioterapia. Em gatos, o tratamento desse tipo de tumor é frustrante, não apenas pelo fato de que a realização de cirurgia ou radioterapia, individualmente, são pouco eficientes na maioria dos casos, mas também porque a recidiva torna-se obstáculo para maior sobrevivência do animal. A combinação de radioterapia com quimioterapia utilizando mitoxantrona e carboplatina tem se mostrado mais eficiente que abordagens individuais. Entretanto, a utilização de sonda por gastrostomia é considerada fundamental por alguns oncologistas para que seja possível maior tempo de sobrevivência e adequado plano de nutrição durante o tratamento. O prognóstico desse tipo de tumor costuma

ser desfavorável, visto que gatos tratados apenas com cirurgia possuem alta taxa de reincidência e a radioterapia, se usada como forma única de tratamento, mostra-se pouco promissora, sem prolongar o tempo de sobrevivência. A realização de cirurgia e radioterapia pós-operatória é o método mais promissor de tratamento (FINEMAN, 2004).

3 OSTEOSSARCOMA EM GATOS

O OSA é a neoplasia mais comum em gatos, ocorrendo em 70-80% dos casos e afetando principalmente gatos mais velhos. O úmero, o fêmur e a tíbia são os locais mais comumente afetados, assim como a coluna vertebral (STURGESS, 2013). Há variação histológica considerável de acordo com o tipo e quantidade de matriz óssea produzida no OSA, sendo que o de origem medular mostra-se mais agressivo e invasivo (Fig.1) do que o de origem periosteal (Fig.2), que se apresenta com crescimento para fora do periósteo, causando lesão cortical mínima e com menor invasão óssea. Em cães, esse tipo de tumor ósseo tem comportamento altamente maligno e realiza metástase rapidamente, mas em gatos apesar do OSA também possuir caráter maligno, o índice de metástase é menor, apresentando valores de incidência menores que 20% (MORRIS; DOBSON, 2001). As características histológicas do OSA felino são similares às do OSA canino, sendo composto por células mesenquimais envolvidas em matriz osteóide, podendo haver presença de tecido cartilaginoso e células gigantes multinucleadas. É possível que haja variação da composição histológica do tumor, podendo em algumas áreas apresentar tecido cartilaginoso e, em outras áreas, tecido com características de fibrossarcoma. Apesar do OSA ser localmente agressivo, em gatos, ele apresenta baixa taxa de metástase, diferentemente do que acontece em cães (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

O OSA tem como definição ser um tumor maligno mesenquimatoso que produz matriz óssea de caráter reativo ou metaplásico, ou seja, ele é caracterizado pela proliferação de células mesenquimais primitivas malignas, com diferenciação osteoblástica, que produzem osteoide ou osso imaturo, sendo essa matriz óssea de caráter reativo ou metaplásico. O OSA se desenvolve principalmente em ossos longos, sendo nesses casos conhecido como OSA apendicular, e o restante originando-se no esqueleto axial e no crânio. A maioria dos OSA tem início no canal medular de ossos longos, geralmente na região de metáfise, mas alguns se iniciam na superfície cortical e em sítios extraesqueléticos, como glândula mamária, fígado, baço, intestino, tecido subcutâneo, rins, testículo, vagina, olhos, ligamento gástrico e glândula adrenal, havendo assim origem secundária. A região metafisária de ossos longos é o sítio primário mais comum da ocorrência do OSA apendicular. A porção distal do rádio é a mais frequentemente afetada, seguida pela porção proximal do úmero. As porções distais do fêmur e da tíbia, proximal da tíbia e distal da ulna são outros locais comuns de ocorrência, sendo menos comum a ocorrência na porção proximal do fêmur, quando em cães. É raro o

desenvolvimento de OSA nas regiões ósseas adjacentes ao cotovelo (fig. 3) (DALECK *et al.*, 2016).

De modo geral, o OSA atinge gatos mais velhos, com idade variando de 8,5 anos até 10 anos. Entretanto, a variação da faixa etária é grande e por esse motivo não se deve descartar a possibilidade de OSA em gatos jovens que apresentem lesões ósseas. Gatos com OSA axial costumam ser mais velhos do que os com OSA apendicular. Quanto ao gênero do animal, há pouca variação entre machos e fêmeas, sendo observada pequena predisposição em gatos machos (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

Figura 1 – Imagem radiográfica de OSA de origem medular na região distal do rádio em cão



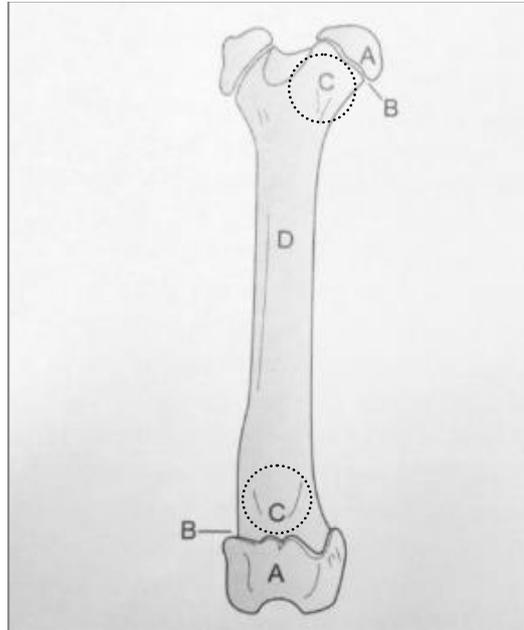
Fonte: Morris; Dobson (2001).

Figura 2 – Imagem radiográfica de OSA periosteal em cão. Na imagem é visível o crescimento tumoral fora do córtex e com pouca invasão óssea.



Fonte: Morris; Dobson (2001).

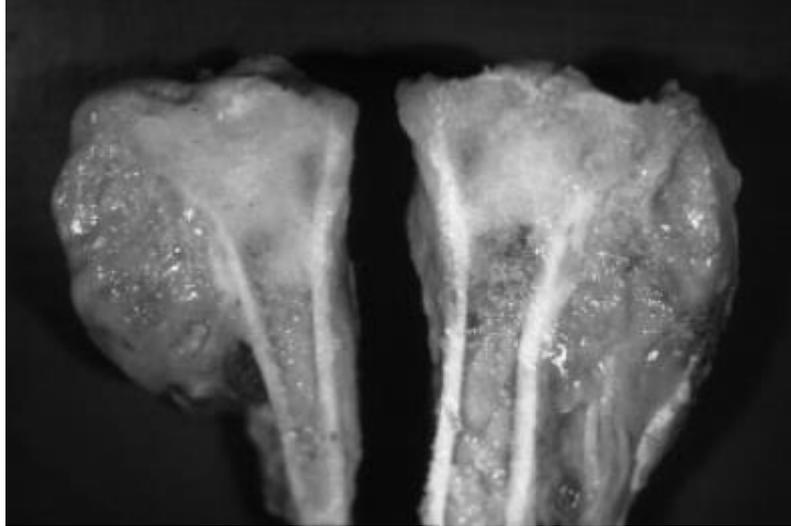
Figura 3 – Imagem representativa do fêmur com indicação dos locais de ocorrência mais comuns de OSA. A. Epífise. B. Fise. C. Metáfise (círculo). D. Diáfise.



Fonte: Daleck *et al* (2016).

De maneira comum, o OSA costuma se espalhar pela cavidade medular, podendo atingir o perióstio e invadir tecidos moles adjacentes, embora raramente invada articulações (Fig. 4). Este é um tumor que apresenta comportamento invasivo, agressivo e de rápido crescimento e, além de causar dor, também leva à destruição da estrutura óssea normal, o que predispõe ao enfraquecimento ósseo e, conseqüentemente, a fraturas patológicas (Fig. 5) (MORRIS; DOBSON, 2001).

Figura 4 – Imagem de OSA em tíbia proximal em cão. Pode-se visualizar que o tumor invadiu o córtex e o tecido mole adjacente, mas não invadiu a articulação.



Fonte: Morris; Dobson (2001).

Figura 5 – Na imagem, é possível visualizar a área de destruição óssea da região distal do rádio devido à presença de OSA que levou à fratura patológica da ulna em cão.



Fonte: Morris; Dobson (2001).

3.1 Etiologia

A etiologia da maior parte dos tumores ósseos e cartilagosos é desconhecida. Entretanto, o desenvolvimento dos tumores ósseos malignos primários possui alguns fatores que contribuem para o seu surgimento, como predileção por regiões metafisárias de ossos longos (região distal do rádio, região proximal do úmero e fêmur distal) (MORRIS; DOBSON, 2001).

3.2 Fatores predisponentes

A causa dos tumores ósseos é considerada desconhecida. Entretanto, alguns fatores podem ter papel importante na ocorrência desse tipo de neoplasia. Em humanos, cães e gatos, o OSA está comumente relacionado com implantes metálicos ou próteses, sítios que sofreram trauma prévio ou que apresentam inflamação crônica, e áreas de infarto ósseo. Em humanos e cães é relatada a ocorrência de OSA em função de complicação de radioterapia, mas de forma rara (THOMPSON; DITTMER, 2017). A localização do OSA em cães pode estar, de forma pouco evidente, associada com a raça (COUTO, 2015).

4 DIAGNÓSTICO

Devido à alta incidência de tumores ósseos malignos em cães e gatos, o diagnóstico precoce é crucial para a resolução positiva da doença, assim como a correta diferenciação entre tumor maligno, como o OSA, e benigno. O diagnóstico incorreto pode acarretar em amputação desnecessária do membro, quimioterapia prolongada e dispendiosa ou eutanásia. Se o diagnóstico for realizado tardiamente, o risco de desenvolver metástase é alto (THOMPSON; DITTMER, 2017).

O diagnóstico do OSA baseia-se em fatores como o histórico clínico do paciente (presença de claudicação, emagrecimento progressivo e dificuldade respiratória), no exame físico (aumento de volume, sinais neurológicos e atrofia musculares), e também nos achados radiográficos (lise óssea), sendo a confirmação do diagnóstico feita por biópsia e exame histológico. As avaliações radiográficas são importantes para analisar a extensão do desenvolvimento ósseo e distinguir neoplasias ósseas de outras condições não neoplásicas, como fraturas, osteomielites e doenças ósseas metabólicas (DALECK *et al.*, 2016).

4.1 Exame clínico

Ao se realizar o exame clínico no paciente é possível identificar sinais como claudicação, edema e dor, na região do tumor (KEALEY, McALLISTER, 2005). Animais acometidos com OSA apresentam dor que pode durar vários meses e progredir, tornando-se grave. O aumento da dor pode estar relacionado com a penetração do tumor no osso cortical, irritação do periósteo ou com fratura patológica. O exame físico pode revelar sensibilidade no local, restrição da movimentação do membro afetado, atrofia muscular, edema, deformidade local e presença de massa gerando aumento de volume. Metástases em linfonodos regionais costumam ser raras em pacientes com OSA, sendo mais comum o aumento dos linfonodos em casos de osteomielite, que deve ser considerada como diagnóstico diferencial do OSA (WITTIG *et al.*, 2002).

Os sinais identificados no exame clínico podem sofrer variações dependendo da localização do tumor. Há relatos de felinos com OSA extraesquelético no duodeno em que o paciente apresentava icterícia, vômito e anorexia (STIMSON *et al.*, 2000); também há casos de paciente felino com OSA mandibular apresentando sialorréia, dificuldade de mastigação e deglutição, diminuição nos cuidados com o pelo, apatia, anorexia, perda de peso e aumento de volume na região mandibular afetada pelo OSA (NETO *et al.*, 2011).

Os sinais mais comuns de OSA são claudicação, edema e, dependendo do local da lesão, pode haver deformidade da região afetada. Radiograficamente, as lesões em gatos podem se apresentar de maneira similar às lesões encontradas na espécie canina, com sinais ósseos mistos de lesão osteoblástica e osteoclástica, bem como má definição entre a parte saudável do osso e a parte acometida pelo tumor. É importante ressaltar que tumores podem atingir grande disseminação no organismo do animal sem que haja presença de sinais clínicos evidentes, sendo raro que gatos apresentem OSA com sinais de metástase no primeiro momento (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

Claudicação, edema e dor são os sinais identificados nos casos de OSA (STURGESS, 2013). Identifica-se claudicação em tumores ósseos apendiculares, e nos tumores ósseos axiais é possível palpar a massa tumoral, sendo que nos casos de tumor axial a região da cabeça é a mais comumente afetada. Há identificação principalmente de lesões líticas (HAHN, 2002).

Sinais como dor e claudicação associados ao OSA apendicular têm geralmente início gradual, com evolução aguda ou crônica e apoio em pinça. A dor advém principalmente de microfraturas ou da própria interrupção do perióstio induzido pela osteólise do osso cortical e pela extensão do tumor no canal medular. A osteólise é resposta típica da atividade osteoblástica. Fraturas espontâneas associadas à neoplasia agravam a claudicação, causam aumento na pressão do líquido intersticial e diminuição do fluxo sanguíneo em relação aos tecidos moles íntegros adjacentes, o que provoca redução na oxidação tecidual podendo afetar a ação medicamentosa. Por ser invasivo, após algum tempo, o OSA causa compressão tecidual significativa, impedindo a drenagem linfática normal e levando a sinal de Godet positivo, o que caracteriza o edema da região (DALECK *et al.*, 2016).

4.2 Exame radiográfico

A realização de radiografias da área afetada pelo tumor é recomendada não apenas para diagnóstico do OSA, mas também para que seja feita a diferenciação de outras doenças ortopédicas. Um dos principais diagnósticos diferenciais de osteossarcoma é a osteomielite fúngica, especialmente aquela causada por *Coccidioides immitis* e pelo *Blastomyces dermatitidis*. O ER do tórax deve ser realizado em três projeções, incluindo ventrodorsal e lateral direita e esquerda, para que haja detecção de metástase pulmonar e estadiamento do câncer. O ER também é indicado no caso de lesões suspeitas para se confirmar a presença ou

não de anormalidades no osso, principalmente em casos em que está sendo planejada a realização de amputação (LIPTAK, 2004).

Apesar do ER proporcionar pouca discriminação de contraste entre tecidos moles normais e neoplásicos, ele fornece boa resolução espacial, podendo informar quanto ao tamanho, forma, margens, opacidade, posição e deslocamento dos órgãos com maior facilidade do que outras técnicas de diagnóstico por imagem, sendo assim, boa técnica de imagem para triagem. O diagnóstico de neoplasias ósseas com frequência baseia-se na realização de ER (DORSEY, 2004). Entre as características radiográficas do OSA pode-se observar lesão óssea destrutiva, áreas do osso radioluscentes, com afinamento ou perda da cortical, articulações preservadas, presença de triângulo de Codman e fratura patológica. Estas alterações não são consideradas patognomônicas e o diagnóstico deve ser confirmado por biópsia (STURGESS, 2013). De qualquer forma, o osteossarcoma deve ser o principal diagnóstico para lesões ósseas em região de metáfise no gato (fig. 6) (THRALL, 2013).

Tumores de células mesenquimatosas, como é o caso do OSA, tendem a realizar metástase por via hematogêna. Portanto, é sempre indicada a realização de radiografias torácicas no momento do diagnóstico (LITTLE, 2015). O baixo custo da realização do ER é uma vantagem desse método diagnóstico, possuindo índice de sensibilidade de moderado a alto para lesões ósseas e, índice de especificidade alto (EHRHART; RYAN; FAN, 2013).

Figura 6 – Imagem radiográfica de osteossarcoma na tíbia proximal em gato. É possível visualizar lesão lítica agressiva na região cortical proximal da tíbia (setas pretas) e fratura por avulsão patológica da crista tibial (seta branca).



Fonte: Thrall (2013).

4.3 Exame citológico e histológico

A realização da citologia nos casos de pacientes oncológicos é fundamental para que seja possível determinar não apenas a presença da neoplasia, mas também qual é a célula de origem do tumor, ou seja, a histogênese (ROWLAND, 2004). O diagnóstico definitivo de tumor maligno pode ser sugerido pelos sinais clínicos, histórico, exame físico e achados de imagens, porém, a conclusão definitiva da neoplasia óssea é necessária por meio de exame histológico do tecido tumoral. A biópsia poderá ser realizada pelo método aberto ou fechado. A aberta é realizada por incisão de pele, permitindo obtenção de quantidade ideal de tecido e maior precisão do resultado. No entanto, essa técnica tem como desvantagem o risco de complicações pós-cirúrgicas, como formação de hematoma, infecção, disseminação do tumor e fraturas no momento da coleta da amostra. Essa técnica pode ser realizada com trépano ou agulha de Jamshidi, e para realização é necessário aplicar anestesia geral. Embora a biópsia óssea para exame histológico permaneça como padrão ouro para o diagnóstico de OSA, a citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) pode propiciar o diagnóstico definitivo e é meio

menos invasivo e de baixo custo (DALECK *et al.*, 2016). A CAAF pode ser realizada com ou sem o uso de ultrassom. A biópsia além de ser considerada técnica útil e minimamente invasiva, também permite que se colete espécimes entre tumores ósseos primários, doenças metastáticas e osteomielite fúngica. É importante ressaltar que é necessário que seja realizado exame radiográfico da região óssea afetada previamente à realização da biópsia (LIPTAK, 2004).

4.3.1 Citologia Aspirativa com Agulha Final

A maioria das massas palpáveis pode ser aspirada com agulha. O aspirado com agulha fina é a abordagem diagnóstica menos invasiva e que fornece boa maneira de definir o processo maligno. Para a realização, agulhas de calibre 22 a 25 quase sempre são suficientes, mesmo para as massas existentes no osso. Existem dois métodos para aspirados com agulha fina: o primeiro método usa agulha sem seringa acoplada ou seringa contendo 10 ou 20 ml de ar. Em um movimento oscilatório o clínico insere a agulha na lesão diversas vezes, a fim de coletar células suficientes para o esfregaço. Ao usar 10 ou 20 ml de ar, o médico veterinário expele com força o conteúdo em lâmina limpa, criando monocamada de células. A lâmina é corada para assegurar que as células tenham sido obtidas e adequadamente preparadas. Envie-se o restante das amostras a patologista clínico. O segundo método envolve colocar a agulha na lesão e aspirar com a seringa. O clínico remove a agulha, preenche a seringa com 10 ou 20 ml de ar, readapta a agulha e, em seguida expele com força o conteúdo da agulha em lâmina e prepara conforme descrito anteriormente (LITTLE, 2015).

4.4 Outras técnicas de diagnóstico

A utilização de técnicas de imagem em pacientes com câncer é fundamental, pois as neoplasias afetam tanto as relações espaciais normais dos tecidos quanto dos órgãos e, sendo assim, a realização do diagnóstico por imagem é decisiva não apenas para o estadiamento do paciente, mas também para que seja possível acompanhar resposta à terapia. Radiografias convencionais e o ultrassom são os métodos de diagnóstico por imagem mais utilizados na identificação do câncer, mas o uso da ressonância magnética e da tomografia computadorizada têm aumentado, pois além de se mostrarem métodos eficazes para complementar o ER, também tornam a avaliação das margens tumorais e a pesquisa de metástases mais confiáveis. Ainda que técnicas como a TC e a RM sejam mais caras que o

ER, sua realização pode diminuir os custos e o sofrimento dos pacientes, uma vez que fornecem informações adicionais sobre o câncer, ajudando também a diminuir o número de possibilidades de diagnósticos diferenciais e futuros custos com estes (BILLER, 2004).

4.4.1 Tomografia Computadorizada

Assim como o ER, a TC se baseia nas diferenças de densidade entre os tecidos do corpo do paciente para a formação da imagem. Porém, como vantagem sobre o ER, a TC evidencia segmentos do tecido/órgão, sem que haja sobreposição, o que propicia melhora da qualidade da imagem e facilidade da visualização das estruturas, fornecendo assim informações superiores quanto à avaliação de lesões e identificação de possível metástase. A TC é mais sensível quanto à identificação de nódulos pulmonares e outras massas, como linfadenopatias mediastinas, demonstrando assim seu caráter assertivo quanto à detecção da extensão de massas tumorais. Outra característica importante da TC é a maior sensibilidade quanto a osteólise e produção de osteóide associadas com neoplasias. A TC é capaz de identificar alterações nos tecidos moles mais precocemente do que o ER, uma vez que para identificação no ER é necessário que os tecidos estejam significativamente alterados. É importante ressaltar que para correta realização da TC o animal deve estar anestesiado (DORSEY, 2004).

4.4.2 Ressonância Magnética

A ressonância magnética é meio diagnóstico que, por proporcionar ótima qualidade de imagem, frequentemente é indicada para estabelecer o estadiamento tumoral. É reconhecida como a melhor técnica de avaliação pré-operatória, especialmente em cirurgias em que se opta pela preservação do membro. É considerada a melhor técnica de avaliação para extensão intramedular do tumor quando comparada a tomografia computadorizada ou cintigrafia óssea, apresentando como grande vantagem sobre os outros métodos de diagnóstico por imagem a maior capacidade de contraste entre os tecidos moles. Entretanto, é necessário que seja realizada com anestesia geral e requer mais tempo do que a TC para ser realizada (DALECK *et al*.,2016).

4.4.3 Cintilografia Óssea

A cintilografia óssea pode ajudar a diferenciar lesões pulmonares calcificadas inespecíficas ou outras lesões de tecidos moles, como granulomas calcificados de metástases ósseas. Além disso, também permite a detecção de variantes multifocais raras de OSA (WANG *et al.*, 2005). A cintilografia e a tomografia computadorizada de tórax são úteis para confirmar a natureza solitária do tumor e a ausência de doença metastática (PURANIK *et al.*, 2014). É considerada método diagnóstico sensível na detecção de metástases, sendo sua realização importante no direcionamento do ER do paciente (RUFF, 2016).

A realização da cintilografia óssea utilizando Tecnécio 99 objetiva a detecção de doença óssea distante, que é o segundo local mais provável para disseminação metastática. Achados positivos na cintilografia óssea podem exigir imagens adicionais da área afetada, sendo a biópsia necessária para comprovação definitiva de doença óssea (GELLER, GORLICK, 2010).

É técnica de elevada sensibilidade para detecção de lesões esqueléticas, porém não é específica para identificação de sítios ósseos tumorais. Com a cintilografia, será identificada qualquer região com atividade osteoblástica, incluindo osteoartrite (DALECK *et al.*, 2016).

4.5 Estágio da doença/metástase

Para detecção de metástase, é importante que sejam feitas radiografias torácicas em todos os gatos com lesões ósseas primárias. No entanto, é incomum que esses gatos desenvolvam metástases, mesmo bastante tempo após a cirurgia. O ideal é realizar hemograma, perfil bioquímico do sangue, urinálise, testes para o vírus da leucemia felina e da imunodeficiência felina, determinação da tiroxina e uma biópsia antes da cirurgia (OGILVIE, 2004).

Em geral, a metástase ocorre por via hematogena, atingindo principalmente os pulmões e outros ossos. É essencial que seja realizada a palpação dos linfonodos regionais para o estadiamento do tumor, assim como a realização de radiografia torácica e cintilografia nuclear (LIPTAK, 2004).

5 TRATAMENTO

Antes de qualquer tratamento com foco direto na neoplasia deve-se realizar exames como hemograma, bioquímica sérica, urinálise e avaliação cardíaca e neurológica para desconsiderar outras doenças. Também é preciso descartar a presença de displasias ou mielopatias degenerativas que possam afetar as opções de tratamento. A abordagem diagnóstica completa dos OSA é semelhante tanto nos casos de OSA axial quanto de OSA apendicular. Entretanto, nos casos de OSA axial essa abordagem mostra-se marcadamente desafiadora, especialmente em razão da localização das massas tumorais e da determinação de sua real extensão. Modalidades modernas de diagnóstico por imagem, como a TC, a RM e a cintigrafia, mostram-se úteis neste cenário. A realização de biopsias pré-operatórias é fundamental no planejamento terapêutico. As bases do tratamento para as neoplasias axiais são as mesmas dos apendiculares, sendo que a associação de cirurgia radical com protocolos de quimioterapia e radioterapia, é preconizada. O grande desafio dos OSA axiais é a remoção cirúrgica completa e, principalmente, com margens cirúrgicas de segurança. Craniectomias parciais, craniotomias, laminectomias vertebrais e hemipelvectomias são comumente necessárias no tratamento das neoplasias do esqueleto axial (DALECK *et al.*, 2016). O tratamento da neoplasia deve levar em consideração o comportamento do tumor, bem como técnicas cirúrgicas e terapias adjuvantes disponíveis, tal qual a quimioterapia e a radioterapia (LIPTAK, 1997).

5.1 Amputação

O papel da cirurgia em oncologia é multifatorial e inclui diagnóstico com várias técnicas: biópsia, curativa com excisão completa do tumor, paliativo quando o tipo ou gravidade do tumor previne cirurgia curativa, cirurgia adjuvante ou citorrredutora para facilitar a efetividade de outras terapias como a criocirurgia, quimioterapia e radioterapia e ressecção de doença metastática (LIPTAK, 1997).

A excisão completa do membro afetado proporciona potencial de cura se remover toda a área acometida pelo tumor (HAHN, 2002). A amputação representa a modalidade de tratamento cirúrgico mais comum no OSA. Entretanto, só deve ser realizada após avaliação da extensão do tumor e metástase. Ela deve ser ampla, retirando todo o tecido tumoral. As cirurgias de excisão do membro com frequência tem menos complicações para os membros pélvicos e para animais de tamanho intermediário (LANORE; DELPRAT, 2004).

O tratamento recomendado para gatos com OSA é a amputação, em casos que não há presença de metástase. A remoção cirúrgica completa do tumor primário gera prognóstico favorável para o paciente, bem como melhora do intervalo livre de ocorrência da doença. Devido à baixa incidência de metástase em gatos e com o período de sobrevida variando de 24 a 44 meses em casos que é feita a amputação, terapias adjuvantes como quimioterapia acabam por serem menos recomendadas do que em cães, apesar de serem realizadas (LITTLE; HARASEN, 2015).

A amputação promove a remoção completa do tumor primário e alívio da dor, proporcionando menor tempo de indução anestésica em cirurgia, menor risco de complicações pós-operatórias e menor despesa com os procedimentos para o tutor, quando comparada com cirurgias de preservação do membro. Entretanto, essa modalidade de tratamento é menos viável para pacientes obesos e para pacientes que apresentem problemas ortopédicos ou neurológicos (DAWE, 2007). As margens de ressecção do tumor se baseiam nas informações obtidas pelo diagnóstico e estadiamento. Em geral, qualquer tecido que o tumor tenha invadido deve ser removido com margem de segurança suficiente do tecido normal, retirando assim todo o tecido neoplásico. Margens de 2 a 3 cm costumam ser utilizadas (AIKEN, 2003).

Como a maioria dos OSA surgem dentro da metáfise óssea e não se estendem para dentro da articulação, ressecções intra-articulares são mais comumente oferecidas. No caso de rara extensão tumoral intra-articular, a ressecção extra-articular se torna necessária (GELER, GORLICK, 2010).

Há relato de pacientes felinos com OSA osteoblástico e com OSA na coluna vertebral, em que, no primeiro caso, foi realizada hemipelvectomy total, pois o tumor afetava o terço proximal do fêmur e o acetábulo (fig. 7). Neste paciente não houve recidiva tumoral no local ou metástase após o procedimento (ENS *et al.*, 2017). No segundo caso, em que foi realizada vertebrectomia e substituição do corpo vertebral por gaiola de titânio projetada para substituição e estabilização vertebral em humanos o paciente exibiu melhora notável na função neurológica e motora dos membros pélvicos quatro semanas após a cirurgia de remoção da massa tumoral na região da L1 (fig. 8), retornando ao seu estilo de vida anterior por três anos. Após esse tempo houve recidiva dos sinais na coluna e foi detectada presença de massa na região da L1 novamente, mas sem indicação de metástase, e o diagnóstico foi novamente de OSA. Os procedimentos de vertebrectomia e substituição foram realizados seguidos de radioterapia do local. Os autores relataram que 5 anos e 4 meses após a primeira cirurgia o gato estava vivo e sem nova recidiva do OSA (NAKATA *et al.*, 2017).

5.2 *Limb Sparing* – Preservação do membro

O objetivo principal da realização de *limb sparing* é que o tumor local seja removido e que o membro afetado pelo tumor seja preservado de maneira funcional, livre de dor e sem comprometer a sobrevida do paciente. Para pacientes que apresentem doença ortopédica ou neurológica, ou que os tutores são contrários à amputação, a realização do *limb sparing* é considerada boa alternativa de tratamento. O rádio distal, a ulna e o úmero proximal são os locais mais adequados para o procedimento. Esse procedimento envolve a remoção do tumor com margem de 3 cm, quando possível. Na articulação proximal à lesão é realizada artrodese (ENDICOTT, 2003).

Para que o *limb sparing* seja feito é necessário que não mais do que 50% do osso tenha sido afetado pelo tumor (DAWE, 2007). É importante informar aos tutores que complicações como falhas no implante, fratura patológica e infecção tecidual podem tornar necessária a realização de amputação (BOSTON *et al.*, 2007). Em casos em que o *limb sparing* é realizado e há posterior fratura patológica, a reparação dessa fratura por fixação interna é alternativa viável (COVEY, 2014).

Com a progressão do aumento de sobrevida do paciente, a realização do *limb sparing* para o tratamento do OSA apendicular canino tornou-se mais procurada. O salvamento do membro não afeta a sobrevida quando comparado com a amputação e quimioterapia adjuvante similar, e fornece algumas vantagens distintas sobre a amputação tradicional do membro afetado. A vantagem mais importante é o excelente retorno à função do membro (MACDONALD, SCHILLER, 2010).

Há relatos de realização de *limb sparing* objetivando ampliação óssea e transferência contralateral em gato que possuía defeito tibial segmentar. Esta opção também pode ser considerada para tratar perdas ósseas após tumor ósseo primário (PETAZZONI, 2016).

Figura 7 – Imagem radiográfica da região do fêmur e do acetábulo de gato. É possível visualizar severa reação óssea em área proximal do fêmur e acentuada reação periosteal na articulação coxofemoral esquerda, envolvendo acetábulo.



Fonte: Ens *et al* (2017).

Figura 8 – Imagem radiográfica da coluna vertebral na região lombar de gato apresentando lise óssea (seta preta) do arco vertebral esquerdo de L1.



Fonte: Nakata *et al* (2017).

5.3 Quimioterapia

Na Medicina veterinária, o objetivo da quimioterapia é prolongar a vida do paciente enquanto se minimizam os efeitos colaterais. Por esse motivo, a intensidade e a duração do tratamento são geralmente muito inferiores do que o praticado em humanos. A quimioterapia é mais usada em pós-operatório para aumentar a sobrevida e retardar o desenvolvimento da doença metastática, mesmo que ainda exista resistência dos tutores em aceitar a quimioterapia adjuvante. No caso dos tumores ósseos, a quimioterapia adjuvante é tratamento necessário após o ato cirúrgico para diminuir a carga total do tumor, prolongar o intervalo livre da doença e aliviar os sintomas associados à neoplasia, melhorando assim a qualidade de vida do paciente. A primeira quimioterapia não deve ser realizada isoladamente (sem amputação), pois seus resultados não são satisfatórios (DALECK *et al.*, 2016).

A quimioterapia adjuvante pode ser realizada junto a demais tratamentos, como amputação ou preservação de membro, sendo que é importante que haja controle local do tumor para a realização, visto que a quimioterapia atua mais efetivamente em números reduzidos de células (ENDICOTT, 2003).

A realização de quimioterapia, sem intervenção cirúrgica, não proporciona benefício à vida do animal afetado na mesma magnitude de quando associada a outras técnicas paliativas, como a amputação. Após a realização da intervenção cirúrgica e retirada da sutura, a quimioterapia é iniciada para reduzir o risco de complicações, devido ao efeito dos fármacos, e para permitir a avaliação da recuperação e do pós-operatório do paciente. Entre os protocolos realizados na quimioterapia o uso de cisplatina, carboplatina e doxorubicina podem ser utilizados de modo individual ou em combinação (LIPTAK, 2004). Entretanto, é importante ressaltar que apesar de ser utilizada no tratamento de cães, a administração de cisplatina em gatos induz a edema pulmonar fatal, e por isso não deve ser administrada na espécie felina em dose alguma (LITTLE, 2015). É possível após a excisão cirúrgica o uso de doxorubicina e carboplatina para tratamento de OSA axial (LITTLE; HARASEN, 2015).

5.4 Radioterapia

A radioterapia proporciona controle local do OSA (HAHN, 2002). É mais usada como método de tratamento paliativo no tratamento do OSA, em situações em que o método cirúrgico não é indicado. É possível o surgimento de efeitos colaterais da radioterapia como descamação, alopecia, despigmentação, supressão da medula óssea e fratura patológica

(LIPTAK, 2004). A radiação paliativa da lesão primária é realizada em pacientes que não podem ser submetidos à amputação ou à técnica de preservação do membro e resulta na diminuição da inflamação local e da progressão das lesões ósseas metastáticas, no alívio da dor e na melhora da qualidade de vida. A radiação diminui a dor por causar a morte direta de células tumorais e inflamatórias, reduzindo a destruição óssea pelos osteoclastos e diminuindo o tumor (DALECK *et al.*.,2016). A radioterapia é empregada quando o OSA não pode ser removido com margens claras de segurança, porém doses altas são necessárias (BIELACK *et al.*, 2016).

6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

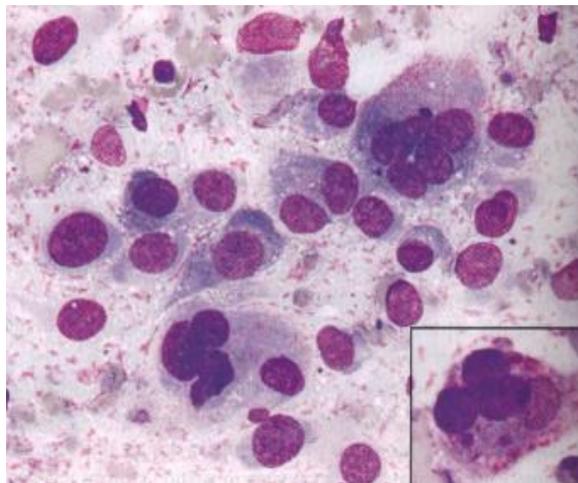
Para a determinação do diagnóstico diferencial de OSA deve-se levar em conta qualquer lesão de aspecto lítico na radiografia, como osteomielite bacteriana e micoses sistêmicas. A osteomielite bacteriana drena conteúdo purulento e, na radiografia é possível observar a presença de sequestro ósseo, podendo estar acompanhada de febre e alterações no leucograma, exceto nos casos crônicos. Incluem no diferencial avulsões, fraturas, displasias, doenças metabólicas ósseas, lesões em ligamentos e tendões, miopatias, lesões nos tecidos moles, corpo estranho, periostite, artrites, osteopatia hipertrófica pulmonar, panosteíte eosinofílica e osteopatia metafiseal, além de infartos ósseos e hipervitaminose (DALECK *et al.*, 2016).

7 PROGNÓSTICO

O prognóstico de OSA no gato é melhor que no cão. Na espécie felina, o tumor mostra comportamento menos agressivo e raramente gera metástases nos estágios iniciais. Sendo assim, a realização da amputação do membro pode ser curativa e a quimioterapia adjuvante pode ser menos necessária do que nos cães (LITTLE; HARASEN, 2015).

Identificar qual o tipo de OSA do paciente possui influência no prognóstico, visto que a sobrevida de gatos com OSA axial é menor do que em gatos com OSA apendicular ou com OSA extraesquelético. Um dos motivos para esse pior prognóstico é a maior dificuldade da realização da excisão cirúrgica completa do tumor, dificultando assim o controle. Porém, também é fundamental o conhecimento da neoplasia quanto ao seu aspecto histológico, para que assim possa ser realizada a identificação do índice de invasão tumoral, o índice mitótico e a matriz tumoral, que são fatores determinantes para o prognóstico do tempo de sobrevida do paciente (fig. 9) (WITHROW; VAIL; PAGE, 2013). Há evidências que os OSA do esqueleto axial apresentem prognóstico ligeiramente melhor que os apendiculares, entretanto a localização dificulta a remoção cirúrgica com margens de segurança, o que sobrecarrega o estabelecimento da terapia mais efetiva, equalizando a caracterização do prognóstico em termos gerais (DALECK *et al* ,2016).

Figura 9 – Diagnóstico de OSA por método de aspiração por agulha fina. Na imagem pode-se observar a presença de lesão lítica e proliferativa em tecido ósseo.



Fonte: Withrow; Vail; Page (2013).

8 CONCLUSÃO

Podemos concluir que o osteossarcoma em gatos possui apresentações similares à do osteossarcoma em cães, podendo ocorrer no esqueleto axial, apendicular e de modo mais raro, extraesquelético, sendo na espécie felina o prognóstico do osteossarcoma axial menos favorável do que do osteossarcoma apendicular. Apesar de possuir caráter menos agressivo nos gatos, a ocorrência de metástases é fator determinante no prognóstico dessa neoplasia que influi no tempo de sobrevida, devendo-se considerar demais aspectos do tumor como localização, evolução, alterações locais e os métodos de diagnóstico e tratamento adequados de acordo com o estado clínico do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIKEN, S. W. Principles of surgery for the cancer patient. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 18, n. 2, p. 75-81, 2003.
- BIELACK, S. S. *et al.* Advances in the management of osteosarcoma. **F1000Research**, Londres, v. 5, 2016.
- BILLER, D. S. Imageamento do paciente oncológico. *In*: ROSENTHAL, R. C. **Segredos em Oncologia Veterinária**. 1 ed. Porto Alegre: ArtMed. 2004, cap. 8, p. 69-78.
- BOSTON, S. E. *et al.* Intraoperative radiation for limb sparing of the distal aspect of the radius without transcarpal plating in five dogs. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 36, n. 4, p. 314-323, 2007.
- COSTA NETO, J. M. *et al.* Osteossarcoma mandibular em gato: relato de Caso. **Medicina Veterinária**, Recife, v.5, n.4, p.26-33, 2011.
- COUTO, G.C. Oncologia. *In*: _____. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5 ed: Rio de Janeiro, Elsevier, 2015, cap. 11, p. 1126-1195.
- COVEY, J. L. *et al.* Stereotactic radiosurgery and fracture fixation in 6 dogs with appendicular osteosarcoma. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 43, n. 2, p. 174-181, 2014.
- DALECK, C. R.; NARDI, B.; Tumores ósseos. *In*: DALECK, C. R., NARDI, B. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Roca. 2016. cap. 45. p. 571-585.
- DAWE, J. Osteosarcoma in a 6-year-old Newfoundland dog: limb-sparing surgery and cisplatin chemotherapy. **The Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 48, n. 11, p. 1169, 2007.
- DIDIER, L., DELPRAT, C. Exemplos de indicações de quimioterapia. *In*: _____. **Quimioterapia Anticancerígena**. 1 ed. São Paulo: Roca. 2004. Cap. 6. p. 125-143.
- DIMOPOULOU, M., KIRPENSTEIJN, J, MOENS, H., KIK, M. Histologic prognosticators in feline osteosarcoma: A comparison with phenotypically similar canine osteosarcoma. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 10, n. 1, 2008; 37:466–471.
- DORSEY, K. E. Avaliação citológica das neoplasias. *In*: ROSENTHAL, R. C. **Segredos em Oncologia Veterinária**. 1 ed. Porto Alegre: ArtMed. 2004, cap. 6, p. 43-51.
- EHRHART, N. P., RYAN, S. D., FAN, T. M. Tumors of the skeletal *In*: WITHROW, S. J., VAIL, D. M., PAGE, R. L. **Small Animal Clinical Oncology**. 5 ed. St. Louis: Elsevier. 2013, cap. 24, p. 463-503.
- ENDICOTT, M. Principles of treatment for osteosarcoma. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 18, n. 2, p. 110-114, 2003.
- ENS, M. T. B. *et al.* Hemipelvectomy total em um gato com osteossarcoma osteoblástico. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 45, p. 1-4, 2017.

FINEMAN, L. S. Tumores da cavidade oral do cão e do gato. *In*: ROSENTHAL, R. C. **Segredos em Oncologia Veterinária**. 1 ed. Porto Alegre: ArtMed. 2004, cap. 31, p. 241-246.

FRIEDRICHS, K. R., YOUNG, K. M. Diagnostic cytopathology in clinical oncology. *In*: WITHROW, S. J., VAIL, D. M., PAGE, R. L. **Small Animal Clinical Oncology**. 5 ed. St. Louis: Elsevier. 2013, cap. 7, p. 111-130.

GELLER, D. S.; GORLICK, R. Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies. **Clinical Advances in Hematology & Oncology**, Nova Iorque, v. 8, n. 10, p. 705-718, 2010.

GOLDSCHIMDT, M. H., GOLDSCHIMDT, K. H. Epithelial and melanocytic tumors of the skin. *In*: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 5 ed, Iowa: John Wiley & Sons. 2017, cap. 4, p. 88-141.

HAHN, K. A. Getting a diagnosis. *In*: _____. **Veterinary Oncology**. Oxford, 4 ed: Butterworth-Heinemann, 2002, cap. 2, p. 7-63.

KEALEY, J. K., McALLISTER, H. Ossos e articulações. *In*: _____. **Radiologia e Ultrassonografia do Cão e do Gato**. 3 ed. São Paulo: Manole. 2005, cap. 4, p. 253-297.

LIPTAK, J. M. *et al.* Canine appendicular osteosarcoma: curative-intent treatment. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian North American Edition**, Los Angeles, v. 26, n. 3, p. 186-199, 2004.

LIPTAK, J. M. *et al.* Canine appendicular osteosarcoma: Diagnosis and paliative treatment. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian North American Edition**, Los Angeles, v. 26, n. 3, p. 172-185, 2004.

LIPTAK, J. M. The principles of surgical oncology. **Australian Veterinay Practitioner**, v. 27, n. 3, p. 114-121, 1997.

LITTLE, S., GREG, L. G. Doenças musculoesqueléticas. *In*: LITTLE, S. **O Gato Medicina Interna**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2015, cap. 26. p. 678-707.

LITTLE, S. Oncologia. *In*: LITTLE, S. **O Gato Medicina Interna**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2015, cap. 28, p. 741-776.

MACDONALD, T. L.; SCHILLER, T. D. Limb-sparing surgery using tantalum metal endoprosthesis in a dog with osteosarcoma of the distal radius. **The Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 51, n. 5, p. 497, 2010.

MORRIS, J; DOBSON, J. Skeletal system. *In*: _____. **Small Oncology**. 1 ed, Hoboken New Jersey: Wiley-Blackwell, 2001, cap.6, p. 78-94.

NAKATA, K. *et al.* Vertebral replacement for the treatment of vertebral osteosarcoma in a cat. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tóquio, p. 17-0142, 2017.

OGILVIE, G. K. Tumores ósseos. *In*: ROSENTHAL, R. C. **Segredos em Oncologia Veterinária**. 1 ed. Porto Alegre: ArtMed. 2004, cap. 24, p. 183-189.

PETAZZONI, M. Contralateral bone widening and transfer for limb sparing in a cat. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology**, Stuttgart, v. 29, n. 02, p. 174-180, 2016.

PURANIK, S. R. *et al.* Parosteal osteosarcoma: Report of a rare juxtacortical variant of osteosarcoma affecting the maxilla. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, Chennai, v. 18, n. 3, p. 432, 2014.

RUFF, C. F. *et al.* Imaging diagnosis - nuclear scintigraphic, radiological, and pathologic characteristics of metastatic pilomatricoma in a dog. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Oxford, v. 57, n. 6, p.58-62, 2016.

ROWLAND, P. H. O papel do patologista na oncologia veterinária. *In*: ROSENTHAL, R. C. **Segredos em Oncologia Veterinária**. 1 ed. Porto Alegre: ArtMed. 2004, cap. 7, p. 53-68.

STIMSON, E. L. *et al.* Extraskelatal osteosarcoma in the duodenum of a cat. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 36, n. 4, p. 332-336, 2000.

STURGESS, K. Notes on feline internal medicine. *In*: WILEY, J. **Organ Systems**. 1 ed, John Wiley Professio: New Jersey, 2013, sessão 4, cap 4, p. 307- 318.

SOARES, R. C. *et al.* Osteossarcoma de mandíbula inicialmente mimetizando lesão do periápice dental: relato de caso. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 71, n. 2, 2005.

THOPMSON, K. G., DITTMER, K. E. Tumors of bone. *In*: BLACKWELL, W. **Tumors in Domestic Animals**. 5 ed. Ames: John Wiley & Sons. 2017, cap. 10, p. 356-424.

WANG, K. *et al.* Bone scintigraphy in common tumors with osteolytic components. **Clinical Nuclear Medicine**, Philadelphia, v. 30, n. 10, p. 655-671, 2005.

WITTIG, J. C. *et al.* Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. **American family physician**, v. 65, n. 6, p. 1123-1137, 2002.