

Osteossarcoma pélvico metastático em cão

Metastatic Pelvic Osteosarcoma in a Dog

Felipe Martins Pastor¹, Pâmella de Cássia Pimenta Barbosa², Lígia Assunção Oliveira³,
Heloísa Cristina Teixeira de Carvalho¹, Gabriel Henrique Guimarães¹,
Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi¹ & Márcio de Barros Bandarra¹

ABSTRACT

Background: Osteosarcomas are malignant neoplasms of bone tissue, with a high prevalence in dogs, especially in large and giant breeds. More commonly, such alterations affect the appendicular skeleton and, to a lesser extent, the axial skeleton. In order to obtain an accurate diagnosis, it is necessary to combine cytological and histopathological findings with clinical parameters, imaging exams and macroscopic findings. In the present study, we report a rare case of combined-type pelvic osteosarcoma with pulmonary metastasis in a dog.

Case: A 5-year-old intact large male dog of mixed breed, was submitted to clinical care because of an increase in volume of the left perineal region. The cytological evaluation, performed without imaging exams, indicated that it was an undifferentiated sarcoma. An incisional biopsy defined the diagnosis as telangiectatic osteosarcoma, and with progressive clinical worsening, the patient died. Necropsic examination revealed multiple nodules in the lungs and an irregular mass with a hard to friable consistency. The mass was intensely vascularised and extended craniodorsally from the left ischial tuberosity to the base of the renal fossa. Microscopically, the neoplasm was diagnosed as combined osteosarcoma, consisting of the osteoblastic, chondroblastic, and telangiectatic subtypes. Metastases with a predominance of the chondroblastic subtype were observed in the lungs.

Discussion: This is the first report of combined-type canine osteosarcoma in the ischium. The case reported here is unusual, as there are few reports of canine osteosarcoma in the pelvic bones, and there is no concrete information regarding its histological appearance. Osteosarcoma is the most common bone neoplasm in dogs, representing up to 80% of the tumours found in such organs. In the present case, the dog was a large young adult with a higher probability of neoplasm development. A cytopathological examination is a diagnostic method with good sensitivity and specificity that can confirm osteosarcomas. However, in this case, the cytological diagnosis, performed without the information from the imaging exam, indicated that it was an undifferentiated sarcoma, given the impossibility of the architectural assessment of the lesion. Biopsy samples sent for histology may not be representative of the entire tumour, leading to misclassification of the histological type. Therefore, the evaluation of fragments from various sites of the lesions is recommended. Regarding the morphology of osteosarcomas, such neoplasms have the osteoblastic, chondroblastic, fibroblastic, telangiectatic, large cell, and poorly differentiated subtypes. With regard to tumours located in the axial skeleton, no studies have assessed the predominance of a particular morphological type, as well as the incidence of combined-type masses in dogs in this particular location. Such neoplasms are locally aggressive and have a high metastatic potential, with the lungs being the main location for implantation of neoplastic cells. There is no proven evidence of the correlation between morphological presentations and the presence of metastases from osteosarcomas in dogs. The histological type is not a predictive factor for the behaviour of the neoplasm. However, the anatomical location is considered as one of the factors with the greatest influence on the prognosis and metastatic potential. Rib masses are associated with a higher rate of metastases compared to others. The definitive diagnosis of osteosarcomas and its correct subclassification are of great importance in the prognosis of affected patients. These require an approach that considers the clinical findings, imaging examinations, and macroscopic and microscopic alterations.

Keywords: bone, canine, cytopathology, histopathology, neoplasm.

Descritores: canino, citopatologia, histopatologia, neoplasia, osso.

DOI: 10.22456/1679-9216.117129

Received: 30 July 2021

Accepted: 13 October 2021

Published: 10 December 2021

¹Setor de Patologia Animal & ²Setor de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, Hospital Veterinário, Universidade Federal de Uberlândia (UFU), MG, Brazil. ³Centro de Diagnóstico em Patologia Animal (PATCENTER), Uberlândia. CORRESPONDENCE: F.M. Pastor [felipempastor@gmail.com]. Setor de Patologia Animal, Hospital Veterinário - UFU. Av. Mato Grosso n. 3289. CEP 38405-314 Uberlândia, MG, Brazil.

INTRODUÇÃO

As neoplasias ósseas podem ser originadas a partir de qualquer um de seus componentes teciduais normais. Dentre os principais tecidos envolvidos, o ósseo e o cartilaginoso são as origens mais comumente diagnosticadas [26].

Nos cães, os osteossarcomas (OSA) são as neoplasias ósseas mais comuns, sendo as raças de grande porte e pacientes com idade superior a oito anos os mais acometidos [26,27]. Observa-se maior incidência da neoplasia nos ossos do esqueleto apendicular, enquanto locais como crânio e pelve possuem menor frequência [6,11].

Os OSAs apresentam ampla variação morfológica, e histologicamente são propostos seis subtipos: osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, telangiectásico, de grandes células e pouco diferenciado. Quando nenhum dos padrões morfológicos é predominante, recomenda-se a utilização do termo osteossarcoma do tipo combinado [13,26].

Para um diagnóstico acurado, as alterações citológicas e histológicas isoladas não fornecem informações suficientes quanto ao real comportamento do tumor, devendo-se sempre considerar parâmetros clínicos, exames de imagem e achados macroscópicos associados. O diagnóstico do tipo tecidual envolvido na neoplasia e sua correta classificação são indispensáveis, tendo em vista que o prognóstico e as condutas terapêuticas adotadas em diferentes neoplasias ósseas são variáveis [26].

Com base no exposto, objetivou-se relatar um caso de OSA do subtipo combinado, de localização pélvica atípica e com metástase pulmonar em um cão.

CASO

Um cão sem raça definida, de 5 anos de idade, com peso de 31,4 kg, foi encaminhado para atendimento clínico no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). A queixa principal era relacionada a um aumento de volume na região perineal esquerda, observado pelo tutor cerca de duas semanas antes da consulta.

A lesão consistia de uma massa mal delimitada, localizada na região da tuberosidade isquiática esquerda, elevada, com superfície irregular, consistência firme a dura, medindo cerca de 10 cm de diâmetro. Durante o exame físico, foi observada obstrução parcial do reto pela massa, além de sensibilidade dolorosa na região escrotal. O exame citopatológico evidenciou proliferação

neoplásica mesenquimal maligna, composta por células vacuolizadas, multinucleadas e com pleomorfismo elevado. A partir de tais características, o diagnóstico foi estabelecido como sarcoma indiferenciado.

Os aspectos radiológicos (Figura 1) obtidos posteriormente, demonstraram destruição óssea medular e cortical do tipo “roído de traça” em ísquio esquerdo, com reação periosteal agressiva do tipo “raios de sol” e triângulo de Codman. Também foi observada proliferação de tecidos moles, além de matriz tumoral presente tanto na lesão destrutiva, quanto na proliferação tecidos moles, contendo lesões de padrão misto escleróticas/osteolíticas e bordas com distinção restrita com zona de transição larga.

O tratamento prescrito consistiu de analgesia com cloridrato de tramadol [Cronidor^{®1} - 100 mg, v.o, TID, durante 5 dias], dipirona [Maxalgina^{®2} - 500 mg, v.o, TID, durante 5 dias] e gabapentina [Neurontin^{®3} - 300 mg, v.o, BID, durante 15 dias], e redução do processo inflamatório com meloxicam [Maxicam^{®4} - 0,1 mg/kg, s.c], além de terapia de suporte. Seis dias após o início do tratamento, relatou-se êmese, hiporexia, disúria, disquesia e claudicação em membro pélvico esquerdo. Realizou-se biópsia incisional e os achados microscópicos confirmaram tratar-se de um OSA do subtipo telangiectásico. Observaram-se células com marcado pleomorfismo, múltiplos núcleos e nucléolos evidentes, além de produção de matriz osteoide e áreas de necrose. O cão apresentou piora clínica progressiva e morreu 23 dias após a primeira avaliação clínica.

Os achados de necropsia foram: massa irregular de coloração brancacenta, intensamente vascularizada, de consistência dura com áreas multifocais friáveis, que se estendia craniodorsalmente da tuberosidade isquiática esquerda até a base da fossa renal, com 9,0 cm de extensão (Figura 2, A-C). Os pulmões exibiam múltiplas nodulações brancacentas, bem delimitadas, pouco elevadas, de contorno irregular, com tamanhos variando de 0,5 a 2,0 cm (Figura 2, D). Outros achados incluíram infartos renais e enterite fibrinosa difusa moderada, além de um nódulo de 5,0 cm aderido aos vasos da base cardíaca, diagnosticado microscopicamente como quimiodectoma.

Microscopicamente, a massa localizada em ísquio era caracterizada por proliferação neoplásica não delimitada e não encapsulada, composta por células mesenquimais arranjadas em feixes e trabéculas, sustentadas por variável quantidade de matriz

extracelular eosinofílica e entremeadas por abundante vascularização. As células possuíam formato cuboide a alongado, com citoplasmas basofílicos, e núcleos predominantemente alongados, de cromatina frouxa e únicos a múltiplos nucléolos evidentes. O pleomorfismo celular era acentuado, com média de 3 figuras de mitose por campo de 40x, e inúmeras células multinucleadas. Em determinadas regiões, as células possuíam formato cuboide e citoplasma claro, características de condrócitos, sendo sustentadas por abundante quantidade de matriz condroide de coloração basofílica. Por outro lado, as regiões mais profundas exibiam células alongadas, que por vezes formavam estruturas similares a vasos sanguíneos, preenchidos por intensa quantidade de hemácias. O diagnóstico foi estabelecido como OSA, cujo padrão tecidual observado variava amplamente entre os tipos osteoblástico, condroblástico e telangiectásico (Figura 3, A-E).

Os nódulos pulmonares exibiam características histológicas similares, com substituição do parênquima por células mesenquimais neoplásicas, sendo notado predomínio do padrão condroblástico (Figura 3, F). Também foi observada embolia neoplásica, caracterizada por células neoplásicas no interior de vasos sanguíneos. Dessa forma, o diagnóstico final foi estabelecido como OSA do tipo combinado com metástase pulmonar.

DISCUSSÃO

O presente artigo trata-se do primeiro relato de OSA canino do tipo combinado em ísquio. O caso aqui relatado é incomum pois, nas principais bases de dados consultadas, são escassos os relatos de OSA canino em ossos da pelve, e dentre estes, não haviam disponíveis informações quanto ao aspecto histológico. Em um estudo retrospectivo de OSAs em cães, 25,4% de tais neoplasias eram originadas em ossos do esqueleto axial, enquanto apenas em 5% (6/116) dos casos havia acometimento de ossos da pelve, sendo que em apenas 1 deles o sítio primário foi ísquio [11]. Em outra pesquisa, apenas 3 de 22 casos de osteosarcomas do esqueleto axial eram primários dos ossos da pelve [6]. Outros autores relataram 17,1% (7/41) de acometimento de ossos do esqueleto axial, não sendo observados casos de OSA pélvico em nenhum dos cães avaliados [3].

Os OSAs são as neoplasias ósseas mais comuns em cães, representando até 80% dos tumores encontrados em tais órgãos [18,27]. Cães com idade média de 8 anos

e de raças de porte grande e gigante são mais acometidos, sendo que apenas 5% dos casos são observados em pacientes com menos de 15 kg [4,21,24,26,27]. No presente caso o cão era um jovem adulto de grande porte, possuindo maior probabilidade de desenvolvimento da neoplasia, uma vez que cães de raças grandes e gigantes geralmente apresentam OSAs mais precocemente do que aqueles de raças menores [14].

Em relação às ferramentas de diagnóstico, o exame citopatológico é tido como método de boa sensibilidade e especificidade para a confirmação de OSAs [16]. No presente relato, o diagnóstico citológico, realizado sem as informações do exame de imagem, indicou tratar-se de um sarcoma indiferenciado. A concordância descrita entre a citologia e o histopatológico no diagnóstico de lesões ósseas em cães é de 69,2% [22], havendo limitações quanto à impossibilidade da avaliação arquitetural da lesão, que pode conduzir a um diagnóstico inespecífico de sarcoma, impedindo a classificação correta do tipo tumoral [22]. Dessa forma, observa-se que o exame citopatológico, quando realizado isoladamente, não é suficiente para estabelecer o diagnóstico de neoplasias ósseas, se fazendo necessário considerar os achados clínicos, aliados aos exames de imagem, alterações macroscópicas e histopatologia.

Um dos fatores que dificultam o diagnóstico microscópico é o fato de que amostras de biópsias enviadas para histologia podem não ser representativas de todo o tumor [26]. Assim, para um diagnóstico histopatológico acurado é necessária a avaliação de fragmentos de vários sítios da lesão.

Morfologicamente, os OSAs podem apresentar variantes, sendo classificados em seis subtipos: osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, telangiectásico, de grandes células, e pouco diferenciado [13,25]. O tipo osteoblástico é o mais frequente, enquanto o condroblástico é menos relatado [19]. Em um estudo, 48% (25/52) dos OSAs avaliados eram do tipo combinado, contendo 2 ou 3 populações celulares distintas, sendo comum a combinação dos subtipos osteoblástico e condroblástico [3].

Em relação aos subtipos de OSAs do esqueleto axial, não foram encontrados estudos que avaliassem a predominância de um determinado tipo morfológico, bem como a incidência de massas do tipo combinado em cães nesta localização em particular. Histologicamente, o padrão observado para tais neoplasias é variável. Os aspectos histológicos de OSA condroblástico no palato duro de um cão incluem células

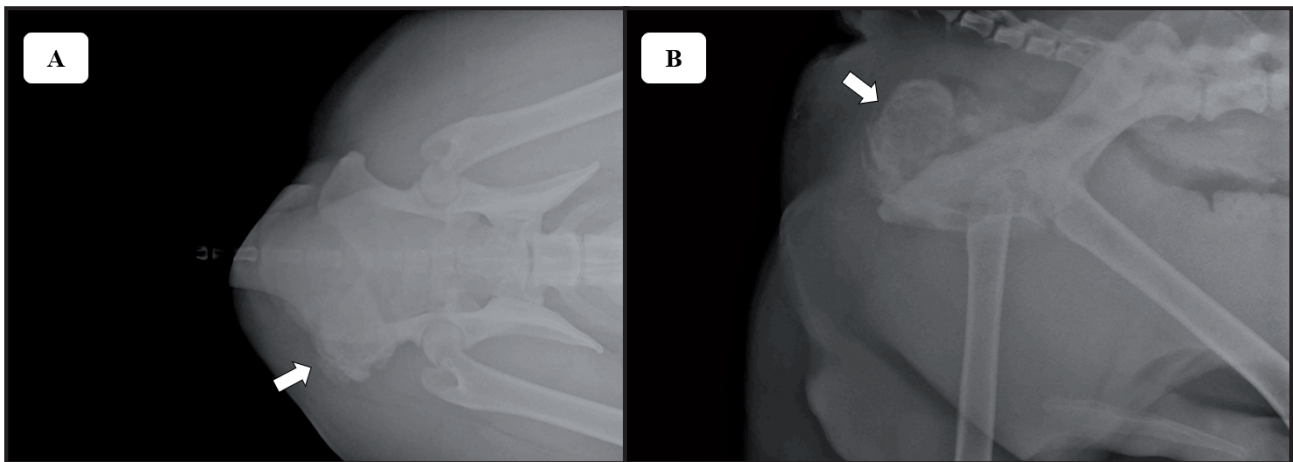


Figura 1. Aspectos radiográficos da massa localizada na região de tuberosidade isquiática esquerda (setas). A- Projeção ventrodorsal. B- Projeção laterolateral esquerda.

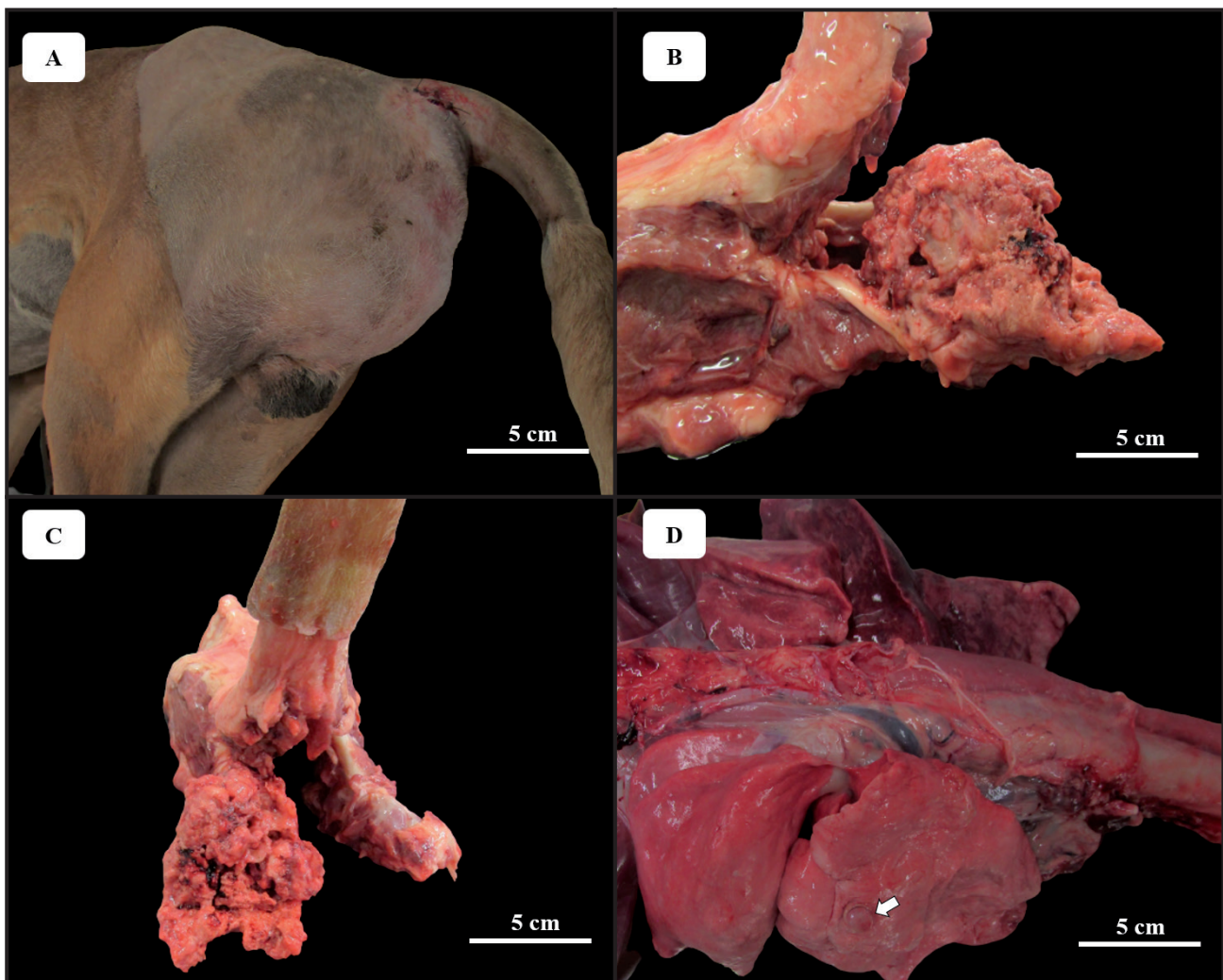


Figura 2. OSA primário em ísqiuo de cão. A- Aumento de volume em região de tuberosidade isquiática esquerda. B- Tuberosidade isquiática esquerda com massa irregular de coloração brancacenta, intensamente vascularizada, de consistência dura com áreas multifocais friáveis. Vista lateral. C- Tuberosidade isquiática esquerda, evidenciada após dissecação. Vista caudal. D- Pulmões exibindo nodulação metastática em lobo cranial direito (seta).

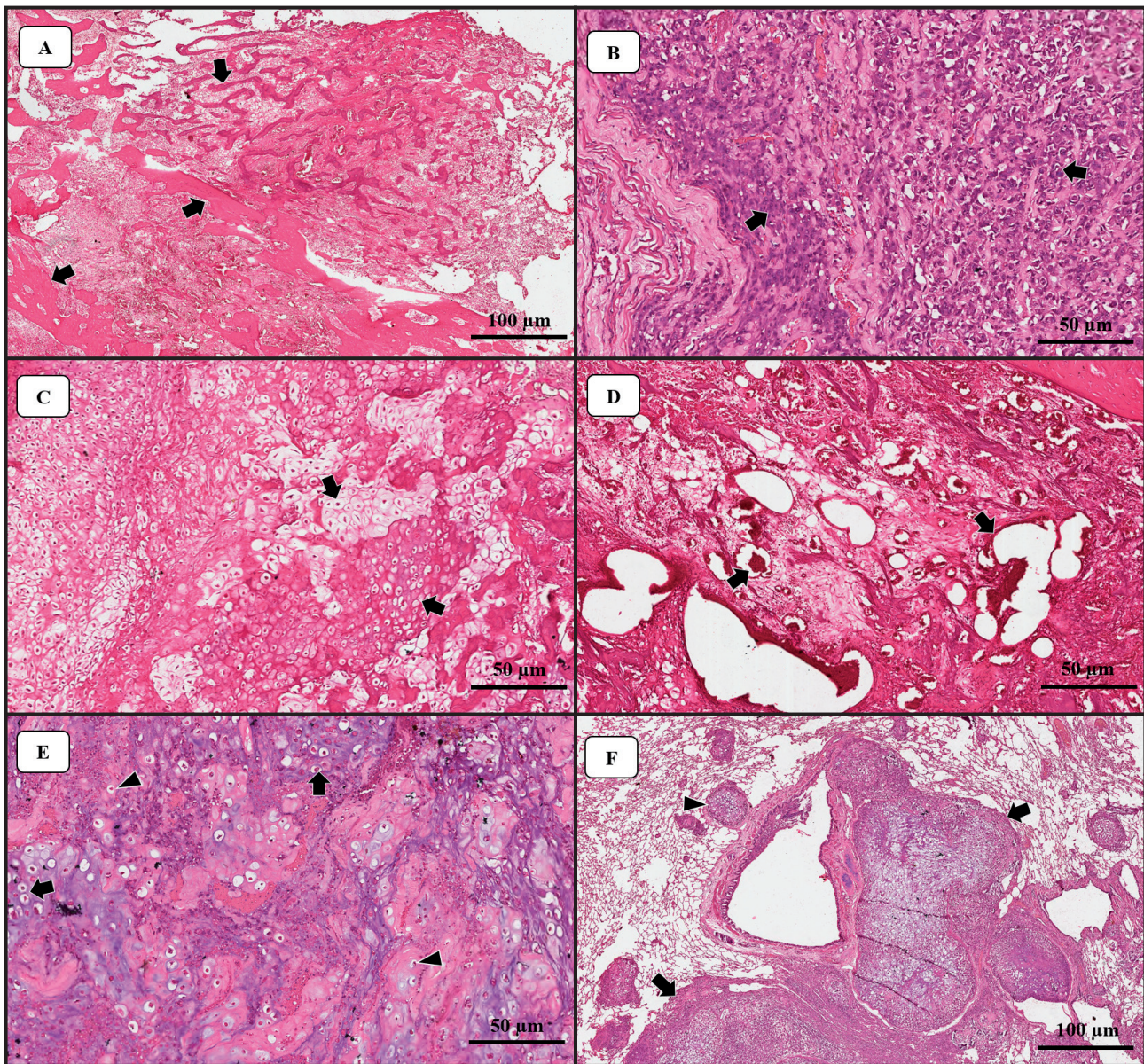


Figura 3. Fotomicrografias de OSA combinado primário de ísqüio em cão. A- Proliferação óssea composta por trabéculas de tecido ósseo (setas) entremeadas por abundante vascularização [HE 10x; barra= 100 µm]. B- Padrão osteoblástico, com acentuada quantidade de osteoblastos atípicos (setas) [HE 40x; barra= 50 µm]. C- Padrão condroblástico, com abundante presença de condrócitos (setas) e trabéculas ósseas [HE 40x; barra= 50 µm]. D- Padrão telangiectásico, com abundantes formações vasculares repletas de hemácias (setas) em permeio às trabéculas ósseas [HE 40x; barra= 50 µm]. E- Padrão misto, com condrócitos entremeados em matriz condroide (setas) e osteoblastos alojados em matriz osteoide (cabeças de seta) [HE 40x; barra= 50 µm]. F- Metástase de OSA combinado primário de ísqüio em pulmão. Substituição do parênquima por células mesenquimais neoplásicas (setas) e presença de células neoplásicas em vasos sanguíneos pulmonares (embolia neoplásica) (cabeça de seta) [HE 10x; barra= 100 µm].

mesenquimais altamente pleomórficas, com elevada atipia, além de produção de matriz osteoide [23]. Tais considerações são compatíveis com as observadas no presente caso, no qual também foi observado acentuado grau de atipia nas áreas com padrão condroblástico. Por sua vez, o subtipo condroblástico, quando localizado em costelas pode apresentar atipia moderada a acentuada, com nucléolos evidentes e células multinucleadas [8], características similares àquelas observadas no presente relato. Pela ampla variação entre os tipos osteoblástico, condroblástico e telangiectásico, o

diagnóstico estabelecido no presente caso foi de OSA do tipo combinado.

Em relação ao comportamento biológico dos OSAs, sabe-se que tais neoplasias são localmente agressivas e com alto potencial metastático, sendo os pulmões o principal local de implantação das células neoplásicas [1,14,15]. Os OSAs do esqueleto axial são apontados como de alta taxa metastática [17], corroborando com o presente caso, no qual haviam vários focos metastáticos nos pulmões. Apesar disso, alguns autores [2,11] apontam baixa ocorrência de metástas-

ses em OSAs axiais. Não há evidências comprovadas da correlação entre as apresentações morfológicas e a presença de metástases de OSAs nos cães [3]. Da mesma forma, o tipo histológico não parece ser um fator preditivo, apesar de estudos apontarem o subtipo fibroblástico como de melhor prognóstico [25], e o telangiectásico como aquele menos favorável [10].

A taxa de sobrevida pode ser influenciada por fatores como a radioterapia e raça. Em 8 cães que receberam radioterapia completa, a média de sobrevida foi de 256 dias, contra 79 dias naqueles que receberam apenas tratamento paliativo [6]. No presente caso, a sobrevida do paciente foi de 23 dias e o mesmo não recebeu terapia antineoplásica, o que demonstra que a mesma pode ser importante no tratamento dos OSAs. Quanto à raça, cães Golden Retriever e Labrador Retriever apresentaram sobrevida de 100 dias, enquanto aqueles sem raça definida exibiram sobrevida média de 264 dias [6].

A localização anatômica é considerada um dos fatores de maior influência sobre o prognóstico e o potencial de geração de metástases dos OSAs. As neoplasias localizadas em costelas são associadas a maior potencial metastático quando comparado aos demais, enquanto casos de OSA em mandíbula possuem baixo risco de metástases e maior sobrevida [10,11,18,20]. Não foram encontrados, na literatura consultada, estudos que pudessem avaliar

a o prognóstico e potencial metastático de OSAs em pelve, uma vez que tal apresentação é rara.

Fatores, como níveis séricos de fosfatase alcalina, presença de metástases, grau histológico e grau de vascularização são fortemente influentes sobre o prognóstico dos OSA em cães, tendo em vista que neoplasias de alto grau e altamente vascularizadas possuem comportamento mais agressivo [5,7,9,12]. O mesmo pode ser confirmado no presente caso, onde a ampla variação morfológica, elevado grau de vascularização e presença de metástases pulmonares estavam presentes, culminado com sobrevida curta.

O osteossarcoma pélvico do subtipo combinado é raro, pode ser metastático e apresenta prognóstico desfavorável. O diagnóstico definitivo da neoplasia somente pode ser realizado por meio de avaliação histológica, assim como sua classificação. Uma abordagem multidisciplinar, que considere os achados clínicos, exames de imagem, e as alterações macro e microscópicas é necessária em tais casos.

MANUFACTURERS

¹Agener União - Saúde Animal. São Paulo, SP, Brazil.

²Natulab Laboratório S.A. Santo Antônio de Jesus, BA, Brazil.

³Laboratórios Pfizer Ltda. Itapevi, SP, Brazil.

⁴Ourofino Saúde Animal. Cravinhos, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Brodey R.S. & Riser W.H. 1969. Canine osteosarcoma: a clinicopathologic study of 194 cases. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 62: 54-64.
- 2 Castro J.L.C., Santalucia S., Nazareth W., Castro V.S.P., Pires M.V.M., Leme Jr. P.T.O., Paula L.R., Ururahy K.C.B, Corrêa L.F.D. & Raiser A.G. 2013. Axial osteosarcoma in dog - Case report. *Journal of Veterinary Advances*. 3(1): 29-33.
- 3 Cavalcanti J.N., Amstalden E.M.I., Guerra J.L. & Magna L.C. 2004. Osteosarcoma in dogs: clinical-morphological study and prognostic correlation. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 41: 299-305.
- 4 Cooley D.M. & Waters D.J. 1977. Skeletal neoplasms of small dogs: a retrospective study and literature review. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 33(1): 11-23.
- 5 Coomber B.L., Denton J., Sylvestre A. & Kruth S. 1998. Blood vessel density in canine osteosarcoma. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 62(3): 199-204.
- 6 Dickerson M.E., Page R.L., LaDue T.A., Hauck M.L., Thrall D.E., Stebbins M.E. & Price G.S. 2001. Retrospective analysis of axial skeleton osteosarcoma in 22 large breed dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 15(2): 120-124.
- 7 Ehrhart N., Dernell W.S., Hoffmann W.E., Weigel R.M., Powers B.E. & Withrow S. 1998. Prognostic importance of alkaline phosphatase activity in serum from dogs with appendicular osteosarcoma: 75 cases (1990-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 213(7): 1002-1006.
- 8 França Silva F.M., Fabretti A.K., Silva E.O., Silva V.C.L., Reis A.C.F., Maia F.C.L., Alves L.C. & Pereira P.M. 2015. Atypical chondroblastic osteosarcoma in the axial skeleton in a dog. *Semina: Ciências Agrárias*. 36(1): 295-300.

- 9 Garzotto C.K., Berg J., Hoffmann W.E. & Rand W.M. 2000. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase activity in canine appendicular osteosarcoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 14(6): 587-592.
- 10 Hammer A.S., Weeren F.R., Weisbrode S.E. & Padgett S.L. 1995. Prognostic factors in dogs with osteosarcomas of the flat or irregular bones. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 31(4): 321-326.
- 11 Heyman S.J., Diefenderfer D.L., Goldschmidt M.H. & Newton C.D. 1992. Canine axial skeletal osteosarcoma. A retrospective study of 116 cases (1986 to 1989). *Veterinary Surgery*. 21(4): 304-310.
- 12 Kirpensteijn J., Kik M., Rutteman G.R. & Teske E. 2002. Prognostic significance of a new histologic grading system for canine osteosarcoma. *Veterinary Pathology*. 39(2): 240-246.
- 13 Loukopoulos P. & Robinson W.F. 2007. Clinicopathological relevance of tumor grading in canine osteosarcoma. *Journal of Comparative Pathology*. 136(1): 65-73.
- 14 Misdorp W. & Hart A.A. 1979. Some prognostic and epidemiologic factors in canine osteosarcoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 62(3): 537-545.
- 15 Mueller F., Fuchs B. & Kaser-Hotz B. 2007. Comparative biology of human and canine osteosarcoma. *Anticancer Research*. 27(1A): 155-164.
- 16 Nejad M.R.E., Vafaei R., Masoudifard M., Nassiri S.M. & Salimi A. 2019. Aggressive chondroblastic osteosarcoma in a dog: A case report. *Veterinary Research Forum*. 10(4): 361-364.
- 17 Neuwald E.B., Veiga D.C., Gomes C., Oliveira E.C. & Contesini E.A. 2006. Osteossarcoma craniano em um cão. *Acta Scientiae Veterinariae*. 34: 215-219.
- 18 Patnaik A.K., Lieberman P.H., Erlandson R.A. & Liu S.K. 1984. Canine sinonasal skeletal neoplasms: chondrosarcomas and osteosarcomas. *Veterinary Pathology*. 21(5): 475-482.
- 19 Patnaik A.K. 1990. Canine extraskeletal osteosarcoma and chondrosarcoma: A clinicopathologic study of 14 cases. *Veterinary Pathology*. 27(1): 46-55.
- 20 Pirkey-Ehrhart N., Withrow S.J., Straw R.C., Ehrhart E.J., Page R.L., Hottinger H.L., Hahn K.A., Morrison W.B., Albrecht M.R. & Hedlund C.S. 1995. Primary rib tumors in 54 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 31(1): 65-69.
- 21 Ru G., Terracini B. & Glickman L.T. 1998. Host related risk factors for canine osteosarcoma. *The Veterinary Journal*. 156(1): 31-39.
- 22 Sabattini S., Renzi A., Buracco P., Defourny S., Garnier Moiroux M., Capitani O. & Bettini G. 2017. Comparative assessment of the accuracy of cytological and histologic biopsies in the diagnosis of canine bone lesions. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 31(3): 864-871.
- 23 Silveira B.L., Cassali G.D. & Lopes T.C.M. 2021. Osteossarcoma em palato duro de cão - relato de caso. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 73(1): 207-213.
- 24 Spodnick G.J., Selvarajah G.T., Nielen M. & Kirpensteijn J. 1992. Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978-1988). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 200(7): 995-999.
- 25 Straw R.C., Powers B.E., Klausner J., Henderson R.A., Morrison W.B., McCaw D.L., Harvey H.J., Jacobs R.M. & Berg R.J. 1996. Canine mandibular osteosarcoma: 51 cases (1980-1992). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 32(3): 257-262.
- 26 Thompson K.G. & Dittmer K.E. 2017. Tumors of bone. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals*. 5th edn. Hoboken: Wiley-Blackwell, pp.356-424.
- 27 Zaghoul A., Awadin W., Mosbah E. & Rizk. A. 2017. Chondroblastic osteosarcoma in right thigh of a bitch. *Revue Vétérinaire Clinique*. 52(2): 47-50.